Molekulardynamik-Simulation via eines Faltungsansatzes im Potential

Lisa Brust

Studiengang: Mathematik

Matrikelnummer: 330793

Masterarbeit zur Erlangung des akademischen Grades
Master of Science

Institut für Mathematik
Fakultät II

Technische Universität Berlin

16. September 2017

Lisa Brust

Molekulardynamik-Simulation via eines Faltungsansatzes im Potential

© 16. September 2017

1. Gutachter: PD. Dr. Konstatnin Fackeldey
2. Gutachter: PD. Dr. Marcus Weber

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und eigenhändig sowie ohne unerlaubte fremde Hilfe und ausschließlich unter Verwendung der aufgeführten Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe.

Berlin, den _____

_____

Lisa Brust

Danksagung

Mein erster Dank richtet sich an PD. Dr. Konstatnin Fackeldey und PD. Dr. Marcus Weber, die mir eine schöne und lehrreiche Zeit am Zuse Institut Berlin ermöglicht haben.

Ein herzlicher Dank geht an Jannes Quer für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Masterarbeit. Danke für die Betreuung, die viele Zeit und das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Mein persönlicher Dank gilt meiner Oma, meiner Schwester und insbesondere meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht und mich in all meinen Entscheidungen unterstützt haben. Zuletzt möchte ich mich auch bei meinem Freund für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanken.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **1**

2 Modelle **5**

2.1 Kraftfelder 6

2.2 Stochastisches Modell 9

2.2.1 Diskretisierung des stochastischen Prozesses 13

2.3 Transferoperator 15

2.3.1 Diskretisierung des Transferoperators 19

3 Faltungsansatz **23**

3.1 Idee 23

3.2 Berechnung der Faltung 26

4 Evaluation durch MD-Simulationen **33**

4.1 Faltung der Torsions-Potentialfunktion 35

4.2 Faltung der Lennard-Jones-Potentialfunktion 44

4.3 Faltung der gesamten Potentialfunktion 51

5 Zusammenfassung und Ausblick **57**

6 Anhang **59**

Literaturverzeichnis **80**

1 Einleitung

Die Computersimulation molekularer Dynamik ist ein nützliches Werkzeug, um Bewegungen von Molekülen und deren Atomen in einem bestimmten Zeitfenster zu simulieren. Anwendung findet die Computersimulation in den Naturwissenschaften, in den Materialwissenschaften und in der Wirkstoffentwicklung, worin Moleküle für eine Vielzahl an Anwendungsgebieten entworfen und simuliert werden [3]. Im Bereich des Wirkstoffdesigns, zum Beispiel, gelang es Weber et al. [24] mit Hilfe der Computersimulation ein Opioidrezeptor-Agonist zu entwerfen, der die schmerzstillende Wirkung bisheriger Opioide besitzt ohne dabei die schädlichen Nebenwirkungen des Medikamentes zu verursachen.

Die Molekulardynamik (MD)-Simulation errechnet das zeitliche Verhalten eines molekularen Systems, um dessen Eigenschaften in Bezug auf dessen Struktur und Bewegung zu verstehen [11]. Als Grundlage dient ein mathematisches Modell, das die physikalischen Bewegungen von Atomen und Molekülen beschreibt. Ein wichtiger Faktor hierbei ist die Wahl des Kraftfeldes, welches bestimmt, wie stark die verschiedenen Kräfte auf die Atome wirken. Die resultierenden Bewegungsgleichungen werden in der Regel mit einem numerischen Integrationsverfahren approximiert, welches eine zeitabhängige Trajektorie des molekularen Systems erzeugt.

Moleküle bilden sehr komplexe Systeme. Eine besondere Herausforderung liegt in der großen Anzahl an Freiheitsgraden, welche analytische Untersuchungen erschweren. Durch sie können Moleküle viele Konfigurationen annehmen. Dabei liegt der Gleichgewichtszustand in einem energetischen Minimum. Die Bestimmung der energetischen Extrema ist von zentraler Bedeutung, da durch sie charakteristische Eigenschaften des Moleküls bestimmt werden können. Ein weiteres Problem stellt jedoch die hohe Dimensionalität der Energielandschaft, die eine direkte Analyse unmöglich macht.

Eine numerische Herausforderung in MD-Simulationen sind die Metastabilitäten. Metastabile Konformationen sind Strukturen eines Moleküls, die dessen Funktionsfähigkeit im Wesentlichen bestimmen [23]. Sie lassen sich durch die energetischen Minima charakterisieren und sind somit schwer zu identifizieren. Unter der Annahme, dass die Energielandschaft durch wohldefinierte Energiebarrieren getrennt ist, können wir metastabile Konformationen auch als Teilmengen charakterisieren, in denen Trajektorien eine sehr lange Zeit verweilen bevor sie in eine andere metastabile Teilmenge springen. Dabei erfordert der Sprung zwischen den Metastabilitäten eine ausreichend große Kraft, die einen Wechsel über hohe Energiebarrieren verursachen kann. Metastabilität

bedeutet auch, dass die Verteilung des Moleküls multimodal ist, da es schwer ist den Modus des angestrebten Wahrscheinlichkeitsmaßes zu verlassen. Bereiche, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit besucht werden, sind somit von Bereichen mit niedriger Aufenthaltswahrscheinlichkeit getrennt [2].

Um Metastabilität bildlich zu veranschaulichen, betrachten wir in Abbildung 1.0.1 den Torsionswinkel des Moleküls Butan. Die zugrunde liegende MD-Simulation wurde mit einer stochastischen Dynamik realisiert. Der zeitliche Verlauf des Torsionswinkels zeigt lange Aufenthaltsdauern in den metastabilen Mengen mit seltenen Sprüngen in andere metastabile Mengen und die Verteilung des Systems in Abhängigkeit des Torsionswinkels ist multimodal.

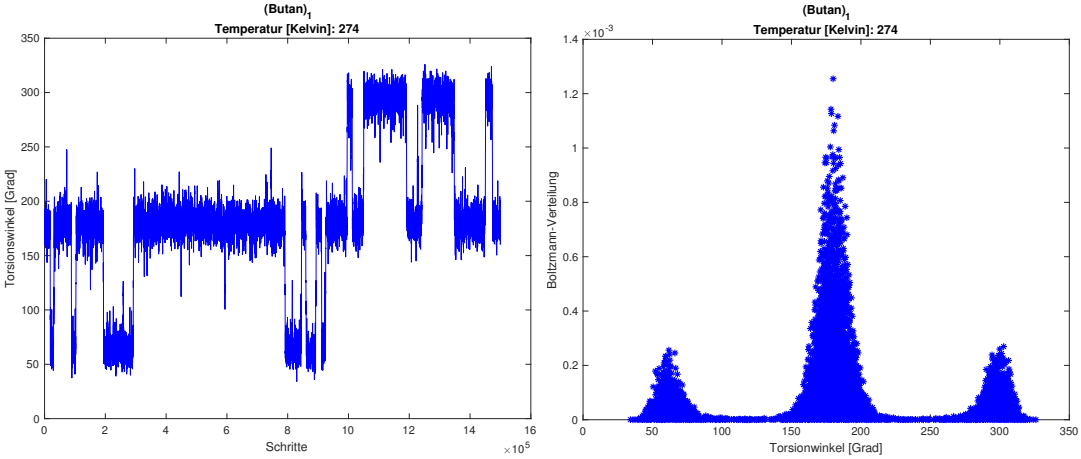


Abbildung 1.0.1: Auf den Torsionswinkel projizierte Trajektorie (links) und projizierte Verteilung (rechts).

Ziel der Simulation ist es, die Verteilung des Moleküls zu berechnen. Dafür müssen die Übergänge zwischen den metastabilen Bereichen simuliert werden. Die langen Aufenthaltsdauern in den metastabilen Mengen erschweren dies jedoch und erfordern im Allgemeinen das Simulieren sehr langer Trajektorien. Denn um effiziente Dynamiken und eine realistische Wahrscheinlichkeitsverteilung zu generieren, müssen sowohl mikroskopische als auch makroskopische Betrachtungen berücksichtigt werden. Auf mikroskopischer Ebene sind Bewegungen im Femtosekundenbereich von Interesse, wohingegen auf makroskopischer Ebene, auf welcher Übergänge zwischen metastabilen Konformationen beobachtet werden, wesentlich längere Zeitskalen benötigt werden (beginnend im Mikrosekunden- bis Sekundenbereich) [4].

Um das Generieren von Trajektorien effizienter zu gestalten und um den Rechenaufwand zu reduzieren, wurden sogenannte beschleunigte Simulationsmethoden (engl.: „Enhanced Sampling Methods“) entwickelt. Dabei ist das Ziel, die Simulationsdauer zu verkürzen und weiterhin alle charakteristischen Eigenschaften des Moleküls abzubilden. Es gibt zum Beispiel die Verfahren „Metadynamics“ von Laio und Parinello [26] und „Adaptive Biasing Force“ von Darve und Porohille [28], die das Verlassen von meta-

stabilen Konformationen beschleunigen, in dem sie das Potential bzw. das Kraftfeld transformieren. Weitere Ansätze sind Simulationen, in denen die Dynamik mit höherer Temperatur generiert wird, so dass das Überqueren von Energiebarrieren erleichtert wird, sowie Methoden, in denen Simulationen parallel ausgeführt werden. Beispiele solcher Verfahren sind „Temperature-Accelerated Dynamics“ von Sorensen und Voter [25] und „Parallel Tempering“ von Hansmann [27].

Quer und Weber haben einen Faltungsansatz [1] entwickelt, der ebenfalls als beschleunigte Simulationsmethode dienen soll. Dieser Ansatz basiert auf einer Transformation des Potentials, die durch eine Faltung realisiert wird und die die Metastabilität mindern soll. Das Potential beschreibt die Energielandschaft des Zustandsraumes und wird über das Kraftfeld eines Moleküls definiert.

Der Faltungsansatz wurde in [1] erfolgreich an einem eindimensionalen Beispiel demonstriert. Im Rahmen dieser Arbeit untersuchen wir, welchen Einfluss die Faltung auf einem mehrdimensionalen Raum auf die Metastabilität hat. Es ist bereits bekannt, dass die im Faltungsansatz verwendete Transformation zu einer Glättung des Potentials führt, da die Potentialfunktion mit einer Gauß-Funktion gefalten wird. Die resultierende Transformation entspricht der Transformation in der Diffusionsgleichungs-Methode von Piela et al. [12]. Hierbei ist das Ziel, durch Glättung des Potentials das globale Minimum zu finden. In den Referenzen [12, 13, 10] zeigen die Autoren, dass eine Transformation entsprechend der Diffusionsgleichung zu einer Glättung des Potential führt. Es wird gezeigt, dass die Anzahl der eindeutigen Minima abnimmt und dass die Höhe der Sattelpunkte sinkt, wodurch die Tiefe der Minima reduziert wird. Die Sattelpunkte repräsentieren die Barrieren in der molekularen Energielandschaft.

Die vorgestellte Methode wird in [1] auf das Simulieren von Molekülen übertragen, in dem durch niedrigere Energiebarrieren kürzere Austrittszeiten aus den metastabilen Mengen generiert werden sollen. Mögliche Anwendungen sind zum Beispiel das Extrapolieren der verkürzten Austrittszeiten im originalen Potential. Um die charakteristischen Eigenschaften des Systems durch Transformation des Potentials nicht zu verlieren, können Austrittszeiten im transformierten Potential generiert und anschließend benutzt werden um Austrittszeiten im originalen Potential zu extrapolieren. Die Extrapolation erfolgt, zum Beispiel, mit einer logarithmischen Regression, die auf dem Gesetz von Kramer basiert [29].

Um molekulare Simulationen auszuführen, haben sich die Softwarepakete CHARMM[1], AMBER[2] oder auch GROMACS[3] durchgesetzt. Da sich diese Softwarepakete jedoch nicht eignen um Änderungen im Potential vorzunehmen, verwenden wir das MATLAB-Programm TrajLab [20], mit dem wir entsprechende Anpassungen leicht vornehmen können. TrajLab setzt sich aus zwei Softwarepaketen zusammen: „MolDynSim“ und „Me-

[1] Chemistry at HARvard Macomolecular Mechanics
[2] Assisted Model Building with Energy Refinement
[3] Groningen Machine for Chemical Simulations

taStable“. Das Skript MolDynSim bietet klassische MD-Simulationen, die auf Kraftfeldern basieren während MetaStable die Metastabilität der molekularen Konformationen durch adaptives Clustering analysiert.

MolDynSim wurde um den Euler-Maruyama- und den Metropolis-angepassten Langevin-Algorithmus (MALA) erweitert sowie um Funktionen, die die transformierten Potentialfunktionen berechnen.

Diese Arbeit unterteilt sich in vier Kapitel. Nach der Einleitung erfolgt im 2. Kapitel eine mathematische Beschreibung des Modells, auf der die durchgeführte MD-Simulation basiert. Zuerst definieren wir die in Butan wirkenden Kraftfelder, dann führen wir die (überdämpfte) Langevin-Dynamik ein, mit welcher wir die mikroskopischen Bewegungen des Systems beschreiben. Anschließend werden numerische Integrationsverfahren vorgestellt, mit denen wir die Bewegungsgleichungen lösen können. Dabei betrachten wir den Euler-Maruyama-Algorithmus sowie den Metropolis-angepassten Langevin-Algorithmus. Nachfolgend führen wir den Transferoperator ein und stellen einen Ansatz vor, mit dem wir die metastabilen Mengen identifizieren können.

In Kapitel 3 erläutern wir den Faltungsansatz, wobei wir dessen Idee anhand eines eindimensionalen Beispiels illustrieren und das transformierte Potential für Butan berechnen.

Im 4. Kapitel evaluieren wir den Faltungsansatz, in dem wir MD-Simulationen am Molekül Butan durchführen und ihre Ergebnisse diskutieren. Dabei betrachten wir verschiedene Fälle: Im ersten Fall transformieren wir nur das sogenannte Torsionswinkel-Potential, im zweiten Fall nur das Lennard-Jones-Potential und im Letzten transformieren wir das gesamte Potential.

Abschließend erfolgt in Kapitel 5 eine Zusammenfassung der Ergebnisse und ein Ausblick.

2 Modelle

Dieses Kapitel ist der Modellierung des molekularen Systems und der molekularen Dynamik gewidmet. Zudem führen wir ein Modell ein, das uns ermöglicht Metastabilität zu charakterisieren. Zuerst beschreiben wir das Simulationsmodell, mit welchem wir Butan modellieren. Wir folgen dabei der Notation aus [3] und [5].

Wir betrachten ein einzelnes molekulares System im dreidimensionalen Raum mit N Atomen. Die Koordinaten eines Atoms i seien durch $q_i \in \mathbb{R}^3$ gegeben und die Positionen aller N Atome seien durch die Ortskoordinaten $q = (q_1, \ldots, q_N) \in \mathbb{R}^d$ mit $d = 3N$ gegeben. Die entsprechenden Impulskoordinaten sind im Vektor $p = (p_1, \ldots, p_N) \in \mathbb{R}^d$ enthalten. Wir bezeichnen $(q, p) \in \mathbb{R}^{2d}$ als mikroskopischen Zustand und $\mathbb{R}^{2d}$ als Zustandsraum. Für ein vereinfachtes System, das nur durch die Positionen der Atome bestimmt wird, bezeichnet $q \in \mathbb{R}^d$ den mikroskopischen Zustand und $\mathbb{R}^d$ den Zustandsraum. Auf makroskopischer Ebene betrachten wir die Verteilung des mikroskopischen Systems, auch Ensemble genannt [5]. Das sogenannte mikrokanonische Ensemble charakterisiert sich über eine konstante Anzahl an Atomen, konstantem Volumen und konstanter totaler Energie. Für eine ausführliche Darstellung dieses Ensembles sei auf [3] und [5] verwiesen. Wir betrachten das sogenannte kanonische Ensemble, das sich durch eine konstante Anzahl an Atomen, konstantem Volumen und konstanter Temperatur auszeichnet. Das kanonische Ensemble ist invariant gegenüber der Dynamik [17]. Dies bedeutet, dass der makroskopische Zustand für alle Zeiten in einem mikroskopischen System gleich ist und dass das dynamische mikroskopische System im Gleichgewicht ist. Die Gleichgewichtszustände des molekularen Systems sind durch die Minima der potentiellen Energielandschaft gegeben. Die potentielle Energie bestimmt das Potential des molekularen Systems, das durch die Wechselwirkungen der N Atome entsteht und das durch die Potentialfunktion

$$V : \mathbb{R}^d \to \mathbb{R},\ q \mapsto V(q)$$

gegeben ist. Wir nehmen an, dass die Funktion V differenzierbar ist.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf einer positionsabhängigen Darstellung des molekularen System, so dass wir das kanonische Maß für ein vereinfachtes System formulieren.

Definition 2.1. Es sei $e^{-\beta V} \in L^1(\mathbb{R}^d)$. Das kanonische Wahrscheinlichkeitsmaß μ auf

$\mathbb{R}^d$ ist durch

$$\mu(dq) = \frac{1}{Z_\mu} e^{-\beta V(q)} dq, \quad Z_\mu = \int_{\mathbb{R}^d} e^{-\beta V(q)} dq \tag{2.1}$$

gegeben, wobei $\beta = (k_B T)^{-1} > 0$ mit T als Temperatur und k_B als Boltzmann-Konstante. Das Wahrscheinlichkeitsmaß μ stellt die Boltzmann-Gibbs Verteilung dar [5].

Die Boltzmann-Gibbs-Verteilung, auch Boltzmann-Verteilung genannt, gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der das Molekül einen bestimmten Zustand annimmt, bzw. wie lange sich das Molekül in einer bestimmten Menge befindet. Sei A eine beliebige Menge. Dann beschreibt

$$\mu(A) = Z_\mu^{-1} \int_A e^{-\beta V(q)} dq$$

die Aufenthaltswahrscheinlichkeit des Moleküls in der Menge A.

2.1 Kraftfelder

In diesem Abschnitt definieren wir die in Butan wirkenden Kraftfelder.

Das Kraftfeld eines einzelnen molekularen Systems ist durch $F(q) = -\nabla V(q)$ gegeben und wird durch die Wechselwirkungen der Atome generiert. Die Wechselwirkungen entstehen sowohl zwischen gebundenen als auch nicht-gebundenen Atomen und entstehen zwischen zwei, drei oder vier Atomen. Im Allgemeinen setzt sich eine Potentialfunktion V aus Einzelpotentialen für Bindungslänge, Bindungswinkel, Torsionswinkel und nichtbindenden Wechselwirkungen zusammen.

In der molekularen Simulation werden empirische Potentialfunktionen eingesetzt. Dabei wird angenommen, dass das Potential eine bestimmte funktionale Form annimmt, die abhängig von einer Menge an Parametern ist [5]. Je nach Zielanwendung und praktischen Aspekten, wie Genauigkeit und Rechenaufwand, werden unterschiedliche Potentialfunktionen gewählt [7]. Wir verwenden eine Potentialfunktion von CHARMM[1] Kraftfeldern [15], wobei die Parameter in MolDynSim [20] gegeben sind.

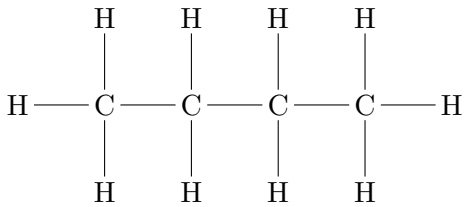


Abbildung 2.1.1: Molekül Butan, das ein Kohlenwasserstoff darstellt, welches nur aus den beiden Elementen Kohlenstoff und Wasserstoff besteht.

[1] Chemistry at HARvard Macomolecular Mechanics

Das Kraftfeld basiert auf dem Modell von Ryckaert und Bellemans [9], der sogenannten „vereinten Atom-Darstellung“, in welchem Wasserstoff-Atome mit ihren benachbarten Kohlenstoff-Atomen vereint werden und somit nicht explizit abgebildet werden. Da wir das Molekül Butan betrachten, welches, wie in obiger Abbildung zu sehen ist, ein Kohlenwasserstoff-Atom mit vier Kohlenstoff-Atomen darstellt, enthält $q = (q_1, \ldots, q_N) \in \mathbb{R}^d$ nur die Ortskoordinaten der $N = 4$ Kohlenstoff-Atome.

Wir definieren nun die in unserem Modell verwendeten Kraftfelder, die wir Referenz [5] entnehmen. Im Weiteren sei $||q_i - q_j||$ der euklidische Abstand zwischen den Atomen i und j.

Definition 2.2. Sei l_{eq} eine Gleichgewichtslänge und sei k_0 eine Kraftkonstante. Dann ist das Bindungslängen-Potential durch

$$V_{BL}(q_i, q_{i+1}) = \frac{k_0}{2}(||q_i - q_{i+1}|| - l_{eq})^2 \tag{2.2}$$

gegeben.

Gemäß der Definition erzeugen zwei Atome, die durch eine Bindung verknüpft sind, das Bindungslängen-Potential.

Atome, die durch drei oder mehr Bindungen getrennt sind, erzeugen das Lennard-Jones-Potential, das die Summe einer anziehenden und abstoßenden Wechselwirkung ist.

Definition 2.3. Es seien ϵ eine Energiekonstante und σ ein Gleichgewichtsabstand. Das Potential

$$V_{LJ}(q_i, q_j) = 4\epsilon \left(\left(\frac{\sigma}{||q_i - q_j||)} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{||q_i - q_j||)} \right)^{6} \right) \tag{2.3}$$

heißt Lennard-Jones-Potential.

Die Wechselwirkungen zwischen drei gebundenen Atomen generieren das Bindungswinkel-Potential.

Definition 2.4. Sei k_θ eine Kraftkonstante und θ_{eq} ein Gleichgewichtswinkel. Das Bindungswinkel-Potential wird durch

$$V_{BW}(q_i, q_{i+1}, q_{i+2}) = \frac{k_\theta}{2}((\underbrace{\arccos\left(\frac{(q_i - q_{i+1})}{||q_i - q_{i+1}||} \cdot \frac{(q_{i+1} - q_{i+2})}{||q_{i+1} - q_{i+2}||} \right)}_{=\theta(q_i, q_{i+1}, q_{i+2})} - \theta_{eq})^2$$

definiert. Dabei bezeichnet $\theta_i := \theta(q_i, q_{i+1}, q_{i+2})$ den Bindungswinkel.[2]

[2] Hierbei bezeichnet $\cdot$ das Skalarprodukt.

Die Wechselwirkungen zwischen vier gebundenen Atomen generieren das Torsionswinkel-Potential.

Definition 2.5. Der Winkel $\phi_i := \phi(q_i, q_{i+1}, q_{i+2}, q_{i+3})$ heißt Torsionswinkel. Es gilt[3]

$$\phi_i = \arccos\left(-\frac{((q_i - q_{i+1}) \times (q_{i+1} - q_{i+2}))}{||(q_i - q_{i+1}) \times (q_{i+1} - q_{i+2}))||} \cdot \frac{((q_{i+1} - q_{i+2}) \times (q_{i+2} - q_{i+3}))}{||((q_{i+1} - q_{i+2}) \times (q_{i+2} - q_{i+3}))||}\right).$$

Seien k_ϕ eine Kraftkonstante, $n_\phi \in \{1, 2, 3\}$ die Periodizität des Potentials im Intervall $[0, 2\pi[$, und n die Anzahl der Torsionswinkel. Dann heißt das Potential

$$V_{TW}(q_i, q_{i+1}, q_{i+2}, q_{i+3}) = \sum_n \frac{k_\phi}{2}(1 + cos(n_\phi \phi_i)) \tag{2.4}$$

Torsionswinkel-Potential [7].

In der „vereinten Atom-Darstellung“ von Ryckaert und Bellemans [9] ergibt sich das Torsionswinkel-Potential für Butan durch

$$V_{TW_{RB}}(q_i, q_{i+1}, q_{i+2}, q_{i+3}) = \sum_{j=0}^{5} a_j (\cos \phi_i)^j, \tag{2.5}$$

wobei $a_j \in \mathbb{R}$. Im Weiteren bezeichnen wir (2.4) als allgemeines Torsions-Potential und (2.5) als spezielles Torsions-Potential.

Der Torsionswinkel, der für eine Folge von vier gebundenen Atomen definiert ist, ist der Winkel zwischen einer Normalen der Ebene, die durch die Winkel $i, i+1$ und $i+2$ aufgespannt ist, und einer Normalen der Ebene, die durch die Winkel $i+1, i+2$ und $i+3$ aufgespannt ist. Der Torsionswinkel ist in dieser Arbeit von zentraler Bedeutung, da er im Wesentlichen die Konformation des Moleküls bestimmt [7].

Zusammenfassend ergibt sich das Potential V aus der Summe der Bindungslängen- (V_{BL}), Bindungswinkel- (V_{BW}) und Torsionswinkel-Potentialen (V_{TW}) sowie den Lennard-Jones-Potentialen (V_{LJ}) [11]:

$$\begin{aligned} V(q) &= \sum_{i=1}^{N-1} V_{BL}(q_i, q_{i+1}) + \sum_{i=1}^{N-2} V_{BW}(q_i, q_{i+1}, q_{i+2}) \\ &\quad + \sum_{i=1}^{N-3} V_{TW}(q_i, q_{i+1}, q_{i+2}, q_{i+3}) + \sum_{i=1}^{N-4} \sum_{j=i+3}^{N} V_{LJ}(q_i, q_{i+1}) \end{aligned} \tag{2.6}$$

[3]Hierbei bezeichnet $\cdot$ das Skalarproduk und $\times$ das Kreuzprodukt.

2.2 Stochastisches Modell

In diesem Abschnitt definieren wir das Modell, mit dem wir die mikroskopische Dynamik des molekularen Systems darstellen und betrachten charakteristische Eigenschaften des resultierenden Prozesses, mit deren Hilfe wir das Langzeitverhalten des Moleküls beschreiben können. Das Langzeitverhalten ist von Interesse, da es Auskunft über das Erreichen der metastabilen Konformationen gibt. Um die Verteilung des Moleküls zu bestimmen, bedarf es dem Erreichen möglichst vieler metastabilen Konformationen.

Wir orientieren uns an den Darstellungen aus [5] und [11].

Wir modellieren das Molekül mit einer stochastischen Dynamik. Solche Dynamiken ermöglichen eine Modellreduktion des molekularen Systems. Sie umfassen zusätzlich zu den Kräften, die durch den negativen Gradienten des Potentials V gegeben sind, stochastische Kräfte, welche experimentelle Bedingungen nachahmen. Hierbei wird häufig ein sogenanntes Wärmebad betrachtet, das das System auf konstante Temperatur oder konstanten Druck setzt [36]. Wir führen stochastische Dynamiken als Überlagerung der Hamilton'schen Dynamik und einem stochastischen Prozess auf den Impulsen ein. Das Hamilton'sche Modell wird in der klassischen Molekulardynamik verwendet.

Definition 2.6. Die Hamilton'schen Bewegungsgleichungen sind durch

$$dq_t = M^{-1}p_t dt, \qquad dp_t = -\nabla V(q_t)dt \tag{2.7}$$

gegeben, wobei $M = diag(m_1, \ldots, m_N)$ und m_i die Masse des i-ten Atoms ist [3].

Die Existenz und Eindeutigkeit der Lösung von (2.7) folgt in der Regel aus dem Cauchy-Lipschitz Satz [5]. Im Folgenden werden wir annehmen, dass die hinreichenden Bedingungen erfüllt sind.

Im Hamilton'schen System bleibt die innere Energie erhalten. Somit ist es nicht möglich den kompletten Zustandsraum zu erkunden und die invariante Verteilung zu errechnen. Mithilfe der stochastischen Störung ist es möglich diese Limitierung zu überkommen, da ein Austausch mit der Umgebung simuliert werden kann. Ein in der Molekulardynamik häufig verwendetes stochastisches Modell ist die Langevin-Dynamik.

Definition 2.7. Seien $(q, p) \in \mathbb{R}^{2d}$, $W = (W_t)_{t\geq 0}$ eine $3N$-dimensionale Standard-Brownsche Bewegung, $\gamma > 0$ ein Reibungskoeffizient und $\beta = (k_B T)^{-1}$. Dann heißt das System

$$\begin{cases} dq_t = M^{-1}p_t dt \\ dp_t = -\nabla V(q_t)dt - \gamma M^{-1}p_t dt + \sqrt{2\gamma\beta^{-1}}dW_t \end{cases} \tag{2.8}$$

Langevin-Dynamik [5].

Anstelle der Langevin-Dynamik verwenden wir ein reduziertes Modell, das die Entwicklung des mikroskopischen Systems nur auf dem Raum der Positionen beschreibt

[5]:

$$dq_t = -\gamma^{-1}\nabla V(q_t)dt + \sqrt{2\gamma^{-1}\beta^{-1}}dW_t \tag{2.9}$$

Ausgehend von der Langevin-Dynamik (2.8) leiten wir die Gleichung (2.9) her. Zunächst führen wir die Geschwindigkeit $v_t = M^{-1}p_t$ ein:

$$dq_t = v_t dt, \qquad M dv_t = -\nabla V(q_t)dt - \gamma v_t dt + \sqrt{2\gamma\beta^{-1}}dW_t.$$

Dann führen wir einen kleinen Parameter $\epsilon > 0$ ein und transformieren die Reibungskonstante zu γ/ϵ. Durch Einsetzten der ersten Gleichung in die Zweite erhalten wir:

$$M dv_t = -\nabla V(q_t)dt - \frac{\gamma}{\epsilon}dq_t + \sqrt{2\frac{\gamma}{\epsilon}\beta^{-1}}dW_t.$$

Durch Umskalierung der Zeit zu $t \to \epsilon t$ erhalten wir [17]:

$$\epsilon^2 M dv_t = -\nabla V(q_t)dt - \gamma dq_t + \sqrt{2\gamma\beta^{-1}}dW_t. \tag{2.10}$$

Wir können nicht einfach annehmen, dass die Beschleunigung $\epsilon^2 M dv_t$ vernachlässigbar klein ist, so dass wir (2.9) erhalten. Untersuchungen von Nelson [21] zeigen jedoch, dass unter der Annahme, dass $\nabla V(q)$ global Lipschitz-stetig ist, die Lösung von (2.10) der Lösung von (2.11) in hoher Reibung γ sehr nahe ist.

Fortan formulieren wir die zeitliche Entwicklung der Positionen $(q_t)_{t\in\mathbb{T}}$ als stochastischen Prozess $Q_t := (Q_t)_{t\in\mathbb{T}}$ auf dem Zustandsraum $\mathbb{Q} = \mathbb{R}^d$ und orientieren uns an den Darstellungen aus [11].

Definition 2.8. Sei $\mathcal{B}$ eine Borel-σ-Algebra, sei $(\Omega, \mathcal{B}, \mathbb{P})$ ein Wahrscheinlichkeitsraum und sei $(\mathbb{Q}, \mathcal{B}(\mathbb{Q}))$ ein messbarer Raum. Ein stochastischer Prozess mit Indexmenge $\mathbb{T}$ und Zustandsraum $\mathbb{Q}$ ist eine Familie von reellwertigen Zufallsvariablen

$$(Q_t)_{t\in\mathbb{T}}, \quad Q_t : \Omega \to \mathbb{Q}$$

für alle $t \in \mathbb{T}$ [31].

Für $\mathbb{T} = \mathbb{N}$ ist $(Q_t)_{t\in\mathbb{T}}$ ein diskreter Prozess und für $\mathbb{T} = [0, T)$ mit $T \in \mathbb{R}^+$ ist $(Q_t)_{t\in\mathbb{T}}$ ein kontinuierlicher Prozess. Für jedes $\omega \in \Omega$ bezeichnen wir die Abbildung $Q(\omega) : \mathbb{T} \to \mathbb{Q}, t \mapsto Q_t(\omega)$ als Trajektorie oder Realisierung des stochastischen Prozesses.

In Gleichung (2.9) setzen wir $\gamma = 1$ und nennen das reduzierte Modell überdämpfte Langevin-Dynamik. In der Literatur wird ebenfalls der Begriff Brownsche-Dynamik oder Smoluchowski-Gleichung verwendet [8, 16].

Definition 2.9. Sei Q_t ein stochastischer Prozess auf dem Zustandsraum $\mathbb{Q}$. Seien $(W_t)_{t\geq 0}$ eine $3N$-dimensionale Standard-Brownsche-Bewegung und $\beta^{-1} = k_B T$. Die

stochastische Differentialgleichung

$$dQ_t = -\nabla V(Q_t)dt + \sqrt{2\beta^{-1}}dW_t \tag{2.11}$$

heißt überdämpfte Langevin-Dynamik [5].

Die überdämpfte Langevin-Dynamik kann als Störung eines einfachen Gradientenverfahrens gesehen werden, für das jede Anfangsbedingung gegen die Lösung eines lokalen Minimums von V konvergiert [2]. Die stochastische Störung ermöglicht Sprünge in die Umgebung von anderen lokalen Minima, gegen dass die Dynamik wieder konvergiert. Somit generiert die Dynamik metastabile Trajektorien.

Eine weitere Eigenschaft der überdämpften Langevin-Dynamik ist die Markov-Eigenschaft, die besagt, dass jeder Zustand des Systems zu jedem zukünftigen Zeitpunkt nur vom gegenwärtigen Zustand abhängt und nicht von vorherigen Zuständen. Wir definieren die Markov-Eigenschaft für stochastische Prozesse.

Definition 2.10. Ein stochastischer Prozess Q_t mit Zustandsraum $\mathbb{Q}$ heißt Markov-Prozess, falls die Dynamik des Prozesses durch eine stochastische Übergangsfunktion $p : \mathbb{T} \times \mathbb{Q} \times \mathcal{B}(\mathbb{Q}) \to [0, 1]$ mit

$$p(t, q, A) = \mathbb{P}(Q_{t+s} \in A | Q_s = q) \tag{2.12}$$

für alle $t, s \in \mathbb{T}, q \in \mathbb{Q}$ und $A \subset \mathbb{Q}$ gegeben ist [11].

Øksendal [30, Theorem 7.1.2] zeigt, dass bestimmte Prozesse, zu denen auch der zur überdämpften Langevin-Dynamik verknüpfte Prozess gehört, ein Markov-Prozess darstellt, wenn die Anfangsbedingung durch ein beliebiges Wahrscheinlichkeitsmaß gegeben ist.

Wir untersuchen das Langzeitverhalten des Markov-Prozesses. Das invariante Wahrscheinlichkeitsmaß des betrachteten Markov-Prozesses ist das kanonische Maß μ [11].

Definition 2.11. Ein Wahrscheinlichkeitsmaß μ heißt invariantes Maß bezüglich eines Markov-Prozesses Q_t, wenn

$$\int_{\mathbb{Q}} p(t, q, A)\mu(dq) = \mu(A)$$

für alle $t \in \mathbb{T}$ und $A \subset \mathbb{Q}$ [11].

Sei A eine beliebige Menge des Zustandsraumes. Dann ergibt sich die zeitliche Verteilung des Prozesses durch

$$\mu(A) = \lim_{T\to\infty} \mathbb{P}(Q_t \in A) \quad \text{f.s..}$$

Eine weitere wichtige Eigenschaft ist die Ergodizität. Ergodizität bedeutet, dass das Zeitmittel gegen das Raummittel konvergiert.

Definition 2.12. Ein Markov-Prozess Q_t heißt ergodisch bezüglich μ, wenn für alle Funktionen $u : \mathbb{Q} \to \mathbb{R}$ mit $\int_{\mathbb{Q}} |u(q)|\mu(dq) < \infty$ die Gleichung

$$\lim_{T\to\infty} \frac{1}{T} \int_0^T u(Q_t)dt = \int_{\mathbb{Q}} u(q)\mu(dq) \tag{2.13}$$

für fast alle Anfangswerte $Q_0 = q$ erfüllt ist [11].

Wenn ein Markov-Prozess ergodisch ist, dann ist es unmöglich seinen Zustandsraum in unabhängige Mengen zu zerlegen [17]. Diese Eigenschaft ist besonders in Bezug auf die Identifizierung metastabiler Konformationen interessant, die eine Zerlegung des Zustandsraumes in disjunkte Teilmengen erfordert.

Da die überdämpfte Langevin-Dynamik metastabil ist, ist die Konvergenz des Zeitmittels sehr langsam, da T ausreichend groß sein muss, so dass alle metastabilen Zustände besucht werden [2]. Lelièvre et al. [5, Theorem 2.7] zeigen hinreichende Bedingungen für Ergodizität, die die überdämpfte Langevin-Dynamik erfüllt. Daher nehmen wir im Folgenden an, dass der betrachtete Markov-Prozess ergodisch ist.

Abschließend zeigen wir, dass der zur überdämpften Langevin-Dynamik gehörende Markov-Prozess reversibel ist. Reversibilität beschreibt die Eigenschaft, dass der Markov-Prozess und sein zeitlich umgekehrter Prozess statistisch gleich sind.

Definition 2.13. Ein Markov-Prozess Q_t heißt reversibel bezüglich eines invarianten Maßes μ, wenn

$$\int_B p(t,q,A)\mu(dq) = \int_A p(t,q,B)\mu(dq)$$

für alle $t \in \mathbb{T}$ und $A, B \subset \mathcal{B}(\mathbb{Q})$ [11].

Wir zeigen die Reversibilität über den Generator $\mathcal{L}$ des Markov-Prozesses. Sei $\varphi : q \mapsto \varphi(q)$ eine beliebige zweimal differenzierbare Funktion und sei der Laplace-Operator Δ folgender Differentialoperator:

$$\Delta := \frac{\partial^2}{\partial q_1^2} + \cdots + \frac{\partial^2}{\partial q_n^2}.$$

Dann ist der Generator $\mathcal{L}$ des Markov-Prozesses, der durch die überdämpfte Langevin-Dynamik definiert ist, durch

$$\begin{aligned} \mathcal{L}\varphi &= -\nabla V \cdot \nabla\varphi + \beta^{-1}\Delta\varphi \\ &= \beta^{-1} e^{\beta V} div(e^{-\beta V}\nabla\varphi) \end{aligned} \tag{2.14}$$

gegeben [21, Theorem 8.1].

Seien nun $\varphi_i : q \mapsto \varphi_i(q)$ für $i = 1, 2$ zwei beliebige Funktionen. Dann gilt [5]:

$$\begin{aligned}
\int_{\mathbb{Q}} \varphi_1(q)(\mathcal{L}(\varphi_2))(q)\mu(dq) &= \int_{\mathbb{Q}} \varphi_1(q)(\mathcal{L}(\varphi_2))(q)e^{-\beta V(q)}dq \\
&= \beta^{-1} \int_{\mathbb{Q}} \varphi_1(q) div(e^{-\beta V(q)} \nabla \varphi_2(q))dq \\
&= \beta^{-1} \int_{\mathbb{Q}} \nabla \varphi_1(q) \cdot \nabla \varphi_2(q) e^{-\beta V(q)} dq \\
&= \beta^{-1} \int_{\mathbb{Q}} \varphi_2(q) div(e^{-\beta V(q)} \nabla \varphi_1(q))dq \\
&= \int_{\mathbb{Q}} \varphi_2(q)(\mathcal{L}(\varphi_1))(q)e^{-\beta V(q)}dq \\
&= \int_{\mathbb{Q}} \varphi_2(q)(\mathcal{L}(\varphi_1))(q)\mu(dq).
\end{aligned}$$

Folglich ist der Generator reversibel und damit auch der Markov-Prozess.

2.2.1 Diskretisierung des stochastischen Prozesses

Wir befinden uns in der Situation, dass ein Markov-Prozess $Q_t = (Q_t)_{t \in \mathbb{T}}$ auf stetigem Zustandsraum $\mathbb{Q} = \mathbb{R}^d$ gegeben ist, der durch die überdämpfte Langevin-Dynamik definiert ist. Um einen stochastischen Prozess zu diskretisieren, bedarf es einer numerischen Methode. Ein Standard-Verfahren, um stochastische Differentialgleichungen numerisch zu lösen, ist das explizite Euler-Maruyama-Verfahren.

Definition 2.14. Sei $h = \Delta t^2/2$ der Integrationsschritt und sei $(W^n)_{n \in \mathbb{N}}$ eine Folge von unabhängig identisch verteilten $3N$-dimensionalen Standard-normalverteilten Zufallsvariablen. Dann ist das explizite Euler-Maruyama-Verfahren bezüglich der überdämpften Langevin-Dynamik durch

$$Q^{n+1} = Q^n - h\nabla V(Q^n) + \sqrt{2h\beta^{-1}}W^n \tag{2.15}$$

gegeben [8].

Mattingly et al. [33, Theorem 7.3] zeigen, dass unter Voraussetzung global Lipschitz-stetiger Kraftfelder und Ergodizität des zugrunde liegenden Markov-Prozesses Q_t die resultierende Markov-Kette $Q^n = (Q^n)_{n \in \mathbb{N}}$ ergodisch ist und dass das invariante Maß dem invarianten Maß von Q_t bei ausreichend kleinem Δt sehr nahe ist.

Eine weitere Variante, um einen zeitdiskreten Prozess zu konstruieren, ist ein metropolisierter Euler-Maruyama-Algorithmus. Metropolis et al. [35] haben ein Verfahren entwickelt, mit dem das kanonische Maß generiert werden kann. Hierbei wird eine

Übergangsmatrix für eine Markov-Kette konstruiert, die stochastisch und ergodisch ist, wobei die invariante Verteilung in jedem Zustand durch $\mu_i = \mu(Q^i)$ gegeben ist [7]. Die Übergangswahrscheinlichkeit π_{ij} für Q^i nach Q^j wird so bestimmt, dass die folgende Gleichung erfüllt ist [7]:

$$\mu_i \pi_{ij} = \mu_j \pi_{ji}.$$

Durch Umformulierung erhalten wir:

$$\frac{\pi_{ji}}{\pi_{ij}} = \frac{\mu_i}{\mu_j} \propto e^{-\beta(V(Q_i)-V(Q_j))},$$

wobei das in dieser Arbeit betrachtete kanonische Maß auf dem Raum der Positionen eingesetzt wurde. Solche Verfahren werden den Markov-Chain-Monte-Carlo-Verfahren zugeordnet [11]. Der metropolisierter Euler-Maruyama kann als Erweiterung des Euler-Maruyama-Algorithmus mit einen zusätzlichen Metropolis-Schritt gesehen werden. In der Literatur wird er auch als „Metropolis-angepasster Langevin-Algorithmus“ (MALA) [34] bezeichnet. Er lässt sich durch folgenden Algorithmus beschreiben [7, 8]:

Für $i = 0, 1, 2, \dots$, gegeben Q_0:

1. Generiere Z^{n+1} gemäß des Euler-Maruyama-Verfahrens:

$$Z^{n+1} = Q^n - h\nabla V(Q^n) + \sqrt{2\beta^{-1}h}W^n.$$

2. Berechne $\Delta V = V(Z^{n+1}) - V(Q^n)$.

3. Wenn $\Delta V \leq 0$, dann akzeptiere Z^{n+1} : $Q^{n+1} = Z^{n+1}$.

   Ansonsten, setze $p = \exp(-\beta\Delta V)$ und ziehe eine gleichverteilte Zufallsvariable $u \sim U(0,1)$. Dann

   Wenn $p > u$, akzeptiere Z^{n+1} : $Q^{n+1} = Z^{n+1}$.

   Ansonsten lehne Z^{n+1} ab: $Q^{n+1} = Q^n$.

4. Inkrementiere i und gehe zu Schritt 1.

In diesem Algorithmus werden alle Zustände akzeptiert, die die potentielle Energie mindern und die Zustände, die die Energie erhöhen, werden mit einer Wahrscheinlichkeit $p = \exp(-\beta\Delta V)$ akzeptiert, wobei ΔV die Energiedifferenz zwischen der neuen und der alten Konfiguration bezeichnet. Auf diese Weise wird eine Menge an Zuständen gemäß der Boltzmann-Gibbs-Verteilung generiert. Die resultierende Markov-Kette Q^n ist reversibel und ergodisch bezüglich der invarianten Verteilung μ, wobei vorausgesetzt ist, dass das Potential bestimmte Stetigkeitsanforderungen erfüllt [11].

Durch Anwendung des Metropolis-Schritt können wir eine Akzeptanz- bzw. Ablehnungs-Wahrscheinlichkeit berechnen, die ein guter Indikator für die Effizienz des Algorithmus ist. Im Allgemeinen gilt, dass für größere Zeitschritte die Akzeptanz-Wahrschein-

lichkeit sinkt. Numerische Experimente zeigen, dass die Akzeptanz-, bzw. Ablehnungsrate um 50 Prozent zu einer effizienten Methode führen [8].

2.3 Transferoperator

Dieser Abschnitt widmet sich der Frage, wie wir metastabile Mengen identifizieren können. Zunächst betrachten wir eine Übergangsfunktion, mit der wir Metastabilität mathematisch beschreiben können. Im Anschluss führen wir den Transferoperator ein, mit dem wir die makroskopische Entwicklung des stochastischen Systems modellieren und zeigen schließlich den Zusammenhang zwischen metastabilen Mengen und den dominanten Eigenwerten und Eigenfunktionen des Transferoperators. Wir folgen dabei den Darstellungen aus [11] und [17].

Um metastabile Mengen approximieren zu können, bedarf es einer vollständigen Zerlegung des Zustandsraumes in Teilmengen.

Definition 2.15. Eine vollständige Zerlegung $\mathcal{A} = \{A_1, \ldots, A_n\}$ eines Zustandsraumes $\mathbb{Q}$ ist eine endliche Ansammlung von messbaren Teilmengen $A_k \subset \mathbb{Q}$, $1 \leq k \leq n$, wenn folgende Eigenschaften erfüllt sind [11]:

- Für jedes $i \in \{1, \ldots, n\}$ gilt $\mu(A_i) > 0$.
- Für beliebige, voneinander verschiedene $i, j \in \{1, \ldots, n\}$ gilt $\mu(A_i \cap A_j) = 0$.
- Es gilt $\mathbb{Q} = \bigcup_{i=1}^{n} \overline{A_i}$.

In Unterabschnitt 2.3.1 betrachten wir die Diskretisierung des Zustandsraumes genauer. Zunächst definieren wir das Übergangsverhalten zwischen Teilmengen des Zustandsraumes mithilfe der Funktion (2.12), mit der wir das Übergangsverhalten von einem Punkt in eine Menge beschreiben:

$$p(t, A, B) := \frac{1}{\mu(A)} \int_A p(t, x, B)\mu(dx) = \mathbb{P}_\mu(Q_t \in B \mid Q_0 \in A). \tag{2.16}$$

Die Funktion (2.16) gibt die Wahrscheinlichkeit an, in Zeitskala t von einer Menge des Zustandsraumes in eine andere Menge überzugehen und ermöglicht die makroskopische Dynamik des molekularen Systems zu bestimmen. Ebenso ermöglicht die Übergangsfunktion Metastabilität mathematisch zu formulieren, wenn Metastabilität als Fast-Invarianz interpretiert wird.

Definition 2.16. Sei τ ein fester Zeitabstand. Dann heißt eine Menge $A \subset \mathbb{Q}$ invariant, wenn

$$p(\tau, A, A) = 1$$

und fast invariant, wenn

$$p(\tau, A, A) \approx 1. \tag{2.17}$$

Ein Prozess, der durch die Übergangswahrscheinlichkeit (2.16) definiert ist, verlässt die Menge A in Zeit τ nicht, wenn sie invariant ist. Wenn ein Prozess in einer fast invarianten Menge A startet, dann befindet er sich mit großer Wahrscheinlichkeit nach Zeit τ immer noch in A. Metastabile Mengen lassen sich auf gleiche Weise charakterisieren. Somit können wir Metastabilität über die Wahrscheinlichkeit $p(\tau, A, A)$ bestimmen, wobei A eine Teilmenge des Zustandsraumes ist. Bei einer Wahrscheinlichkeit nahe der eins, bezeichnen wir die Menge A als metastabil.

Wir führen nun einen Operator ein, der die Wahrscheinlichkeitsverteilungen eines stochastischen dynamischen Systems propagiert. Hierbei betrachten wir den Transferoperator bezüglich des kanonischen Ensembles μ. Bevor wir ihn definieren, führen wir Teil-Ensembles ein und betrachten alle Systeme innerhalb des Ensembles μ, dessen Zustände in einer Teilmenge $C \subset \mathbb{Q}$ liegen [11]. Ein Teil-Ensembles sei gemäß des Wahrscheinlichkeitsmaßes

$$\nu_0(A) = \frac{1}{\mu(C)} \int\limits_A \mathbb{1}_C(q)\mu(dq)$$

verteilt, wobei $\mathbb{1}_C$ die charakteristische Funktion der Teilmenge C bezeichnet und $A \subset \mathbb{Q}$. Da jedes einzelne mikroskopische System sich entsprechend des Markov-Prozesses Q_t bewegt und Q_t durch die stochastische Übergangsfunktion p definiert ist, ist die Verteilung des Teil-Ensembles zur Zeit $t \in \mathbb{T}$ durch das folgende Wahrscheinlichkeitsmaß gegeben [11]:

$$\begin{aligned} \nu_t(A) &= \int\limits_{\mathbb{Q}} \mathbb{P}(Q_t \in A \mid Q_0 = q)\nu_0(dq) \\ &= \frac{1}{\mu(C)} \int\limits_{\mathbb{Q}} \mathbb{1}_C(q)p(t, q, A)\mu(dq). \end{aligned}$$

Für den Fall $C = \mathbb{Q}$ gilt $\nu_0 = \mu$ und $\nu_t(A) = \int_{\mathbb{Q}} p(t, q, A)\mu(dq)$. Da das kanonische Ensemble invariant ist, müssen wir $\nu_t = \mu$ für alle $t \in \mathbb{T}$ setzen und erhalten

$$\int\limits_{\mathbb{Q}} p(t, q, A)\mu(dq) = \mu(A)$$

für alle $t \in \mathbb{T}$ und $A \subset \mathcal{B}(\mathbb{Q})$ [17].

Den Transferoperator definieren wir auf dem Hilbertraum

$$L^2(\mu) = \{u : \mathbb{Q} \to \mathbb{R} : \int\limits_{\mathbb{Q}} |u(q)|^2\mu(dq) < \infty\}$$

mit Skalarprodukt

$$\langle u, v\rangle_\mu = \int_{\mathbb{Q}} u(q)v(q)\mu(dq).$$

Definition 2.17. Sei $A \subset \mathcal{B}(\mathbb{Q})$ und $t \in \mathbb{T}$. Der Operator $\mathcal{P}_t : L^2(\mu) \to L^2(\mu)$, der durch

$$\int_A \mathcal{P}_t\nu(q)\mu(dq) = \int_{\mathbb{Q}} p(t, q, A)\nu(q)\mu(dq)$$

gegeben ist, heißt Transferoperator [11].

Folglich definiert die Übergangsfunktion (2.12) den Markov-Prozess, mit dem wir die mikroskopischen Dynamiken des molekularen Systems darstellen, sowie den Transferoperator, der die makroskopische Entwicklung der Ensembles modelliert. Der Transferoperator, der die Entwicklung eines Teil-Ensembles unter der Bewegung des Markov-Prozesses Q_t propagiert, kann über den Generator $\mathcal{L}$ des Markov-Prozesses bestimmt werden.

Definition 2.18. Sei $\mathcal{P}_t$ der Transferoperator und sei $\mathcal{D}(L)$ die Menge aller $v \in L^2(\mu)$, so dass der Grenzwert

$$\mathcal{L}v = \lim_{t\to 0} \frac{\mathcal{P}_t v - v}{t}$$

existiert. Dann heißt der Operator $\mathcal{L} : \mathcal{D}(L) \to L^2(\mu)$ infinitesimaler Generator von $\mathcal{P}_t$ [11]. Es gilt

$$\mathcal{P}_t = \exp(t\mathcal{L}). \tag{2.18}$$

Der Transferoperator, der mit dem Markov-Prozess verknüpft ist, welcher durch die überdämpfte Langevin-Dynamik gegeben ist, ist selbstadjungiert. Dies begründet sich in der Reversibilität des Markov-Prozesses, wie folgender Satz belegt.

Satz 2.19. *Sei $\mathcal{P}_t : L^2(\mu) \to L^2(\mu)$ der zum Markov-Prozess Q_t gehörende Transferoperator. Dann ist $\mathcal{P}_t$ selbstadjungiert bezüglich des Skalarproduktes $\langle\cdot,\cdot\rangle_\mu$ in $L^2(\mu)$, d.h.*

$$\langle u, \mathcal{P}_t v\rangle_\mu = \langle \mathcal{P}_t u, v\rangle_\mu, \qquad t \in \mathbb{T}$$

für alle $u, v \in L^2(\mu)$, genau dann, wenn Q_t reversibel ist [17].

Beweis. Wir zeigen, dass aus der Reversibilität des Markov-Prozesses die Selbstadjungiertheit des Transferoperator folgt. Seien $u, v \in L^2(\mu)$ und sei der Markov-Prozess reversibel, dann gilt

$$\int_{\mathbb{Q}}\int_{\mathbb{Q}} u(q_1)v(q_2)p(t, q_2, dq_1)\mu(dq_2) = \int_{\mathbb{Q}}\int_{\mathbb{Q}} u(q_1)v(q_2)p(t, q_1, dq_2)\mu(dq_1).$$

Durch Einsetzen des Transferoperators erhalten wir die äquivalente Gleichung

$$\int_{\mathbb{Q}} u(q_1)\mathcal{P}_t v(q_1)\mu(dq_1) = \int_{\mathbb{Q}} P_t u(q_2)v(q_2)\mu(dq_2)$$

und dies ist äquivalent zu

$$\langle u, \mathcal{P}_t v\rangle_\mu \quad = \quad \langle \mathcal{P}_t u, v\rangle_\mu.$$

Die umgekehrte Implikation ergibt sich durch den Rückweg der Rechnung. □

In Definition 2.16 haben wir Metastabilität bereits bezüglich einer Zeit τ definiert. Im Weiteren wählen wir `lag-time` $\tau > 0$ und konzentrieren uns auf einen einfachen Transferoperator $\mathcal{P}_\tau$ anstatt auf eine ganze Familie von Transferoperatoren $\{\mathcal{P}_t\}_{t\in\mathbb{T}}$.

Bisher haben wir Metastabilität über fast invariante Mengen charakterisiert. Da invariante Mengen mit Eigenwerten eins korrespondieren, betrachten wir nun die Eigenwerte des Transferoperators, die nahe bei eins liegen. Um spektrale Eigenschaften von $\mathcal{P}_\tau$ zu untersuchen, benötigen wir unter anderem den wesentlichen Spektralradius $r_{ess}(\mathcal{P}_\tau)$, der wie folgt definiert ist [11]:

$$r_{ess}(\mathcal{P}_\tau) = \inf\{r \geq 0 : \xi \in \sigma(\mathcal{P}_\tau) \text{ mit } |\xi| > r \text{ impliziert } \xi \in \sigma_{diskr}(\mathcal{P}_\tau)\}.$$

Er bestimmt die kleinste Zahl r_{ess}, so dass außerhalb der im Ursprung zentrierten Kugel mit Radius r_{ess} nur diskrete Eigenwerte ξ liegen [11]. Unser Interesse gilt zudem den dominanten Eigenwerten, die größer als alle anderen Eigenwerte oder Elemente des Spektrums sind.

Satz 2.20. *Sei Q_t der durch (2.11) definierte Markov-Prozess mit beschränktem Zustandsraum $\mathbb{Q} = \mathbb{R}^d$ und erfülle die Potentialfunktion $V : \mathbb{Q} \to \mathbb{R}$ für $\alpha > 0$ die Wachstumsbedingungen $V(q) \sim ||q||^{2\alpha}$, $\nabla V(q) \sim ||q||^{2\alpha-1}$ und $\partial^2 V(q) \sim ||q||^{2\alpha-2}$ für $||q|| \to \infty$. Dann hat der entsprechende Transferoperator $P_\tau : L^2(\mu) \to L^2(\mu)$ die folgenden Eigenschaften:*

- Der wesentliche Spektralradius von P_τ ist kleiner eins, d.h. $r_{ess}(\mathcal{P}_\tau) < 1$.
- Der Eigenwert $\xi = 1$ von P_τ ist dominant und einfach.

Beweis. Siehe [17, Proposition 6.5]. □

Der erste Punkt impliziert, dass das wesentliche Spektrum von den größten Eigenwerten getrennt ist und gewährleistet den Zusammenhang zwischen den dominanten Eigenwerten und den metastabilen Mengen, während der zweite Punkt Probleme der Modellierung und der Interpretation ausschließt [11].

Mit Satz 2.20 sind die Voraussetzungen für Satz 2.21 gegeben, der den Zusammenhang zwischen dominanten Eigenwerten, den zugehörigen Eigenfunktionen und einer möglichen Zerlegung des Zustandsraumes in metastabile Teilmengen gibt.

Satz 2.21. *Wir betrachten den Markov-Prozess, der durch die überdämpfte Langevin-Dynamik definiert ist. Sei $\mathcal{P}_\tau : L^2(\mu) \to L^2(\mu)$ der zugehörige selbstadjungierte Transferoperator. Dann ist der essentielle Spektralradius von $\mathcal{P}_\tau$ kleiner eins, der Eigenwert $\xi = 1$ von $\mathcal{P}_\tau$ einfach und dominant und das Spektrum von $\mathcal{P}_\tau$ nimmt die Form*

$$\sigma(\mathcal{P}_\tau) \subset [a, b] \cup \{\xi_n\} \cup \cdots \cup \{\xi_2\} \cup \{1\}$$

an mit $-1 < a \leq b < \xi_n \leq \cdots < \xi_1 = 1$ und isolierten, nicht unbedingt einfachen Eigenwerten von endlicher Multiplizität, die entsprechend ihrer Multiplizität gezählt sind. Weiter seien $\nu_1, \ldots, \nu_n$ die zugehörigen Eigenvektoren, normalisiert durch $||\nu_k||_2 = 1$ und Π die orthogonale Projektion von $L^2(\mu)$ auf span$\{\mathbb{1}_{A_1}, \ldots, \mathbb{1}_{A_n}\}$. Dann kann die Metastabilität einer beliebigen Zerlegung $\mathcal{A} = \{A_1, \ldots, A_n\}$ des Zustandsraumes von oben durch

$$p(\tau, A_1, A_1) + \cdots + p(\tau, A_n, A_n) \leq 1 + \xi_2 + \cdots + \xi_n$$

beschränkt werden und von unten durch

$$1 + \kappa_2\xi_2 + \cdots + \kappa_n\xi_n \leq p(\tau, A_1, A_1) + \cdots + p(\tau, A_n, A_n),$$

wobei $\kappa_j = ||\Pi\nu_j||^2 = \langle \Pi\nu_j, \Pi\nu_j \rangle_\mu \in [0, 1]$.

Beweis. Siehe [22, Korollar 3 und Theorem 2]. □

Aus Satz 2.21 folgt, dass die maximale Anzahl der metastabilen Mengen des Prozesses durch die Anzahl der dominanten Eigenwerte des Transferoperators bestimmt wird. Bei n Eigenwerten in der Nähe von eins, sind die Mengen $A_1, \ldots, A_n$ metastabil, wenn die Eigenvektoren von $\mathcal{P}_\tau$ gut durch die Indikatorfunktionen $\mathbb{1}_{A_1}, \ldots, \mathbb{1}_{A_n}$ approximiert werden. Satz 2.21 liefert uns einen algorithmischen Ansatz um metastabile Mengen zu identifizieren, da die Existenz eines Clusters von Eigenwerten nahe eins die Existenz von metastabilen Mengen impliziert und die entsprechenden Eigenvektoren genutzt werden können, um die metastabilen Mengen zu identifizieren.

2.3.1 Diskretisierung des Transferoperators

Wir befinden uns in der Situation, dass ein Transferoperator $\mathcal{P}_\tau$ auf einem unendlich dimensionalen Zustandsraum gegeben ist. Um einen numerischen Zugang zu $\mathcal{P}_\tau$ zu erhalten, so dass wir das Eigenwert-Problem $\mathcal{P}_\tau\nu = \xi\nu$ lösen können, benötigen wir ein Diskretisierungsverfahren mit dem wir den Transferoperator auf einen endlichdimensionalen Raum projizieren können. Wir betrachten eine Galerkin-Projektion, mit

welcher wir den Transferoperator auf eine Matrixdarstellung reduzieren.

Sei $\mathcal{A} = \{A_1, \ldots, A_n\}$ eine beliebige vollständige Zerlegung des Zustandsraums. Dann ist die Galerkin-Projektion $\Pi_n : L^2(\mu) \to span\{\mathbb{1}_{A_1}, \ldots, \mathbb{1}_{A_n}\}$ von $v \in L^2(\mu)$ durch

$$\Pi_n v = \sum_{i=1}^{n} \frac{\langle v, \mathbb{1}_{A_i}\rangle_\mu}{\langle \mathbb{1}_{A_i}, \mathbb{1}_{A_i}\rangle_\mu} \mathbb{1}_{A_i}$$

definiert [17]. Der projizierte Transferoperator $\Pi_n \mathcal{P}_\tau \Pi_n$ liegt auf einem n-dimensionalen Raum und liefert ein approximiertes Eigenwert-Problem $\Pi_n \mathcal{P}_\tau \Pi_n v = \xi \Pi_n v$ in $span\{\mathbb{1}_{A_1}, \ldots, \mathbb{1}_{A_n}\}$. In Koordinatendarstellung ergibt sich mit $v = \sum_{i=1}^{n} v_i \mathbb{1}_{A_i}$ [17]:

$$\sum_{j=1}^{n} \langle \mathbb{1}_{A_j}, \mathcal{P}_\tau \mathbb{1}_{A_i}\rangle_\mu v_j = \xi \langle \mathbb{1}_{A_i}, \mathbb{1}_{A_i}\rangle_\mu v_i$$

für $i = 1, \ldots, n$. Und dies ist äquivalent zu

$$\sum_{j=1}^{n} \frac{\langle \mathbb{1}_{A_j}, \mathcal{P}_\tau \mathbb{1}_{A_i}\rangle_\mu}{\langle \mathbb{1}_{A_i}, \mathbb{1}_{A_i}\rangle_\mu} v_j = \xi v_i$$

für $i = 1, \ldots, n$. Wir erhalten das reduzierte Eigenwert-Problem $vT = \xi v$ mit $v = (v_1, \ldots v_n) \in \mathbb{R}^n$, wenn wir $T = (T_{ij})$ durch

$$T_{ij} := \frac{\langle \mathcal{P}_\tau \mathbb{1}_{A_i}, \mathbb{1}_{A_j}\rangle_\mu}{\langle \mathbb{1}_{A_i}, \mathbb{1}_{A_j}\rangle_\mu}$$

definieren. T ist eine stochastische Übergangsmatrix und repräsentiert die Matrixdarstellung von $\Pi_n \mathcal{P}_\tau \Pi_n$. Die Einträge von T sind durch die Übergangswahrscheinlichkeiten (2.16) mit `lag-time` τ gegeben [17]:

$$T_{ij} = \frac{\langle \mathcal{P}_\tau \mathbb{1}_{A_i}, \mathbb{1}_{A_j}\rangle_\mu}{\langle \mathbb{1}_{A_i}, \mathbb{1}_{A_j}\rangle_\mu} = p(\tau, A_i, A_j). \tag{2.19}$$

Wir zeigen die Herleitung dieser Gleichung [31]: Es gilt

$$\langle \mathcal{P}_\tau \mathbb{1}_{A_i}, \mathbb{1}_{A_j}\rangle_\mu = \int_{A_j} (\mathcal{P}_\tau \mathbb{1}_{A_i})(q)\mu(dq) = \int_{A_i} p(\tau, q, A_j)\mu(dq),$$

wobei sich die zweite Gleichung durch Definition des Transferoperators ergibt. Wegen

$$\langle \mathbb{1}_{A_i}, \mathbb{1}_{A_i}\rangle_\mu = \int_{\mathbb{Q}} \mathbb{1}_{A_i}(q)\mu(dq) = \mu(A_i)$$

folgt nach Definition der Übergangsfunktion (2.16)

$$\frac{\langle \mathcal{P}_\tau \mathbb{1}_{A_i}, \mathbb{1}_{A_j} \rangle_\mu}{\langle \mathbb{1}_{A_i}, \mathbb{1}_{A_i} \rangle_\mu} = \frac{1}{\mu(A_i)} \int\limits_{A_i} p(\tau, q, A_j)\mu(dq) = p(\tau, A_i, A_j).$$

Die Diskretisierung des Transferoperators kann als sogenanntes „coarse-grained“- Verfahren (deutsch etwa „grobe Körnung“) interpretiert werden [17]. Der Detailgrad des betrachteten molekularen Systems wird gemindert, während die wichtigsten Eigenschaften erhalten bleiben. Unter der Bedingung, dass die Diskretisierung fein genug ist, erbt die Diskretisierung, zum Beispiel, die spektralen Eigenschaften, weswegen die dominanten Eigenwerte der Übergangsmatrix T gute Approximationen der dominanten Eigenwerte von $\mathcal{P}_\tau$ sind [17].

Die Zerlegung des Zustandsraum $\mathbb{Q}$ in Teilmengen $A_1, \ldots, A_n$ ermöglicht eine reduzierte Beschreibung des dynamischen molekularen Verhaltens, in dem nur das Übergangsverhalten von einer Teilmenge in eine andere Teilmenge beschrieben wird. Die Übergänge zwischen den Teilmengen können als eine Realisierung einer Markov-Kette (Markov-State-Models) formuliert werden [19]. Dadurch kann die Dynamik als Markov-Prozess in einem diskretisierten endlichen Zustandsraum modelliert werden. Die resultierende Übergangsmatrix, die die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Teilmengen innerhalb einer bestimmten `lag-time` τ beschreibt, entspricht der Matrixdarstellung des Transferoperators (2.19). Wenn wir diese Übergangswahrscheinlichkeiten als Ähnlichkeiten zwischen Zuständen betrachten, können wir mithilfe eines Clustering-Verfahrens den Zustandsraum in metastabile Teilmengen $C_1, \ldots C_c$ zerlegen [19]. Hierbei wird jede Teilmenge A_j des Zustandsraumes mit $j = 1, \ldots, n$ einem Cluster C_k mit $k = 1, \ldots, c$ zugeordnet und eine Übergangsmatrix C generiert, die auf der Diagonale die Metastabilitäten

$$p(\tau, C_k, C_k) \tag{2.20}$$

für $k = 1, \ldots, c$ enthält.

In „MetaStable“ wird ein adaptiver spektraler Clustering-Algorithmus von Haack, Fackeldey et al. [23, 19] verwendet, mit dem der Zustandsraum in metastabile Konformationen zerlegt werden kann. Das Verfahren basiert auf dem Clustering-Algorithmus Robust Perron Cluster Analysis (PCCA+) [18], der von Weber und Deuflhard entwickelt wurde.

Abschließend stellen wir die Idee des Clustering-Algorithmus PCCA+ [18] vor. Der Ansatz des Algorithmus wurde von Adam Nielsen [31] wie folgt zusammengefasst:

> Für den Fall, dass die Indikatorfunktionen $\mathbb{1}_{A_1}, \ldots, \mathbb{1}_{A_n}$ die Eigenvektoren gut approximieren, folgt mit Satz 2.21, dass $A_1, \ldots, A_n$ metastabile Mengen

sind. Seien $f_1, \dots f_n$ Eigenfunktionen und $\chi_1, \dots, \chi_n$ Linearkombinationen dieser Eigenfunktionen, d.h. $\chi_i = \sum_{j=1}^{n} \alpha_{i,j} f_j$. Dann ist das Ziel, Linearkombinationen zu finden, die die Indikatorfunktionen approximieren, so dass $\chi_i \approx \mathbb{1}_{A_i}$ für $i = 1, \dots, n$ gilt. Die Menge aller möglichen $(\alpha_{i,j})_{i,j=1,\dots,n}$ die zu einer Basis $\chi_1, \dots, \chi_n$ mit den Eigenschaften

$$\sum_{i=1}^{n} \chi_i(x) = 1 \quad \text{und} \quad \chi_i \geq 0$$

führen, spannen einen konvexen Polytop im Raum $\mathbb{R}^{n \times n}$ auf. Der Algorithmus PCCA+ löst zu einer gegebenen konvexen Funktion $I : \mathbb{R}^{n \times n} \to \mathbb{R}$ ein Optimierungsproblem auf dem Polytop und gibt eine Matrix $A = (\alpha_{i,j})_{i,j=1,\dots,n}$ aus, die die Funktion I maximiert. Grundsätzlich ist die Lösung nicht eindeutig und es gibt viele Möglichkeiten eine angemessene Funktion I zu wählen.

Im adaptiven spektralen Clustering-Algorithmus [23, 19] wird die folgende Zielfunktion I gewählt:

$$I(A; X, \pi) = \frac{1}{c} \sum_{i=1}^{c} \frac{< \chi_i, \chi_i >_\pi}{< \chi_i, e >_\pi} \leq 1,$$

wobei alle Einträge des Vektors e gleich eins sind, c die Anzahl der metastabilen Mengen ist, π die stationäre Verteilung der Übergangsmatrix T und $X = [f_1, \dots, f_c]$ die Eigenfunktionen [23]. Hierbei gilt, dass die Zerlegung in metastabile Mengen umso klarer ist umso näher die Funktion I an eins liegt.

3 Faltungsansatz

In diesem Kapitel erläutern wir den Faltungsansatz [1], welcher von Quer und Weber entwickelt wurde. Im ersten Abschnitt stellen wir dessen Idee vor und demonstrieren diese anhand eines eindimensionalen Beispiels. Im zweiten Abschnitt berechnen wir die transformierte Potentialfunktion, die sich durch die Faltung ergibt.

3.1 Idee

Das Ziel des Faltungsansatzes ist es, durch Transformation des Potentials die Metastabilität zu reduzieren. Eine Minderung der Metastabilität impliziert, dass Trajektorien die metastabilen Mengen schneller verlassen und dass Übergänge zwischen den metastabilen Mengen häufiger zu beobachten sind.

Zuerst definieren wir den mathematischen Operator, mit welchem wir die Transformation durchführen.

Definition 3.1. Seien $f, g \in L^1(\mathbb{R}^d)$. Dann heißt die Funktion

$$\begin{aligned}(f * g)(x) &:= \int_{\mathbb{R}^d} f(x-y)g(y)dy \\ &= \int_{\mathbb{R}^d} f(y)g(x-y)dy \\ &= (g * f)(x)\end{aligned}$$

Faltung von f und g.

Im Allgemeinen kann die Faltung als ein Übereinanderschieben von den Funktionen f und g gesehen werden. Für den Fall, dass g eine Gauß-Funktion und f eine beliebige Funktion ist, ergibt sich durch Faltung von f und g eine Glättung von f. Unsere Absicht ist es, eine Glättung der Potentialfunktion V zu erreichen, weswegen wir V in Abhängigkeit der Ortskoordinaten q mit der folgenden Gauß-Funktion $g_\lambda \in L^1(\mathbb{R}^d)$ falten:

$$g_\lambda(q) = \frac{1}{\pi^{d/2}\lambda^d} \exp(-\frac{||q||^2}{\lambda^2}),$$

wobei $\lambda > 0$ der sogenannte Faltungsparameter ist. Die Faltung resultiert in einem mit g_λ gewichteten Mittelwert von V in der von λ abhängigen Umgebung von q. In der Literatur wird die von uns betrachtete Transformation der Potentialfunktion als

Gauß-Transformation bezeichnet [10], weswegen wir die Faltung von V und g_λ wie folgt definieren.

Definition 3.2. Seien $V : \mathbb{R}^d \to \mathbb{R}$ und $\lambda > 0$. Dann heißt

$$\begin{aligned} V(q,\lambda) &:= (V * g_\lambda)(q) = \int_{\mathbb{R}^d} V(y) g_\lambda(q-y) dy \\ &= \frac{1}{\pi^{d/2}\lambda^d} \int_{\mathbb{R}^d} V(y) \exp(-\frac{||q-y||^2}{\lambda^2}) dy \\ &= \frac{1}{\pi^{d/2}\lambda^d} \int_{\mathbb{R}^d} V(y) \exp(-\frac{||y-q||^2}{\lambda^2}) dy \end{aligned} \tag{3.1}$$

Gauß-Transformation von V zum Parameter λ.

Die Gauß-Transformation von V ist definiert, wenn V fast überall stetig ist und $|V(q)| \leq \beta_1 \exp(\beta_2 ||q||)$, wobei $\beta_1, \beta_2 > 0$ [10]. Wir nehmen im Folgenden an, dass V die genannten Eigenschaften erfüllt. Zudem ist die Gauß-Transformation von V ein linearer und stetiger Operator, wie sich leicht zeigen lässt. Der Faltungsparameter λ bestimmt den Grad der Transformation. Es gilt der Zusammenhang: Je größer λ ist, desto stärker ist die Transformation. Für $\lambda = 0$ setzen wir $V(q,0) = V(q)$ und erhalten die originale Potentialfunktion.

Die Faltungsmethode ist aus der globalen Optimierung bekannt. In der sogenannten Diffusionsgleichungs-Methode von Piela et al. [12] wird die Potentialfunktion $V(q)$ sukzessive mit wachsendem Parameter $t > 0$ zu $V(q,t)$ transformiert, wodurch die Tiefen der Minima sukzessive geringer werden und die lokalen Minima schließlich ganz verschwinden. Das verbleibende Minimum wird dem globalen Minimum des originalen Potentials zugeordnet. Die Transformation erfolgt dabei für eine eindimensionale Funktion auf folgende Weise [13]: Zunächst wird die Funktion V mit

$$V^1(q) = V(q) + \beta V''(q), \quad \beta > 0 \tag{3.2}$$

transformiert. Dadurch werden die Tiefen der Extrema für kleine β geringer, wobei sich die Wendepunkte nicht verändern, da für diese $V'' = 0$ gelten. Wir setzen $\beta = t/N$, wiederholen die Transformation (3.2) N-mal und lassen N gegen unendlich streben. Es ergibt sich

$$\begin{aligned} V(q,t) &= \lim_{N\to\infty} (1 + (t/N)(d^2/dq^2))^N V(q) \\ &= \exp(t(d^2/dq^2))V(q), \end{aligned}$$

wobei $\exp(A)$ den Operator bezeichnet, der die Taylor Reihe $1 + A + \frac{1}{2!}A^2 + \frac{1}{3!}A^3 + \ldots$

darstellt. $V(q,t)$ erfüllt also die Diffusionsgleichung

$$\frac{\partial^2 V}{\partial q^2} = \frac{\partial V}{\partial t},$$

wobei t ein Zeitparameter ist [12].

Für eine mehrdimensionale Funktion erfolgt die Transformation gemäß der Diffusionsgleichung

$$\sum_{i=1}^{n} \frac{\partial^2 V(q,t)}{\partial q_i^2} = \frac{\partial V(q,t)}{\partial t}, \quad V(q,0) = V(q), \tag{3.3}$$

dessen Lösung durch

$$V(q,t) = \frac{1}{(4\pi \mathrm{t})^{d/2}} \int\limits_{\mathbb{R}^d} V(y) \exp(-\frac{||q-y||^2)}{4t}) dy$$

gegeben ist [13]. Offensichtlich entspricht die Lösung der Diffusionsgleichung der Gleichung (3.1), wenn wir $\lambda^2 = 4t$ setzen.

Der Unterschied zwischen der Diffusionsgleichungs-Methode und dem Faltungsansatz besteht darin, dass wir nicht die Änderung in der Zeit betrachten, sondern die Potentialfunktion mit einem festen Parameter transformieren. Das Potential soll geglättet werden, so dass die Minima an Tiefe verlieren, aber nicht vollständig verschwinden.

In Abschnitt 2.3 haben wir mit Satz 2.21 den Zusammenhang zwischen metastabilen Mengen und Eigenwerten des Transferoperators gezeigt. Eine Verkleinerung der dominanten Eigenwerte würde demzufolge zu einer Abnahme der Metastabilität führen. Daher ist die Absicht des Faltungsansatzes, durch Transformation des Potentials die dominanten Eigenwerte des Transferoperators zu senken.

Wir werden im 4. Kapitel mithilfe von MD-Simulationen untersuchen, ob wir durch Glättung der Potentialfunktion eine Minderung der Metastabilität feststellen können Wir zeigen im folgenden Beispiel, dass die Glättung einer eindimensionalen Funktion in einer Verkleinerung der dominanten Eigenwerte resultiert.

Beispiel 3.3. Es sei eine eindimensionale Funktion $V(x) = 8x^4 - 44/3x^3 + 2x^2 + 11/3x + 1$ gegeben, welche zwei Minima besitzt. Durch Gauß-Transformation erhalten wir gemäß Satz 3.5 die transformierte Funktion $V(x,\lambda) = V(x) + 48\lambda^4 + (2 - 44x + 48x^2)\lambda^2$. Abbildung 3.1.1 zeigt, dass mit steigendem Faltungsparameter die Funktion zunehmend geglättet wird und dass die Eigenwerte des Transferoperators sinken.

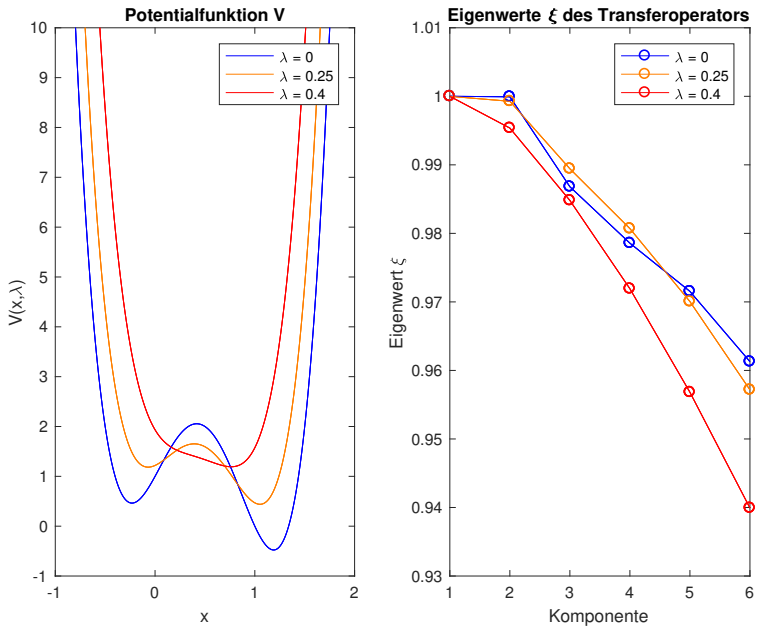


Abbildung 3.1.1: Graph der Potentialfunktion $V(x, \lambda)$ für verschiedene Faltungsparameter λ (links) und Eigenwerte $\xi_1, \ldots, \xi_6$ des zur überdämpften Dynamik gehörenden Transferoperators (rechts).

Dabei wurden die Eigenwerte ξ_i des Transferoperators betrachtet, der mit der überdämpften Langevin-Dynamik verknüpft ist. Die Eigenwerte ξ_i wurden durch die Eigenwerte ζ_i des Generators (2.14) berechnet. Durch die Gleichung (2.18) ergibt sich $\xi_i = \exp(t\zeta_i)$. Abbildung 3.1.1 entnehmen wir, dass der Transferoperator bezüglich des originalen Systems mit Potentialfunktion $V(x)$ zwei dominante Eigenwerte besitzt und damit die Anzahl der dominanten Eigenwerte der Anzahl der metastabilen Mengen entspricht. Bei transformierter Potentialfunktion $V(x, \lambda)$ mit $\lambda = 0,25$ erkennen wir, dass die Dominanz des zweiten Eigenwertes leicht abnimmt. Deutlicher lässt sich diese Abnahme bei $V(x, \lambda)$ mit $\lambda = 0,4$ erkennen, in der das zweite Minimum fast verschwunden ist.

3.2 Berechnung der Faltung

Im Allgemeinen sind Potentialfunktionen von molekularen Systemen auf hochdimensionalen Räumen definiert. Eine Gauß-Transformation einer solchen Funktion ist analytisch schwer zu berechnen, da es die Berechnung eines hochdimensionalen Integrals erfordert. Wir betrachten in diesem Abschnitt Lösungsverfahren mit denen wir die Faltung der Potentialfunktion des Moleküls Butan und der Gauß-Funktion g_λ berechnen können. Dafür zeigen wir im Folgenden einige Eigenschaften der Faltung.

Satz 3.4. *Sei $V : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}$ eine zerlegbare Funktion, die in der Form*

$$V(x) = \sum_{i=1}^{m} V_i(x), \qquad V_i(x) = \prod_{j=1}^{n} V_{i,j}(x_j),$$

für Funktionen $V_{i,j} : \mathbb{R} \to \mathbb{R}$ geschrieben werden kann. Dann ist auch die Gauß-Transformation von V eine zerlegbare Funktion. Es ergibt sich

$$V(x,\lambda) = \sum_{i=1}^{m} \left(\prod_{j=1}^{n} V_{i,j}(x_j,\lambda) \right),$$

wobei $V_{i,j}(x_j,\lambda)$ eindimensionale Gauß-Transformationen von $V_{i,j}$ sind [10].

Beweis. Es gilt

$$\begin{aligned}
V(x,\lambda) &= \frac{1}{\pi^{n/2}\lambda^n} \int_{\mathbb{R}^n} V(y) e^{(\frac{-||y-x||^2}{\lambda^2})} dy = \frac{1}{\pi^{n/2}\lambda^n} \int_{\mathbb{R}^n} \sum_{i=1}^{m} V_i(y) e^{(\frac{-||y-x||^2}{\lambda^2})} dy \\
&= \sum_{i=1}^{m} \frac{1}{\pi^{n/2}\lambda^n} \int_{\mathbb{R}} \dots \int_{\mathbb{R}} \prod_{j=1}^{n} V_{i,j}(y_j) e^{(\frac{-(y_1-x_1)^2}{\lambda^2})} \dots e^{(\frac{-(y_n-x_n)^2}{\lambda^2})} dy_1 \dots dy_n \\
&= \sum_{i=1}^{m} \frac{1}{\sqrt{\pi}\lambda} \int_{\mathbb{R}} V_{i,1}(y_1) e^{(\frac{-(y_1-x_1)^2}{\lambda^2})} dy_1 \dots \frac{1}{\sqrt{\pi}\lambda} \int_{\mathbb{R}} V_{i,n}(y_n) e^{(\frac{-(y_n-x_n)^2}{\lambda^2})} dy_n \\
&= \sum_{i=1}^{m} \left(\prod_{j=1}^{n} V_{i,j}(x_j,\lambda) \right).
\end{aligned}$$

□

Satz 3.4 entnehmen wir, dass eine Gauß-Transformation einer mehrdimensionalen zerlegbaren Funktion durch Gauß-Transformationen eindimensionaler Funktionen berechnet werden kann. Der nächste Satz liefert eine Formel für die Berechnung von Gauß-Transformationen eindimensionaler normierter Polynome.

Satz 3.5. *Sei $f : \mathbb{R} \to \mathbb{R}, x \mapsto x^n$. Dann lautet die Gauß-Transformation von f zum Parameter λ*

$$f(x,\lambda) = \sum_{k=0}^{\lfloor n/2 \rfloor} \left(\frac{n!}{k!(n-2k)!} \right) \left(\frac{\lambda}{2} \right)^{2k} x^{n-2k}$$

[10] .

Beweis. Die Gauß-Transformation von f zum Parameter λ ist

$$f(x,\lambda) = \frac{1}{\sqrt{\pi}\lambda} \int_{\mathbb{R}} f(y) \exp(-\frac{(y-x)^2}{\lambda^2}) dy.$$

Durch die Substitution $y = x + \lambda s$ vereinfachen wir $f(x, \lambda)$ zu

$$f(x, \lambda) = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{\mathbb{R}} f(x + \lambda s) \exp(-s^2) ds. \tag{3.4}$$

Wir schreiben $f(x+\lambda s) = (x+\lambda s)^n$ als n-tes Taylorpolynom an der Entwicklungsstelle x und erhalten:

$$\begin{aligned} f(x, \lambda) &= \frac{1}{\sqrt{\pi}} \sum_{j=0}^{n} f^j(x) \frac{\lambda^j}{j!} \int_{\mathbb{R}} s^j \exp(-s^2) ds \\ &= \frac{1}{\sqrt{\pi}} \sum_{k=0}^{\lfloor n/2 \rfloor} f^{(2k)}(x) \frac{\lambda^{2k}}{(2k)!} \int_{\mathbb{R}} s^{2k} \exp(-s^2) ds \\ &= \sum_{k=0}^{\lfloor n/2 \rfloor} \frac{n!}{(n-2k)!} x^{n-2k} \frac{\lambda^{2k}}{(2k)!} \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{\mathbb{R}} s^{2k} \exp(-s^2) ds. \end{aligned}$$

Die zweite Gleichung ergibt sich, da Integrale mit ungeraden Exponenten aufgrund der Symmetrie verschwinden und die dritte Gleichung erfolgt durch Differentiation. Es bleibt zu zeigen, dass

$$\frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{\mathbb{R}} s^{2k} \exp(-s^2) ds = \frac{(2k)!}{4^k k!}. \tag{3.5}$$

Wir definieren $I_{2k} := \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{\mathbb{R}} s^{2k} \exp(-s^2) ds$ und erhalten durch partielle Integration $I_{2k} = \frac{2k-1}{2} I_{2k-1} = \frac{(2k)(2k-1)}{4k} I_{2k-2}$. Da $I_0 = 1$ gilt, können wir durch vollständige Induktion zeigen, dass (3.5) erfüllt ist. Somit erhalten wir

$$f(x, \lambda) = \sum_{k=0}^{\lfloor n/2 \rfloor} \frac{n!}{k!(n-2k)!} \left(\frac{\lambda}{2}\right)^{2k} x^{n-2k},$$

was zu zeigen war. □

Da die Gauß-Transformation linear ist, können wir mit Satz 3.5 folgern, dass sich die Gauß-Transformation eines Polynoms $h(x) = \sum_{i=0}^{n} a_i x^i$ durch

$$h(x, \lambda) = \sum_{i=0}^{n} a_i \sum_{k=0}^{\lfloor i/2 \rfloor} \frac{i!}{k!(i-2k)!} \left(\frac{\lambda}{2}\right)^{2k} x^{i-2k} \tag{3.6}$$

ergibt.

In Abschnitt 2.1 haben wir die Potentialfunktion V des Moleküls Butan bestimmt. Der Gleichung (2.6) entnehmen wir, dass sich V als Summe der Einzelpotentiale V_{BL},

V_{BW}, V_{TW} und V_{LJ} darstellen lässt. Aus der Linearität der Gauß-Transformation folgt, dass wir die Gauß-Transformation von V durch Gauß-Transformationen der Einzelpotentiale erhalten. In Satz 3.4 haben wir gezeigt, dass sich Gauß-Transformationen von zerlegbaren Funktionen durch eindimensionale Gauß-Transformationen berechnen lassen. Da die Potentialfunktionen V_{BL}, V_{BW}, V_{TW} und V_{LJ} in Abhängigkeit von zwei, drei oder vier Atomen definiert werden, können wir V nicht so zerlegen, dass Satz 3.4 direkt anwendbar ist. Alternativ formulieren wir die Funktionen in Abhängigkeit des euklidischen Abstandes oder des entsprechenden Winkelabstandes und schreiben (2.6) wie folgt:

$$\begin{aligned} V(q) &= \sum_{i=1}^{N-1} V_{BL}(||q_i - q_{i+1}||) + \sum_{i=1}^{N-2} V_{BW}(\theta(q_i, q_{i+1}, q_{i+2})) \\ &\quad + \sum_{i=1}^{N-3} V_{TW}(\phi(q_i, q_{i+1}, q_{i+2}, q_{i+3})) + \sum_{i=1}^{N-4} \sum_{j=i+3}^{N} V_{LJ}(||q_i - q_{i+1}||). \end{aligned}$$

Das Bindungslängen-Potential und das Lennard-Jones-Potential beschreiben paarweise Wechselwirkungen auf dem euklidischen Abstandsraum und das Bindungswinkel- sowie Torsions-Potential beschreiben Wechselwirkungen in Winkelräumen. Die Potentialfunktionen V_{BL}, V_{BW}, V_{TW} und V_{LJ} sind also distanzabhängig, wobei die Distanz einen euklidischen Abstand oder einen Winkelabstand darstellt. Da Wechselwirkungen zwischen Atomen distanzabhängig sind, können wir die Gauß-Transformation in Bezug zu den entsprechenden Distanzen durchführen [6].

Wenn Bindungswinkel und Bindungslängen starr sind, ist es möglich das Torsionswinkel-Potential auch in Abhängigkeit des $1-4$ Abstandes ($||q_i - q_{i+4}||$) auszudrücken [6]. Da das Skript MolDySim [20] nicht auf starren Bindungswinkeln und -längen basiert, ist für uns die einzig geeignete Methode das Potential in Form des Torsionswinkel zu transformieren.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wiederholen wir die in Kapitel 2.1 aufgeführten Einzelpotentiale und formulieren sie in Abhängigkeit des euklidischen Abstandes $d_{i,j} := ||x_i - x_j||$, bzw. der entsprechenden Winkel θ_i, ϕ_i:

$$\begin{aligned} V_{BL}(d_{i,j}) &= \frac{k_0}{2}((d_{i,j} - l_{eq})^2, \\ V_{LJ}(d_{i,j}) &= 4\epsilon \left(\left(\frac{\sigma}{d_{i,j}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{d_{i,j}} \right)^{6} \right), \\ V_{BW}(\theta_i) &= \frac{k_\theta}{2}(\theta_i - \theta_{eq})^2, \end{aligned}$$

$$V_{TW}(\phi_i) \quad = \quad \sum_n \frac{k_\phi}{2}(1 + cos(n_w \phi_i)),$$

$$\text{bzw.} \quad V_{TW_{RB}}(\phi_i) = \sum_{j=0}^{5} a_j (\cos \phi_i)^j.$$

Diese Darstellungsweise liefert uns eindimensionale Potentialfunktionen, von denen wir die zugehörigen Gauß-Transformationen leicht berechnen können. Motiviert durch Pappu et al. [6] führen wir Diffusionskoeffizienten ein, mit denen wir die verschiedenen Potentialwerte skalieren und die unterschiedlichen Distanzabhängigkeiten in der Transformation berücksichtigen. Der Ansatz basiert auf der Diffusionsgleichung (3.3). Der Diffusionskoeffizient D_k für $k \in \{BL, BW, TW, LJ\}$ kontrolliert den Grad der Transformation. Wir setzen ihn in die Diffusionsgleichung wie folgt ein:

$$\frac{\partial V_k}{\partial t} = D_k \frac{\partial^2 V_k}{\partial x^2}, \qquad V_k(x, 0) = V_k(x) \tag{3.7}$$

wobei $x \in \{d_{i,j}, \theta_i, \tau_i\}$. Die Lösung der Gleichung (3.7) ergibt sich durch

$$V_k(x, \lambda) = \frac{1}{\sqrt{\pi D_k}\lambda} \int_{\mathbb{R}} V_k(y) \exp(-\frac{(y-x)^2}{D_k \lambda^2}) dy. \tag{3.8}$$

Nach Substitution $y = x + \sqrt{D_k}\lambda s$ erhalten wir gemäß (3.4) die Transformation

$$V_k(x, \lambda) = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{\mathbb{R}} V_k(x + \sqrt{D_k}\lambda s) \exp(-s^2) ds.$$

Die Diffusionskoeffizienten sind empirisch und hängen vom zugehörigen Potential ab. In Kapitel 4 bestimmen wir die Diffusionskoeffizienten, die wir für die Simulation von Butan verwenden. Wir berechnen nun die Gauß-Transformationen der eindimensionalen Funktionen V_k für $k \in \{BL, BW, TW, LJ\}$.

Die Gauß-Transformation vom Bindungslängen- und vom Bindungswinkel-Potential berechnen wir mit Anwendung des Satzes 3.5, da die Potentialfunktionen polynomial sind. Das Lennard-Jones-Potential ist ein spezielles Polynom, worauf wir Satz 3.5 nicht anwenden können. Wir betrachten stattdessen zwei Approximationsverfahren. Die Gauß-Transformation der Torsions-Potentiale ergeben sich durch die bekannte Gauß-Transformation der elementaren Kosinusfunktion, sowie expliziter Berechnung eindimensionaler Integrale.

Mit Berücksichtigung des Diffusionskoeffizienten und unter Anwendung des Satzes

3.5 erhalten wir die folgenden Gauß-Transformationen:

$$\begin{aligned} V_{BL}(d_{i,j},\lambda) &= k_b((d_{i,j}-b_0)^2+\frac{\lambda^2}{2}D_{BL)}, \\ V_{BW}(\theta_i,\lambda) &= k_a((\theta_i-a_0)^2+\frac{\lambda^2}{2}D_{BW}). \end{aligned}$$

Um die Transformation des allgemeinen Torsions-Potentials zu berechnen, betrachten wir die Gauß-Transformation der Funktion $f(x)=\cos(x)$, die durch

$$f(x,\lambda)=\cos(x)\exp(-\frac{1}{4}\lambda^2)$$

gegeben ist [10]. Somit folgt unter Berücksichtigung des Diffusionskoeffizienten

$$V_{TW}(\phi_i,\lambda)=\sum_n \frac{k_\phi}{2}(1+cos(n_w\phi_i))\exp(-\frac{1}{4}\lambda^2 D_{TW}n_w^2)).$$

Für das spezielle Torsions-Potential ergibt sich

$$\begin{aligned} V_{TW_{RB}}(\phi_i,\lambda) &= a_0+a_1\cos\phi_i e^{-\frac{1}{4}\lambda^2 D_{TW}}+\frac{a_2}{2}(\cos(2\phi_i)e^{-\lambda^2 D_{TW}}+1) \\ &+\frac{a_3}{4}(\cos(3\phi_i)e^{-\frac{9}{4}\lambda^2 D_{TW}}+3\cos\phi_i e^{-\frac{1}{4}\lambda^2 D_{TW}}) \\ &+\frac{a_4}{8}(\cos(4\phi_i)e^{-4\lambda^2 D_{TW}}+4\cos(2\phi_i)e^{-\lambda^2 D_{TW}}+3) \\ &+\frac{a_5}{16}(\cos(5\phi_i)e^{-\frac{25}{4}\lambda^2 D_{TW}}+5\cos(3\phi_i)e^{-\frac{9}{4}\lambda^2 D_{TW}} \\ &+10\cos(\phi_i)e^{-\frac{1}{4}\lambda^2 D_{TW}}). \end{aligned}$$

Für eine ausführlichere Darstellung der Berechnung verweisen wir auf Anhang A.

Da wir die Gauß-Transformation des Lennard-Jones-Potentials nicht analytisch berechnen können, verwenden wir numerische Integrationsverfahren. Wir betrachten zwei verschiedene Methoden, die wir in getrennten Simulationen berücksichtigen.

a) Wir interpretieren die Gauß-Funktion $g_\lambda(y-d_{i,j})=\exp(-\frac{(y-d_{i,j})^2}{\lambda^2})$ als Wahrscheinlichkeitsdichte der Normalverteilung und approximieren das Integral $V_{LJ}(d_{i,j},\lambda)$ mit einer Monte-Carlo-Methode:

$$V_{LJ}(d_{i,j},\lambda)=\int_{\mathbb{R}} V_{LJ}(y)g_\lambda(y-d_{i,j})dy \approx \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} V_{LJ}(\xi_i), \tag{3.9}$$

wobei $\xi\sim\mathcal{N}(d_{i,j},\frac{\lambda^2}{2}D_{LJ})$.

b) Motiviert durch Weber [14] approximieren wir die Diffusionsgleichung (3.7) durch Variation der Lennard-Jones-Parameter:

$$V_{LJ}(d,t)=\frac{A(d,t)}{d^{12}}-\frac{B(d,t)}{d^6}, \qquad A(d,0)\equiv 4\epsilon\sigma^{12}, \quad B(d,0)\equiv 4\epsilon\sigma^6,$$

mit $A : \mathbb{R}^2 \to \mathbb{R}$, $B : \mathbb{R}^2 \to \mathbb{R}$ und $d = d_{i,j}$. Wir setzen die Variation in Gleichung (3.7) ein und erhalten wegen Linearität der Gauß-Transformation die folgenden Gleichungen:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial A(d,t)}{\partial t} &= D_{LJ}\left(\frac{\partial^2 A(d,t)}{\partial d^2} - \frac{24}{d}\frac{\partial A(d,t)}{\partial t} + \frac{156}{d^2}A(d,t)\right), \\
\frac{\partial B(d,t)}{\partial t} &= D_{LJ}\left(\frac{\partial^2 B(d,t)}{\partial d^2} - \frac{12}{d}\frac{\partial B(d,t)}{\partial t} + \frac{42}{d^2}B(d,t)\right).
\end{aligned}$$

Mit den Anfangsbedingungen von A und B können wir für kleine t und $r \gg 0$ die partiellen Ableitungen nach d vernachlässigen. Wir erhalten

$$\begin{aligned}
\frac{\partial A(d,t)}{\partial t} &\approx D_{LJ}\frac{156}{d^2}A(d,t), \\
\frac{\partial B(d,t)}{\partial t} &\approx D_{LJ}\frac{42}{d^2}B(d,t).
\end{aligned}$$

Somit ergibt sich

$$\begin{aligned}
A(d,t) &\approx 4\epsilon\sigma^{12}\exp(D_{LJ}\frac{156}{d^2}t), \\
B(d,t) &\approx 4\epsilon\sigma^{6}\exp(D_{LJ}\frac{42}{d^2}t).
\end{aligned}$$

und es folgt für $t = \frac{\lambda^2}{4}$ und $d_{i,j} = d$:

$$V_{LJ}(d_{i,j},\lambda) \approx 4\epsilon\left(\left(\frac{\sigma}{d_{i,j}}\right)^{12}\exp(39\frac{\lambda^2}{d_{i,j}^2}) - \left(\frac{\sigma}{d_{i,j}}\right)^{6}\exp(\frac{21}{2}\frac{\lambda^2}{d_{i,j}^2})\right). \tag{3.10}$$

Abschließend fassen wir zusammen, dass wir die Faltung der Potentialfunktion $V(q,\lambda)$ unter Berücksichtigung der Diffusionskoeffizienten mit folgender Formel berechnen:

$$\sum_{i=1}^{N-1} V_{BL}(d_{i,i+1},\lambda) + \sum_{i=1}^{N-2} V_{BW}(\theta_i,\lambda) + \sum_{i=1}^{N-3} V_{TW}(\phi_i,\lambda) + \sum_{i=1}^{N-4}\sum_{j=i+3}^{N} V_{LJ}(d_{i,j},\lambda). \tag{3.11}$$

4 Evaluation durch MD-Simulationen

Im vorherigen Kapitel haben wir den Faltungsansatz von Quer et al. [1] beschrieben, welchen wir in diesem Kapitel evaluieren werden. Wir betrachten und diskutieren die Ergebnisse der MD-Simulationen an Butan, welche wir mit dem MATLAB-Programm TrajLab [20] ausführen. Dabei untersuchen wir, inwiefern sich die Faltung der Potentialfunktion auf die Metastabilität des Systems auswirkt. Wir nehmen an, dass sich eine Minderung der Metastabilität daran erkennen lässt, dass die Multimodalität der invarianten Verteilung abnimmt und dass die Trajektorie häufigere Wechsel zwischen metastabilen Konformationen sowie kürzere Aufenthaltsdauern in diesen Konformationen zeigt. Eine Verkleinerung der dominanten Eigenwerte des Transferoperators resultiert gemäß Satz 2.21 ebenso in einer verminderten Metastabilität.

Das Molekül Butan, das wir in der vereinten Atom-Darstellung mit $N = 4$ Atomen simulieren, besitzt einen Torsionswinkel. Die Torsionswinkel von 60, 180 und 300 Grad bestimmen die metastabilen Konformationen. Bei 180 Grad liegt ein globales Minimum der potentiellen Energie vor, während bei 60 sowie 300 Grad zwei lokale Minima vorliegen.

Als Simulationsmodell dient das in Kapitel 2 präsentierte mathematische Modell. Dabei verwenden wir die überdämpfte Langevin-Dynamik, die durch MALA realisiert wird. Wir wählen als Zustandsraum $\mathbb{Q} = \mathbb{R}^d$ mit $d = 3 \cdot 4 = 12$, starten die Simulation in einem zufälligen Zustand des Moleküls und generieren mit MALA eine zufällige Folge an Zuständen, die entsprechend des kanonischen Ensembles verteilt sind. Um eine stabile Diskretisierung der Dynamik zu erhalten, wählen wir als Zeitschrittweite $\Delta t = 0,001$ Picosekunden. Die Temperatur setzen wir auf $T = 400$ Kelvin und den Zufallszahlengenerator setzen wir auf die Zahl 42. Um den Zustandsraum ausreichend gut zu erfassen, wählen wir als Abbruchkriterium $1,5 \times 10^6$ Simulationsschritte, wobei wir jeden 150-ten Schritt auswerten.

Mithilfe des Skriptes MolDynSim, das in der Software TrajLab enthalten ist, generieren wir die MD-Trajektorien. Um das Verhalten der Trajektorie abbilden zu können, projizieren wir den hochdimensionalen Zustandsraum auf den Torsionswinkel und beobachten dessen Verhalten. Um die Verteilung des Systems vereinfacht darzustellen, betrachten wir die Häufigkeitsverteilung des Torsionswinkels. Der Torsionswinkel eignet sich für eine vereinfachte Darstellung, da er im Wesentlichen die metastabile Konformation bestimmt.

Durch Ausführung des in TrajLab enthaltenen Skriptes MetaStable wird der Zustandsraum, der durch die Ortskoordinaten der in MolDynSim generierten Positionen gegeben ist, in Teilmengen zerlegt. Hierbei wählen wir als `lag-time` $\tau = 0,0005$ Picosekunden und generieren eine 7×7 Übergangsmatrix, die die Wahrscheinlichkeit bestimmt, in `lag-time` τ von einer Teilmenge des Zustandsraumes in eine andere überzugehen. Wir betrachten die Eigenwerte dieser Übergangsmatrix, die die Matrixdarstellung des Transferoperators repräsentiert. Zudem lassen wir uns eine 3×3 Übergangsmatrix ausgeben, die die Wahrscheinlichkeit bestimmt, in `lag-time` τ von einer metastabilen Teilmenge in eine andere überzugehen und die demzufolge auf der Diagonale die Metastabilitäten (2.20) enthält. Der zugrunde liegende Algorithmus ist der adaptive spektrale Algorithmus von Haack et al. [19], der durch Anwendung des Clustering PCCA+ den Zustandsraum in metastabile Teilmengen zerlegt.

Bevor wir die gesamte Potentialfunktion mit dem im dritten Kapitel vorgestellten Faltungsansatz transformieren, betrachten wir in Abschnitt 4.1 nur die Gauß-Transformation des Torsionswinkel-Potentials. In Abschnitt 4.2 folgt die Gauß-Transformation des Lennard-Jones-Potentials. In Abschnitt 4.2 berücksichtigen wir die folgenden Fälle:

1. Verwendung des allgemeinen Torsions-Potentials V_{TW} in (2.4) mit
   a) Berechnung von $V_{LJ}(q, \lambda)$ durch Monte-Carlo-Approximation gemäß (3.9)
   b) Berechnung von $V_{LJ}(q, \lambda)$ durch Approximation nach Weber gemäß (3.10)
2. Verwendung des speziellen Torsions-Potentials $V_{TW_{RB}}$ in (2.5) mit
   a) Berechnung von $V_{LJ}(q, \lambda)$ durch Monte-Carlo-Approximation gemäß (3.9)
   b) Berechnung von $V_{LJ}(q, \lambda)$ durch Approximation nach Weber gemäß (3.10)

In den anderen Abschnitten unterscheiden wir zwischen Fall 1 und Fall 2.

Es ist anzumerken, dass die folgenden Simulationen bei einer relativ hohen Temperatur von $T = 400$ Kelvin durchgeführt wurden. Dies begründet sich darin, dass bei niedrigerer Temperatur (zum Beispiel $T = 274$ Kelvin) unter Verwendung des speziellen Torsions-Potentials eine sehr lange Simulationsdauer notwendig ist, um alle drei metastabilen Konformationen zu erreichen. Bei höherer Temperatur erfolgt dies in kürzerer Zeit. Es sei auf Anhang B verwiesen, in dem wir die oben genannten Fälle bei niedrigerer Temperatur betrachten. Die Resultate der Simulationsergebnisse in Fall 1 gleichen denen bei höherer Temperatur. In Fall 2 unterscheiden sich die Ergebnisse bezüglich der Eigenwerte des Transferoperators und der daraus resultierenden Metastabilität von den Ergebnissen bei höherer Temperatur. In diesem Fall wurde der Euler-Maruyama-Algorithmus ohne Metropolis-Schritt verwendet.

4.1 Faltung der Torsions-Potentialfunktion

Fall 1) Allgemeines Torsions-Potential

Wir betrachten die Faltung der allgemeinen Torsions-Potentialfunktion V_{TW} und der Gauß-Funktion g_λ mit $\lambda \in \{0,35; 0,5; 0,75\}$ und vergleichen die Simulationsergebnisse mit den Ergebnissen bei originalem Potential.

Sowohl vor als auch nach Transformation des Potentials betragen die Akzeptanz-Wahrscheinlichkeiten, die durch den Metropolis-angepassten Langevin-Algorithmus generiert werden, etwa 70 Prozent. Die Winkel-Zeit-Kurven in Abbildung 4.1.1 zeigen den metastabilen Charakter des Systems zwar nicht deutlich, aber es lassen sich längere Aufenthaltsdauern in den Umgebungen der Torsionswinkel bei $60, 180$ und 300 Grad erkennen. (In Fall 2 zeigen die Winkel-Zeit-Kurven den metastabilen Charakter des Systems deutlicher.) Aufgrund der vielen Übergänge im Verlauf des Torsionswinkels lassen sich Veränderungen durch die Gauß-Transformation nicht gut erkennen. Am Beispiel des Faltungsparameters $\lambda = 0,75$ beobachten wir etwas kürzere Aufenthaltsdauern bei den Torsionswinkeln von 60 und 300 Grad.

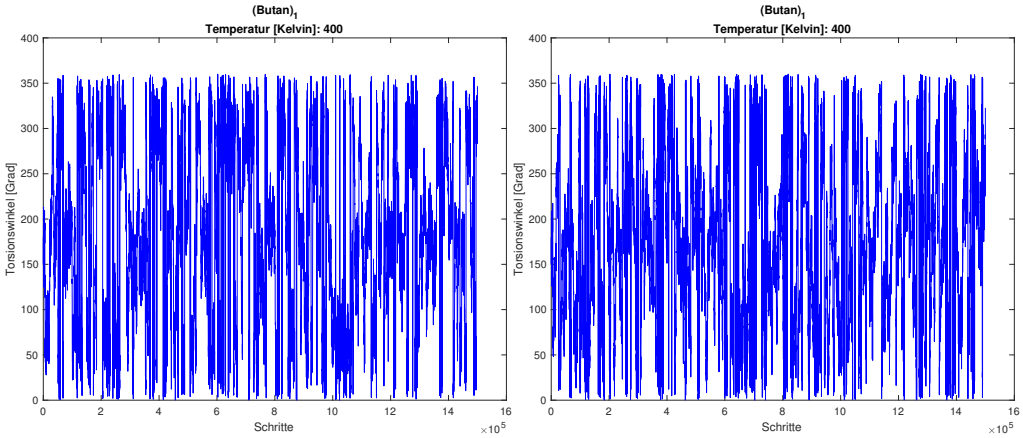


Abbildung 4.1.1: Verlauf des Torsionswinkels bei originalem V (links) und bei Gauß-Transformation von V_{TW} zum Parameter $\lambda = 0,75$ (rechts).

Die projizierte Boltzmann-Verteilung stellen wir in Abbildung 4.1.2 als Punktdiagramm in Abhängigkeit des Torsionswinkels dar. Es wird deutlich, dass die Aufenthaltswahrscheinlichkeit des generierten Systems bei originalem Potential in den Gleichgewichtszuständen bei 60, 180 und 300 Grad am höchsten ist und dass diese Bereiche von Bereichen mit niedrigeren Wahrscheinlichkeiten getrennt sind. Folglich ist die projizierte Verteilung trimodal. Die Häufigkeitsverteilung des Torsionswinkels ist ebenso trimodal, da die drei Bereiche der metastabilen Konformationen mit höheren Häufigkeitsdichten von Bereichen mit niedrigeren Dichten getrennt sind. Fortan beschreiben wir die Verteilung des Systems durch Häufigkeitsanalyse des Torsionswinkels.

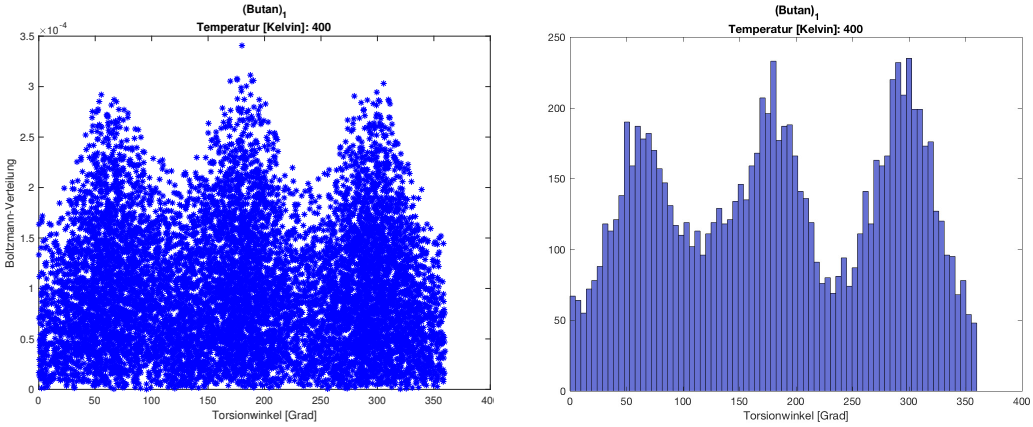


Abbildung 4.1.2: Punktdiagramm der Boltzmann-Verteilung in Abhängigkeit des Torsionswinkels und Histogramm des Torsionswinkels jeweils bei originalem Potential.

Nach Faltung der Torsions-Potentialfunktion ergeben sich die in Abbildung 4.1.3 dargestellten Häufigkeitsverteilungen. Wir beobachten, dass mit steigendem Faltungsparameter die Häufigkeiten zwischen den metastabilen Konformationen zunehmen. Daraus lässt sich schließen, dass die Multimodalität der stationären Verteilung des gefaltenen Potentials im Vergleich zum ungefaltenen Potential abnimmt, so dass wir eine Minderung der Metastabilität vermuten. Bei $\lambda = 0,75$ nimmt die Verteilung bereits einen unimodalen Charakter an.

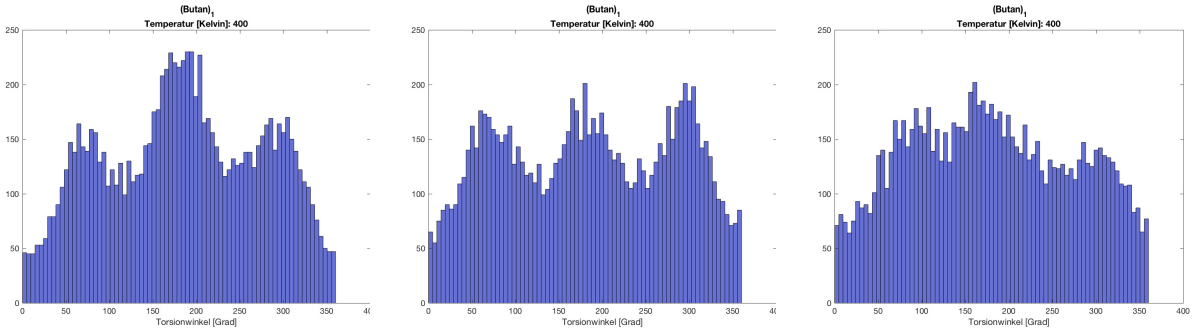


Abbildung 4.1.3: Verteilung des Torsionswinkels bei Gauß-Transformation von V_{TW} zum Parameter $\lambda = 0,35$ (rechts), $\lambda = 0,5$ (mittig) und $\lambda = 0,75$ (links).

Abbildung 4.1.4 verdeutlicht, dass die metastabilen Konformationen mit den energetischen Minima verknüpft sind, da bei originalem Potential die minimalen Energiewerte in den Torsionswinkeln bei $60, 180$ und 300 Grad zu beobachten sind. Ein für Butan charakteristischer energetischer Verlauf weist jedoch einen Unterschied zwischen globalen und lokalen Minima auf, welcher hier nicht erkennbar ist. Diese Simulationsungenauigkeiten beruhen auf Verwendung des allgemeinen Torsions-Potentials. (In Fall 2 lassen sich die lokalen Minima deutlicher erkennen.)

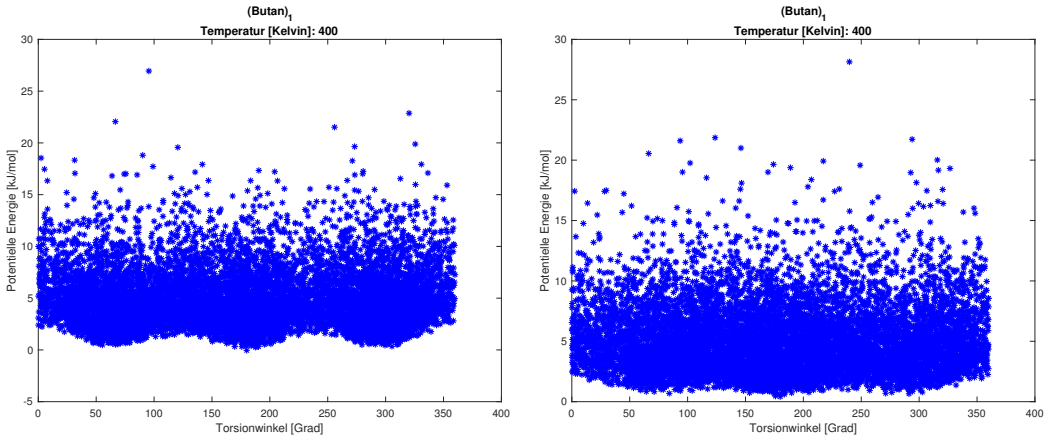


Abbildung 4.1.4: Punktdiagramm der Potentialfunktion V in Abhängigkeit des Torsionswinkels bei originalem Potential (links) und bei Gauß-Transformation von V_{TW} zum Parameter $\lambda = 0,75$ (rechts).

Zudem lässt sich, am Beispiel des Faltungsparameters $\lambda = 0,75$ eine Glättung des Potentials beobachten, die durch die Glättung der Torsions-Potentialfunktion entsteht. Abbildung 4.1.5 zeigt, dass mit steigendem Faltungsparameter eine zunehmende Glättung der Torsions-Potentialfunktion erfolgt. Dabei vermindert sich bei allen Minima die Tiefe um den gleichen Faktor, da es keinen Unterschied zwischen lokalen und globalen Minima gibt.

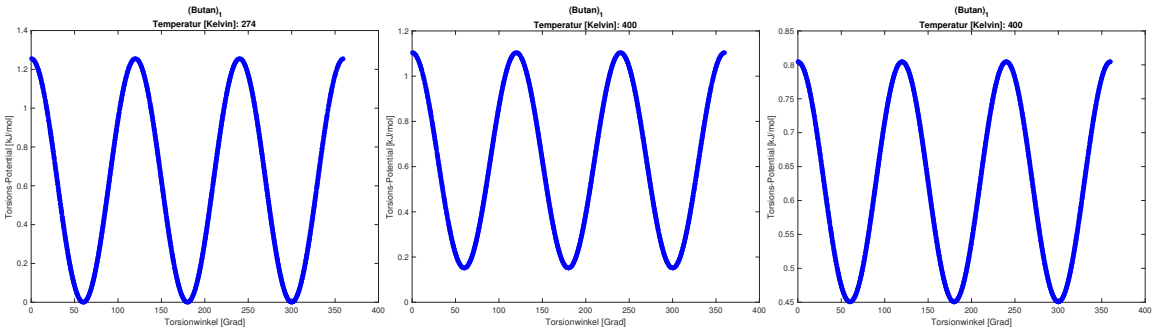
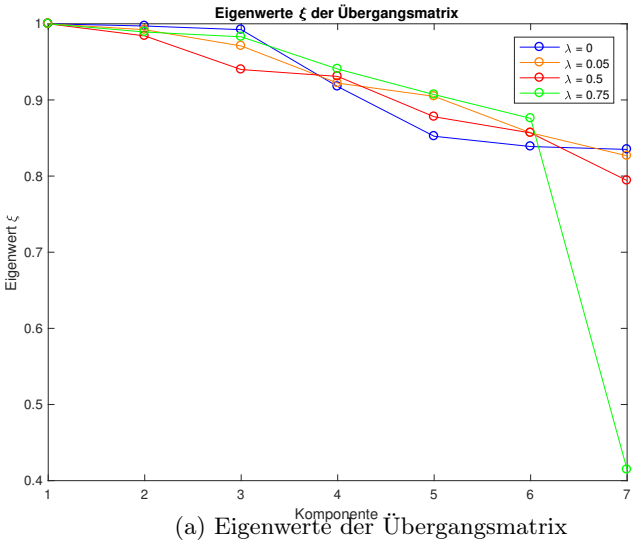


Abbildung 4.1.5: Torsions-Potential in Abhängigkeit des Torsionswinkels bei originalem Potential (links) und bei Gauß-Transformation von V_{TW} zum Parameter $\lambda = 0,35$ (mittig) und $\lambda = 0,75$ (rechts).

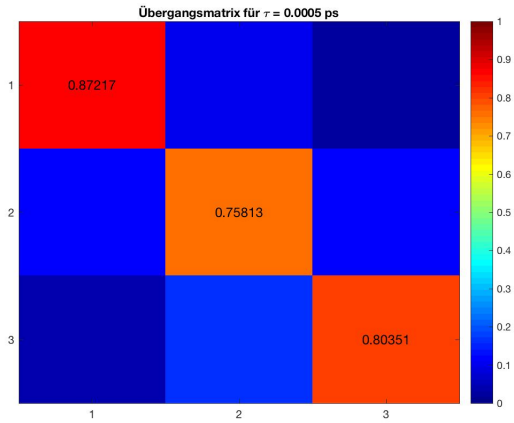
In Abbildung 4.1.6a betrachten wir die Eigenwerte des diskretisierten Transferoperators. Da wir `lag time` τ mit 0.0005 ps relativ klein gewählt haben, liegen die dominanten Eigenwerte sehr nahe bei eins. Bei Vergrößerung des Zeitabstandes sinken die dominanten Eigenwerte, während der spektrale Abstand sich schwieriger identifizieren lässt. Die zugehörigen Eigenfunktionen ändern sich jedoch durch unterschiedliche `lag time` nicht, weswegen es ausreichend ist τ klein zu wählen [31].

Bei originalem Potential beobachten wir ein Cluster von drei dominanten Eigenwerten. Dies entspricht der Annahme, dass das simulierende Molekül (Butan) drei metasta-

bile Konformationen besitzt. Bei Gauß-Transformation der Torsions-Potentialfunktion sinken die Eigenwerte im Vergleich zum originalen Potential. Die größte Abnahme erzielen wir bei $\lambda = 0,5$. Hierbei ist ebenso eine Verkleinerung des spektralen Abstandes zwischen dem dritten und vierten Eigenwert festzustellen, woraus wir annehmen können, dass das System gut mischend („better mixing“) ist . Diese Eigenschaft deutet ebenso auf eine Minderung der Metastabilität hin.



(a) Eigenwerte der Übergangsmatrix



(b) Schematische Darstellung der Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen drei metastabilen Teilmengen bei originalem Potential.

Abbildung 4.1.6: Bei Faltung der allgemeinen Torsions-Potentialfunktion.

Nach Clustering des Zustandsraumes in drei metastabile Mengen erhalten wir die in Abbildung 4.1.6b dargestellte Übergangsmatrix, die die Wahrscheinlichkeit bestimmt in `lag-time` τ von einem Cluster in ein anderes Cluster überzugehen. Auf der Diagonale sind die Metastabilitäten (2.20) abgebildet. Bei originalem Potential ergeben sich drei metastabile Mengen, da die Wahrscheinlichkeit groß ist in `lag-time` τ in den Clustern zu bleiben und nur mit geringer Wahrscheinlichkeit Übergänge zwischen den Mengen stattfinden. Abbildung 4.1.7 bestätigt unsere Annahme, dass die Metastabilität durch Faltung der Torsions-Potentialfunktion abnimmt. Die Abnahme fällt bei $\lambda = 0,5$ am größten aus. Dies korrespondiert mit der größten Abnahme bezüglich der dominanten Eigenwerte.

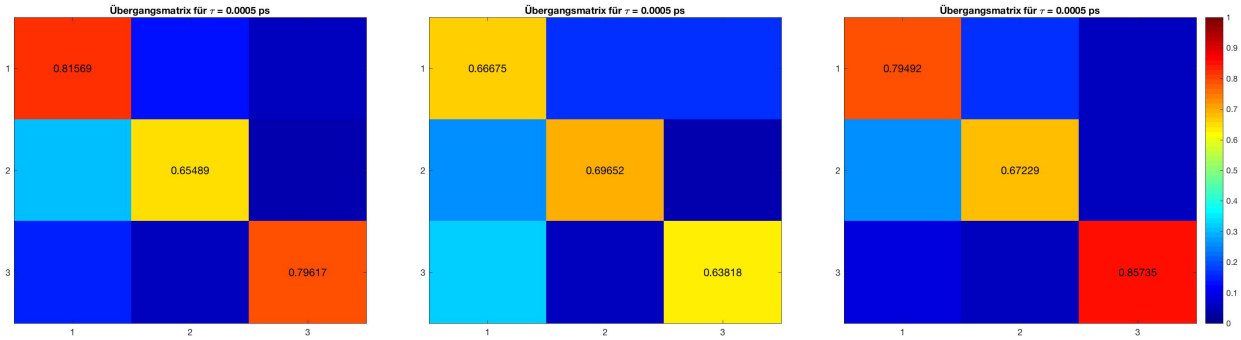


Abbildung 4.1.7: Schematische Darstellung der Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen drei metastabilen Teilmengen bei Faltung von V_{TW} zum Parameter $\lambda = 0,35$ (links), $\lambda = 0,5$ (mittig) und $\lambda = 0,75$ (rechts).

Fall 2) Spezielles Torsions-Potential

In diesem Fall vergleichen wir unter Verwendung des speziellen Torsions-Potentials $V_{TW_{RB}}$ die Simulationsergebnisse bei originalem Potential mit den Ergebnissen bei Faltung von $V_{TW_{RB}}$ und g_λ für $\lambda \in \{0,1; 0,2; 0,35; 0,5; 0,75\}$.

Die Akzeptanz-Wahrscheinlichkeiten des Metropolis-angepassten Langevin-Algorithmus, die auch in diesem Fall bei etwa 70 Prozent liegen, ändern sich durch die Gauß-Transformation nicht. Die projizierte potentielle Energie liefert, wie Abbildung 4.1.8 zeigt, das zu erwartende Energieprofil von Butan, da bei 180 Grad ein globales Minimum vorliegt und bei 60 sowie 300 Grad zwei lokale Minima. Am Beispiel des Parameters $\lambda = 0,35$ sehen wir, dass durch die Faltung der Torsions-Potentialfunktion die potentiellen Energiewerte geglättet werden.

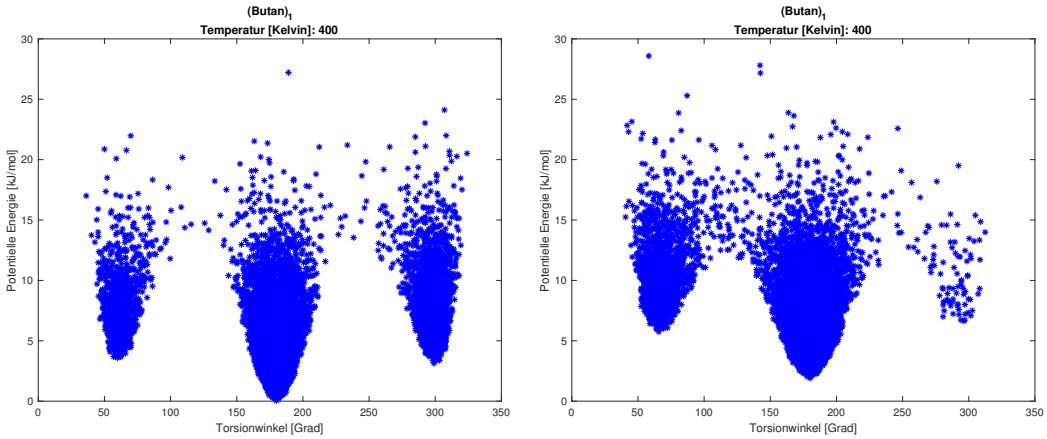


Abbildung 4.1.8: Punktdiagramm der potentiellen Energie in Abhängigkeit des Torsionswinkels bei originalem Potential (links) und bei Gauß-Transformation von $V_{TW_{RB}}$ zum Parameter $\lambda = 0,35$ (rechts).

Bei originalem Potential stellt die projizierte Trajektorie einen typisch metastabilen

Verlauf dar wie wir Abbildung 4.1.9 entnehmen können. Wir beobachten lange Aufenthaltsdauern in den metastabilen Konformationen und seltene Übergänge in andere metastabile Konformationen. Die abgebildeten Gauß-Transformationen weisen häufigere Übergänge auf, wodurch die Aufenthaltszeiten in den Gleichgewichtszustände abnehmen. Dies deutet auf eine Minderung der Metastabilität hin.

Des Weiteren stellen wir bei den größeren Faltungsparametern eine Verschiebung der metastabilen Bereiche bei 60 und 300 Grad fest.

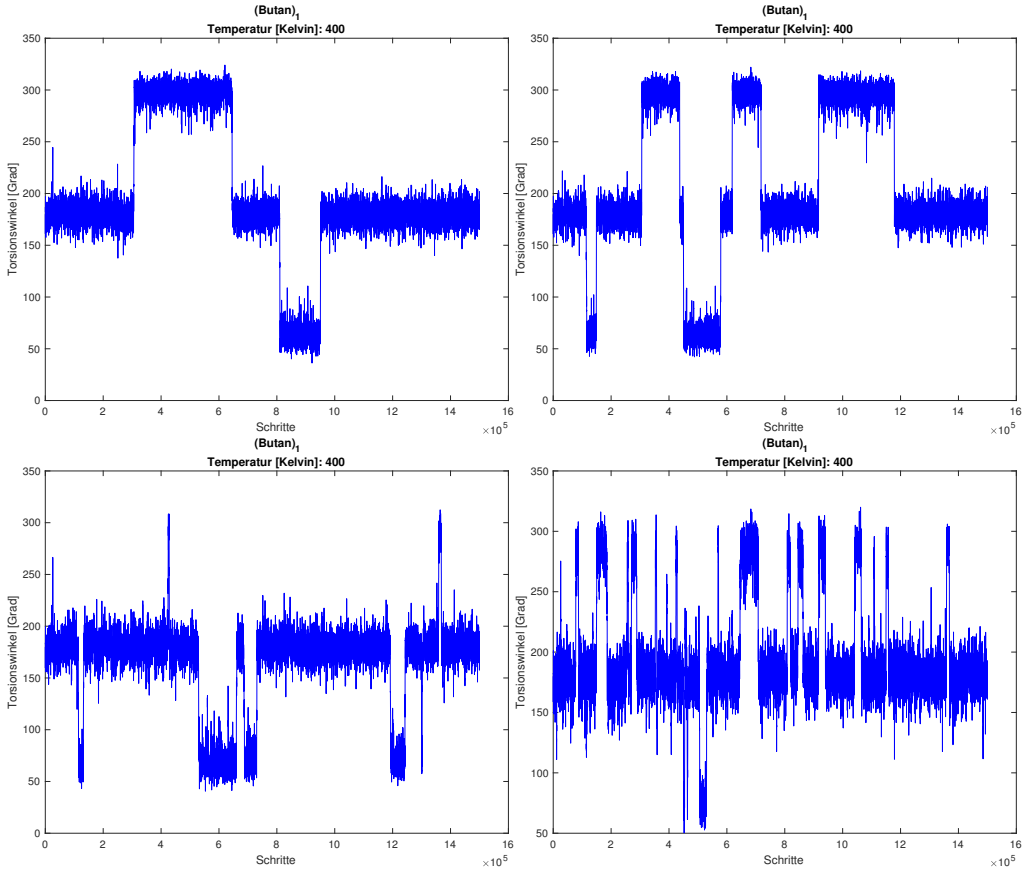


Abbildung 4.1.9: Verlauf des Torsionswinkels bei originalem V (links oben) und bei Gauß-Transformation von $V_{TW_{RB}}$ zum Parameter $\lambda = 0,1$ (rechts oben), $\lambda = 0,35$ (links unten) und $\lambda = 0,5$ (rechts unten).

Abbildung 4.1.10 zeigt die projizierte Boltzmann-Verteilung und die Häufigkeitsverteilung des Torsionswinkels, in der die für das metastabile System charakteristische Multimodalität deutlich zu erkennen ist. Die Aufenthaltswahrscheinlichkeit in 180 Grad ist besonders hoch und eindeutig getrennt von Aufenthaltswahrscheinlichkeiten in 60 und 300 Grad.

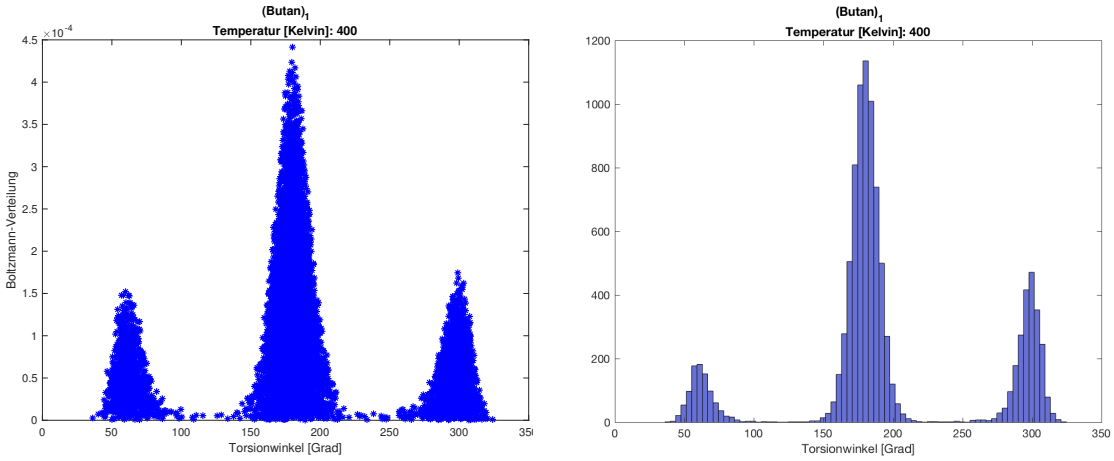


Abbildung 4.1.10: Punktdiagramm der Boltzmann-Verteilung in Abhängigkeit des Torsionswinkels und Histogramm des Torsionswinkels jeweils bei originalem Potential.

Die Häufigkeitsverteilungen des Torsionswinkels der in Abbildung 4.1.11 dargestellten Gauß-Transformationen weisen im Vergleich zum originalen Potential geringere Häufigkeitsdichten in den Gleichgewichtszuständen auf und höhere Dichten zwischen diesen Zuständen. Somit wird es leichter die Modi zu verlassen. Die Trimodalität nimmt ab, aber bleibt bei kleinen Faltungsparametern erhalten. Bei $\lambda = 0,75$ nimmt die Verteilung einen unimodalen Charakter an, wobei die Häufigkeitsdichten in 60 und 300 Grad sehr klein sind. Wir werden sehen, dass diese Transformation zu stark ist.

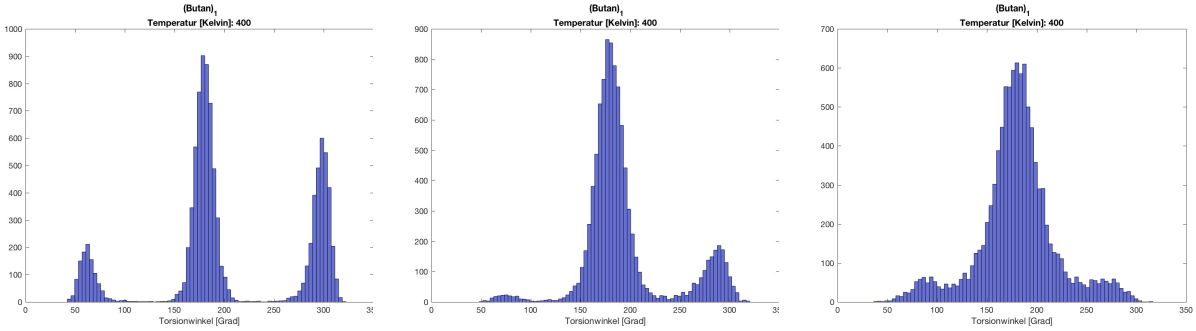


Abbildung 4.1.11: Verteilung des Torsionswinkels bei Gauß-Transformation von $V_{TW_{RB}}$ zum Parameter $\lambda = 0,1$ (links), $\lambda = 0,5$ (mittig) und $\lambda = 0,75$ (rechts).

In Abbildung 4.1.12 beobachten wir am Beispiel von $\lambda = 0,2$, dass die Faltung auch bewirken kann, dass die projizierte Trajektorie deutlich seltener eine metastabile Menge verlässt. Die projizierte Verteilung ist unimodal, da der Torsionswinkel fast ausschließlich Werte im Bereich von 180 Grad annimmt. Wir stellen fest, dass die Parameterwahl entscheidend ist.

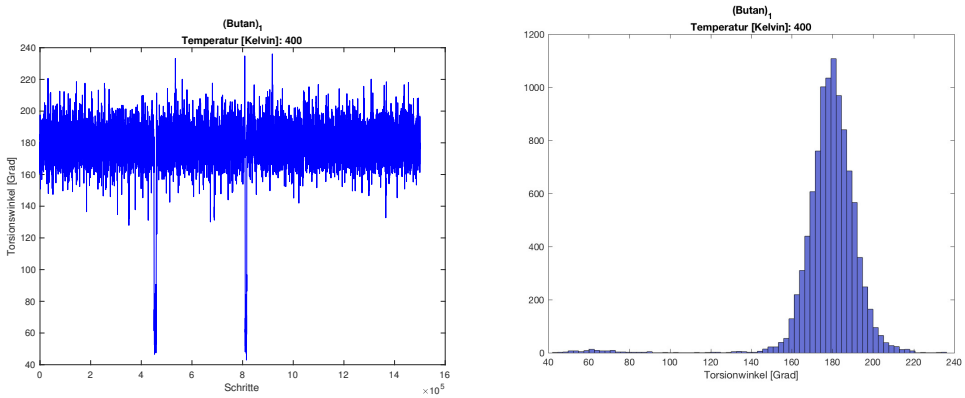


Abbildung 4.1.12: Verlauf des Torsionswinkels (links) und Verteilung des Torsionswinkels (rechts) bei Gauß-Transformation von $V_{TW_{RB}}$ zum Parameter $\lambda = 0,2$.

Das Spektrum des projizierten Transferoperators weist bei originalem Potential unter Verwendung des speziellen Torsions-Potentials im Vergleich zu Fall 1 (unter Verwendung des allgemeinen Torsions-Potentials) eine schwache Dominanz von drei Eigenwerten auf wie Abbildung 4.1.13 verdeutlicht. Bei Gauß-Transformation des Potentials ergeben sich bei kleinen Parametern ähnliche Eigenwerte, wobei der dritte dominante Eigenwert sowohl bei $\lambda = 0,1$ als auch bei $\lambda = 0,35$ etwas kleiner ist. Bei größeren Faltungsparametern sind deutlich größere Eigenwerte als bei originalem Potential zu beobachten.

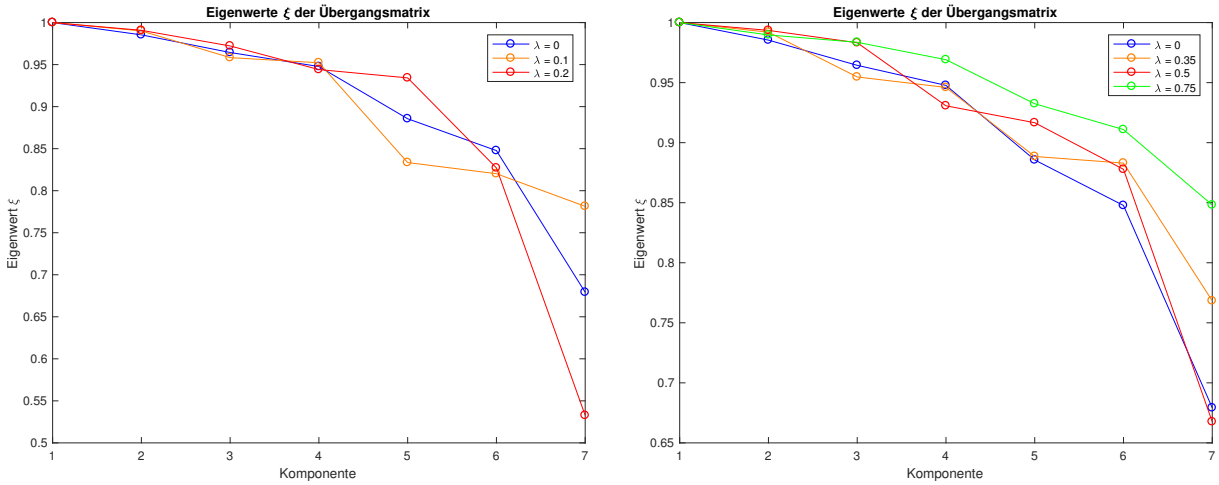


Abbildung 4.1.13: Eigenwerte der Übergangsmatrix

Das Clustering resultiert bei originalem Potential in drei metastabilen Mengen, wobei die Übergangsmatrix der Matrix in Fall 1 sehr ähnlich ist wie wir Abbildung 4.1.14 entnehmen können.

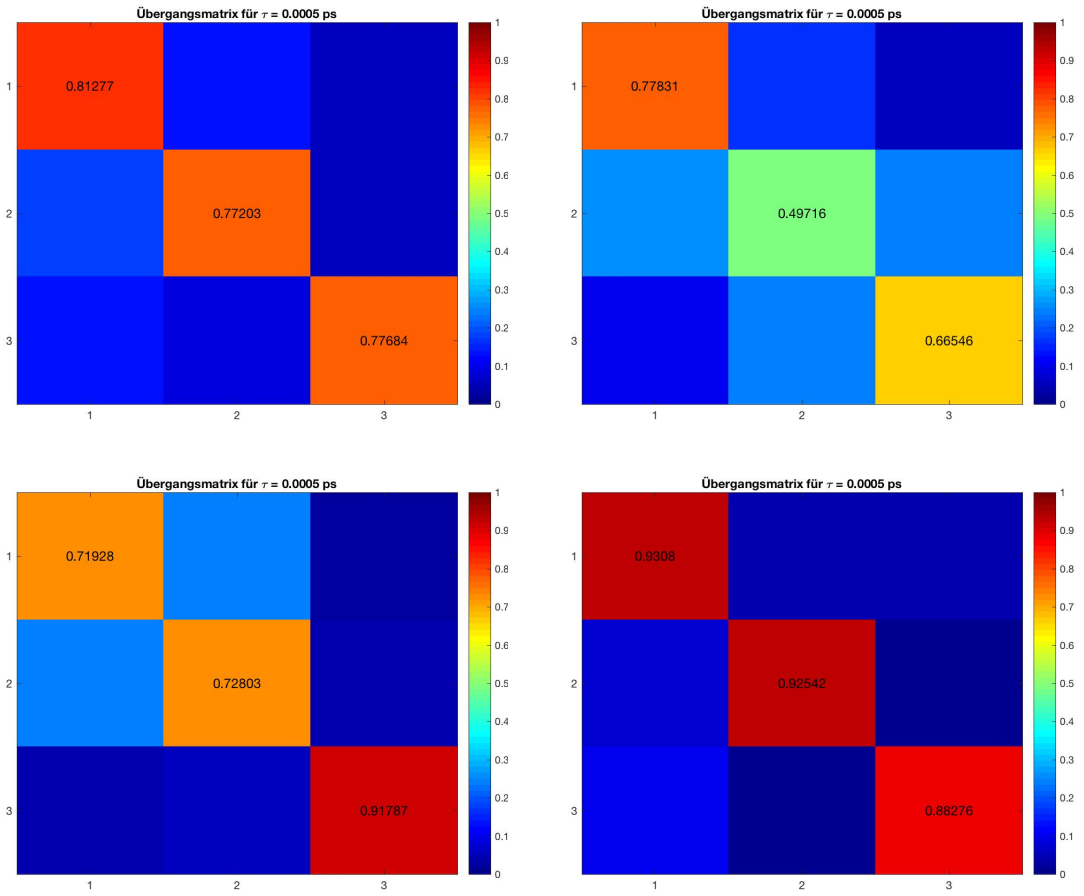


Abbildung 4.1.14: Schematische Darstellung der Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen drei metastabilen Teilmengen bei originalem Potential (links oben) und bei Faltung von $V_{TW_{RB}}$ zum Parameter $\lambda = 0,1$ (rechts oben), $\lambda = 0,35$ (links unten) und $\lambda = 0,5$ (rechts unten).

Bei Gauß-Transformationen von $V_{TW_{RB}}$ lässt sich keine einheitliche Zu-oder Abnahme der Metastabilitäten feststellen. Entsprechend der erhöhten dominanten Eigenwerte generieren wir bei $\lambda = 0,5$ im Vergleich zum originalen Potential höhere Metastabilitäten und entsprechend der niedrigeren Eigenwerte generieren wir bei $\lambda = 0,1$ niedrigere Metastabilitäten.

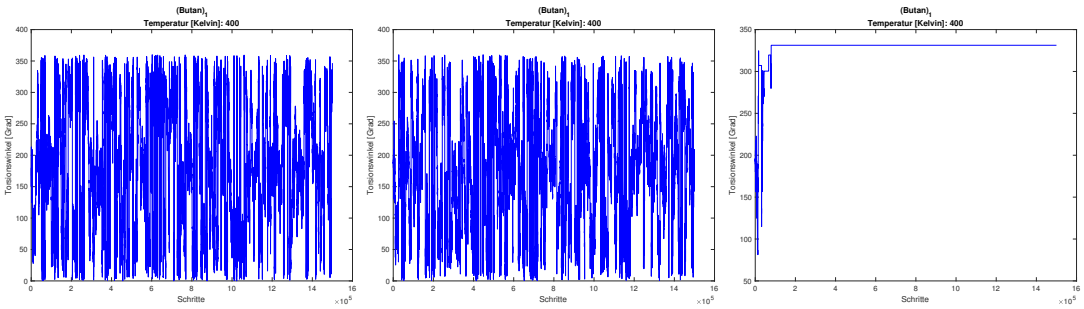
Obwohl das Fluktuationsverhalten der projizierten Trajektorie, zum Beispiel bei $\lambda = 0,5$, häufigere Übergänge zwischen metastabilen Konformationen zeigt, kann keine Minderung der Metastabilität festgestellt werden. Die Häufigkeiten in den metastabilen Konformationen bei 60 und 300 Grad fallen zu gering aus.

4.2 Faltung der Lennard-Jones-Potentialfunktion

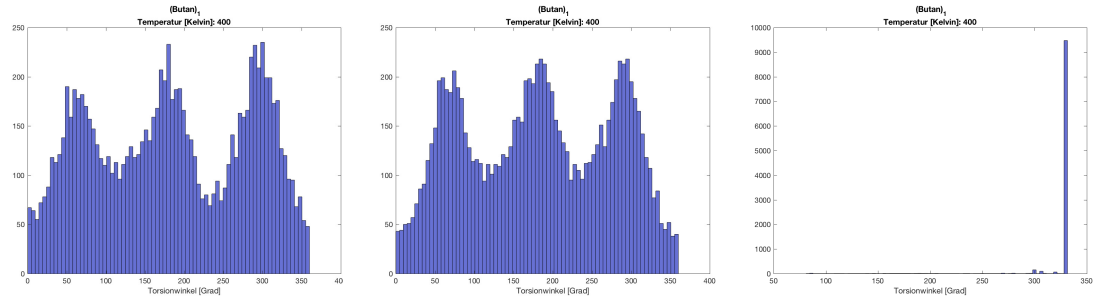
Fall 1a) Allgemeines Torsions-Potential und Monte-Carlo-Approximation

Wir betrachten die Faltung der Lennard-Jones-Potentialfunktion und der Gauß-Funktion g_λ mit $\lambda \in \{0,001; 0,01; 0,1\}$, wobei wir die Faltung mit einer Monte-Carlo-Methode gemäß (3.9) approximieren und das allgemeine Torsions-Potential verwenden.

In den Abbildungen 4.2.1a und 4.2.1b wird deutlich, dass mit $\lambda = 0,1$ das verwendete Modell keine aussagekräftige Trajektorie generieren kann, da der Torsionswinkel bereits nach wenigen Schritten exakt den gleichen Wert annimmt. Zudem erhalten wir lediglich eine durch MALA generierte Akzeptanz-Wahrscheinlichkeit von acht Prozent. Bei sehr kleinem λ bleibt die Wahrscheinlichkeit wie im originalen Fall bei etwa 70 Prozent. Es ergeben sich in den Winkel-Zeit-Kurven sowie in den Häufigkeitsverteilungen des Torsionswinkels keine großen Unterschiede zum originalen Potential. Es lässt sich nur eine geringe Abnahme der Häufigkeiten in den Gleichgewichtszuständen feststellen.



(a) Zeitlicher Verlauf des Torsionswinkels.



(b) Häufigkeitsverteilung des Torsionswinkels.

Abbildung 4.2.1: Simulationsergebnisse bei originaler Potentialfunktion (links), mit Gauß-Transformation von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,01$ (mittig) und $\lambda = 0,1$ (rechts).

Die dominanten Eigenwerte der Übergangsmatrix bei Faltung des Potentials mit kleinem λ gleichen den Eigenwerte im originalen Fall wie in Abbildung 4.2.2 zu sehen ist.

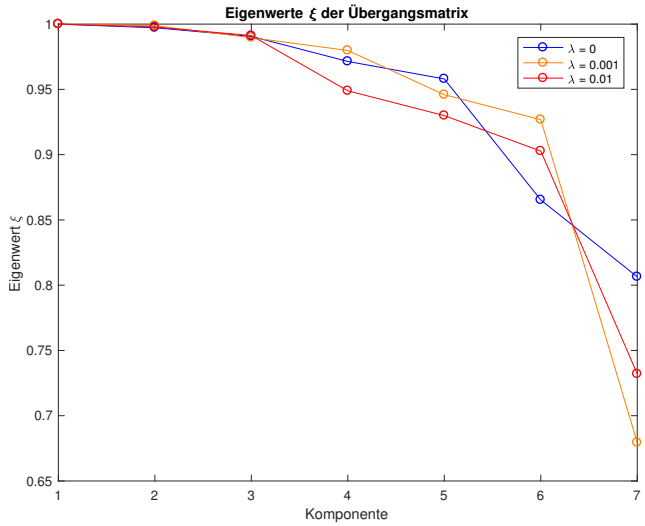


Abbildung 4.2.2: Eigenwerte der Übergangsmatrix

Nach Clustering des Zustandsraumes ergeben sich bei diesen Parametern höhere Metastabilitäten als bei originalem Potential, wie wir in Abbildung 4.2.3 im Vergleich zu Abbildung 4.1.6b sehen.

In diesem Fall lassen sich bei größeren Faltungsparametern keine aussagekräftigen Ergebnisse generieren. Bei kleinen Parametern beobachten wir bei den projizierten Verteilungen sowie bei den dominanten Eigenwerten des projizierten Transferoperators keine deutlichen Veränderungen, während die 3×3 Übergangsmatrix nach Clustering höhere Metastabilitäten aufweist.

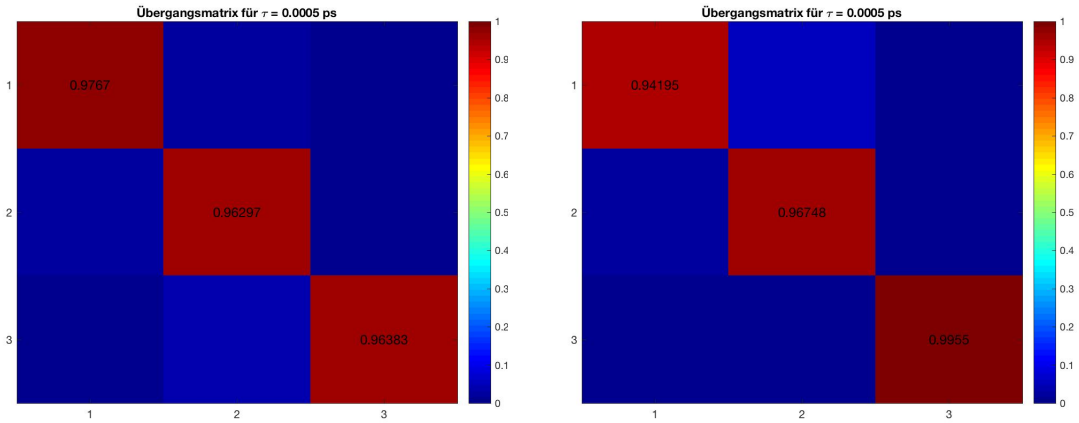


Abbildung 4.2.3: Schematische Darstellung der Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen drei metastabilen Teilmengen bei Faltung von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,001$ (links) und $\lambda = 0,01$ (rechts).

Fall 1b) Allgemeines Torsions-Potential und Approximation nach Weber

In diesem Fall berechnen wir die Faltung der Lennard-Jones-Potentialfunktion mit dem Approximationsverfahren von Weber (3.10) und betrachten die Simulationsergebnisse bei Faltungsparameter $\lambda \in \{0,025; 0,05; 0,1\}$.

Bezüglich der Akzeptanz-Wahrscheinlichkeiten in MALA ergeben sich keine deutlichen Unterschiede. Da wir die Gauß-Transformation des Lennard-Jones-Potentials in Abhängigkeit des Abstandes zwischen dem ersten und vierten Atom, dem sogenannten $1-4$ Abstand, berechnen, betrachten wir in Abbildung 4.2.4 das Lennard-Jones-Potential in Abhängigkeit dieses Abstandes. Wie zu erwarten, bewirkt die Faltung der Lennard-Jones-Potentialfunktion eine Glättung der Funktion. Der schnelle Anstieg der Energiewerte erklärt eine starke Transformation selbst bei kleinen Faltungsparametern, wie wir in den folgenden Abbildungen beobachten werden.

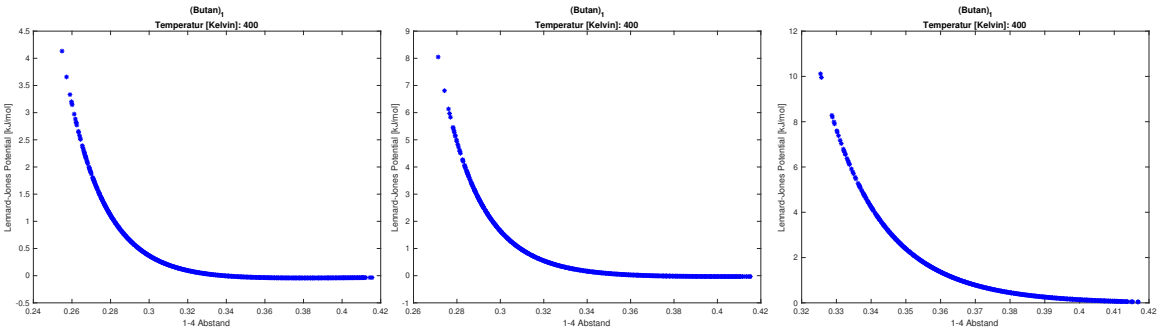


Abbildung 4.2.4: Punktdiagramm des Lennard-Jones-Potentials in Abhängigkeit des Torsionswinkels bei originalem V (links) und bei Gauß-Transformation von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,05$ (mittig) und $\lambda = 0,1$ (rechts).

Abbildung 4.2.5 zeigt, dass sich mit steigendem Faltungsparameter die metastabilen Bereiche verschieben. Der Torsionswinkel nimmt zunehmend Werte im Bereich von 180 Grad an und erreicht zunehmend weniger die metastabilen Konformationen bei 60 und 300 Grad.

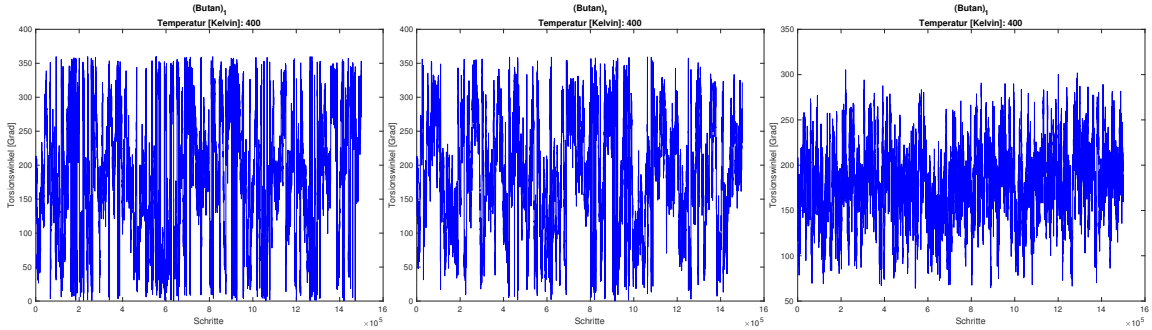


Abbildung 4.2.5: Verlauf des Torsionswinkels bei Gauß-Transformation von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,025$ (links), $\lambda = 0,05$ (mittig) und $\lambda = 0,1$ (rechts).

Die projizierten Verteilungen in Abbildung 4.2.6 zeigen eine Zunahme der Häufigkeitsdichten in der Umgebung des Winkels 180 Grad und eine damit einhergehende Abnahme der Trimodalität. Bei Faltungsparameter $\lambda = 0,1$ ist die Verteilung unimodal.

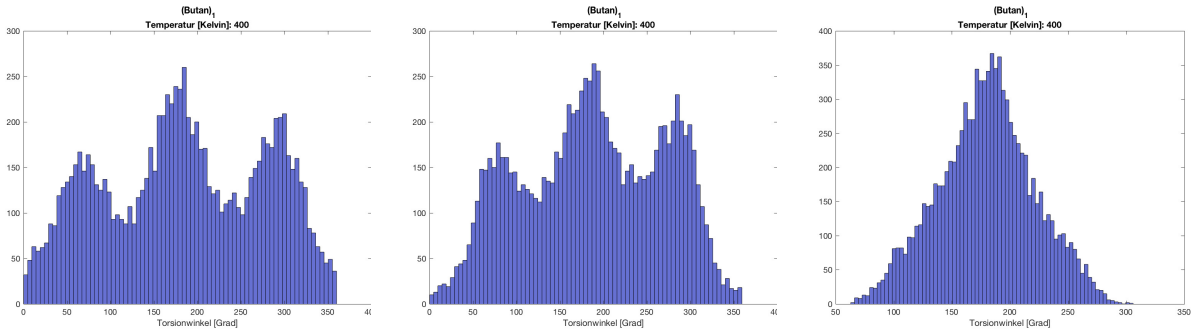


Abbildung 4.2.6: Verteilung des Torsionswinkels bei Gauß-Transformation von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,025$ (links), $\lambda = 0,05$ (mittig) und $\lambda = 0,1$ (rechts).

Da ab Faltungsparameter $\lambda = 0,1$ die Winkel 60 und 300 nicht ausreichend besucht werden, liefert eine Zerlegung des generierten Zustandsraumes keine aussagekräftigen Ergebnisse. Bei Parametern $\lambda = 0,025$ und $\lambda = 0,05$ generieren wir die in Abbildung 4.2.7 dargestellten Eigenwerte des projizierten Transferoperators. Wir beobachten, dass sich der zweite Eigenwert bei beiden Parametern im Vergleich zum originalen Potential nicht ändert, wohingegen der dritte Eigenwert sinkt.

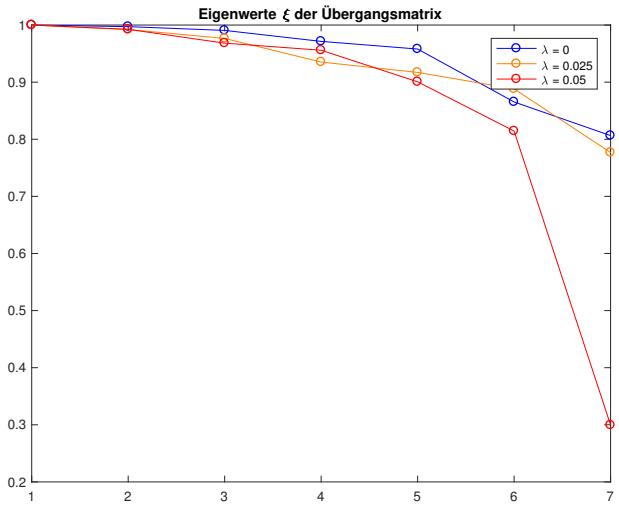


Abbildung 4.2.7: Eigenwerte der Übergangsmatrix

Bei $\lambda = 0,05$ stellen wir fest, dass der spektrale Abstand zwischen dem dritten und vierten Eigenwert kleiner ist als bei originalem Potential. Da eine Verkleinerung des spektralen Abstandes bedeutet, dass das System gut mischend („better mixing“) ist, können wir von einer reduzierten Metastabilität ausgehen. Die Übergangsmatrizen in Abbildung 4.2.8 bestätigen, dass sich bei $\lambda = 0,025$ und $\lambda = 0,05$ die Metastabilitä-

ten im Vergleich zum originalen Potential in Abbildung 4.1.6b reduzieren. Bei Gauß-Transformation zum Parameter $\lambda = 0,05$ resultieren die niedrigen Häufigkeitsdichten in den Gleichgewichtszuständen von 60 und 300 Grad in einer schwachen Minderung der Übergangswahrscheinlichkeiten.

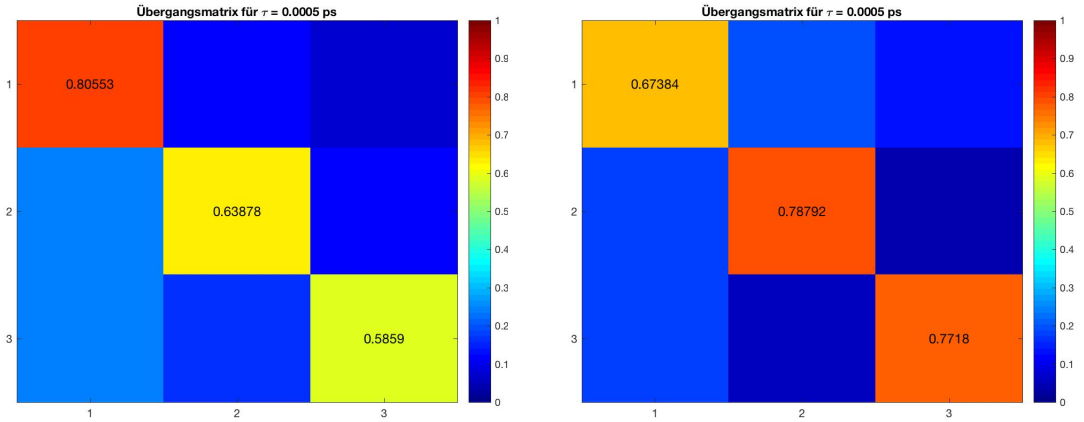


Abbildung 4.2.8: Schematische Darstellung der Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen drei metastabilen Teilmengen bei Faltung von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,025$ (links) und $\lambda = 0,05$ (rechts).

Fall 2a) Spezielles Torsions-Potential und Monte-Carlo-Approximation

Wir betrachten die Faltung der Lennard-Jones-Potentialfunktion und der Gauß-Funktion g_λ mit $\lambda \in \{0,001; 0,002; 0,005; 0,1\}$, wobei wir die Faltung mit einer Monte-Carlo-Methode gemäß (3.9) approximieren und das spezielle Torsions-Potential verwenden. Die Akzeptanz-Wahrscheinlichkeiten in MALA verändern sich durch die Faltung nicht.

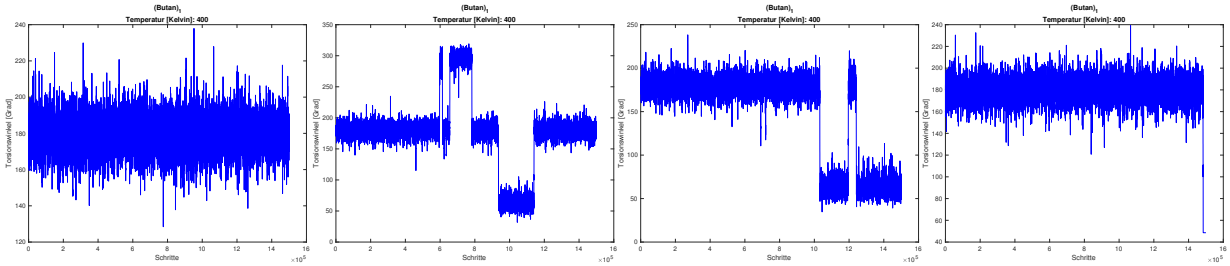


Abbildung 4.2.9: Verlauf des Torsionswinkels bei Gauß-Transformation von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,001$ (links außen), $\lambda = 0,002$ (links innen) und $\lambda = 0,005$ (rechts innen) und $\lambda = 0,1$ (rechts außen).

Wie in Abbildung 4.2.9 zu sehen ist, ergeben sich durch die Faltung in Abhängigkeit des Parameters λ unterschiedliche Winkel-Zeit-Kurven. Lediglich bei Parameter $\lambda = 0,002$ erreicht die projizierte Trajektorie weiterhin alle drei metastabilen Konformationen. Der Verlauf verändert sich dabei im Vergleich zum originalen Potential in

Abbildung 4.1.9 lediglich durch zwei weitere Übergänge. Die Häufigkeitsverteilung zeigt bis auf eine kleinere Häufigkeitsdichte im Winkel 300 ebenso keine großen Veränderungen wie Abbildung 4.2.10 darlegt.

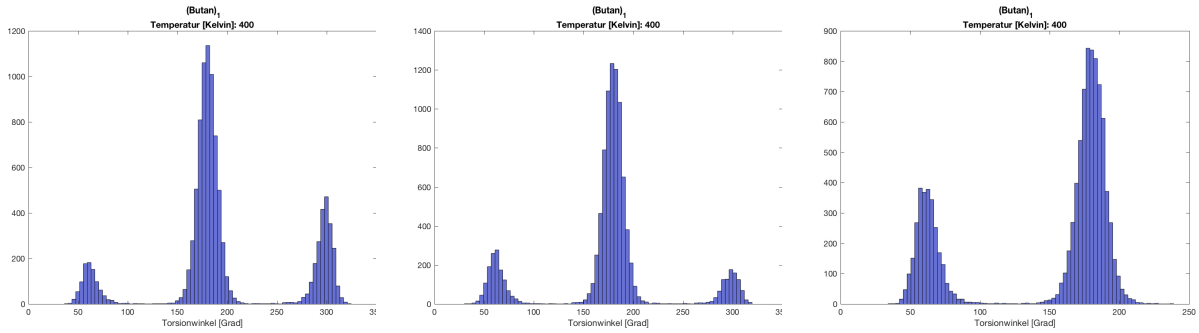
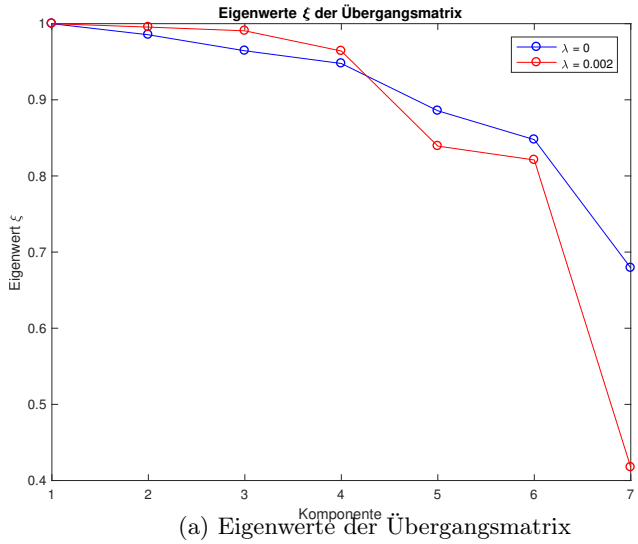
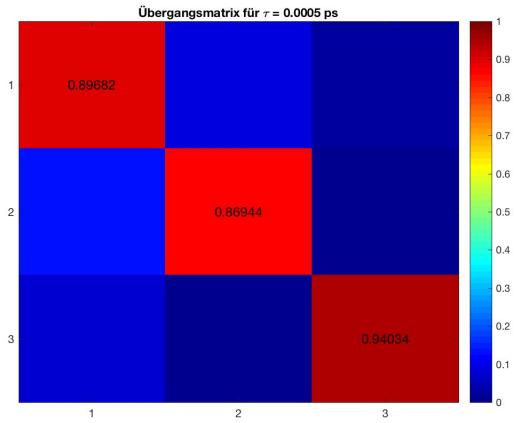


Abbildung 4.2.10: Verteilung des Torsionswinkels bei originalem V (links) und bei Gauß-Transformation von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,002$ (mittig) und $\lambda = 0,005$ (rechts).

Wie wir den Abbildungen 4.2.11a und 4.2.11b entnehmen, ergibt sich bei $\lambda = 0,002$ eine höhere Metastabilität als bei originalem Potential. Folglich konnten wir in diesem Fall bei den betrachteten Parametern keine Minderung der Metastabilität beobachten.



(a) Eigenwerte der Übergangsmatrix



(b) Schematische Darstellung der Übergangsmatrix nach Clustering in drei metastabile Mengen.

Abbildung 4.2.11: Gauß-Transformation von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,002$.

Fall 2b) Spezielles Torsions-Potential und Approximation nach Weber

In diesem Fall berechnen wir die Faltung der Lennard-Jones-Potentialfunktion und der Gauß-Funktion g_λ mit $\lambda \in \{0,01; 0,025; 0,05; 0,1\}$ mit dem Approximationsverfahren von Weber (3.10). Auch in diesem Fall ergeben sich keine veränderten durch MALA

generierten Akzeptanz-Wahrscheinlichkeiten.

Wie die Winkel-Zeit-Kurven in Abbildung 4.2.12 zeigen, erreicht die projizierte Trajektorie, ähnlich wie im vorherigen Fall, nur bei $\lambda = 0,025$ weiterhin alle drei metastabilen Konformationen. Erneut ändert sich dabei der Verlauf im Vergleich zum originalen Potential in Abbildung 4.1.9 lediglich durch zwei weitere Übergänge.

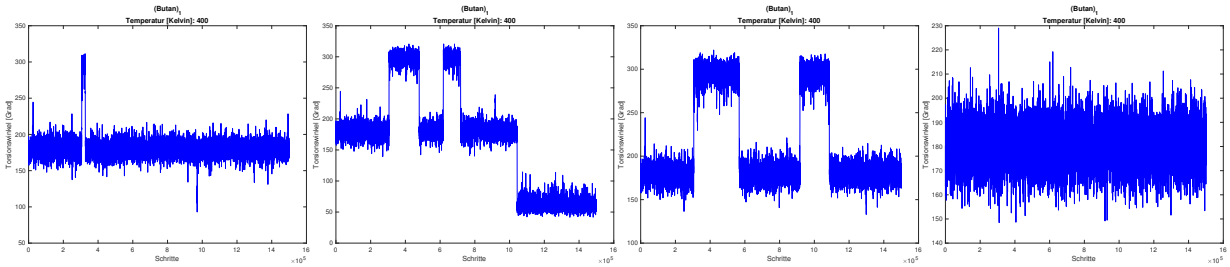


Abbildung 4.2.12: Verlauf des Torsionswinkels bei Gauß-Transformation von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,01$ (links außen), $\lambda = 0,025$ (links innen), $\lambda = 0,05$ (rechts innen) und $\lambda = 0,15$ (rechts außen).

Die projizierte Verteilung in Abbildung 4.2.13 zeigt, dass durch die Faltung bei Parameter $\lambda = 0,025$ die Häufigkeiten in den Gleichgewichtszuständen bei 180 und 300 Grad sinken und bei 60 Grad ansteigen.

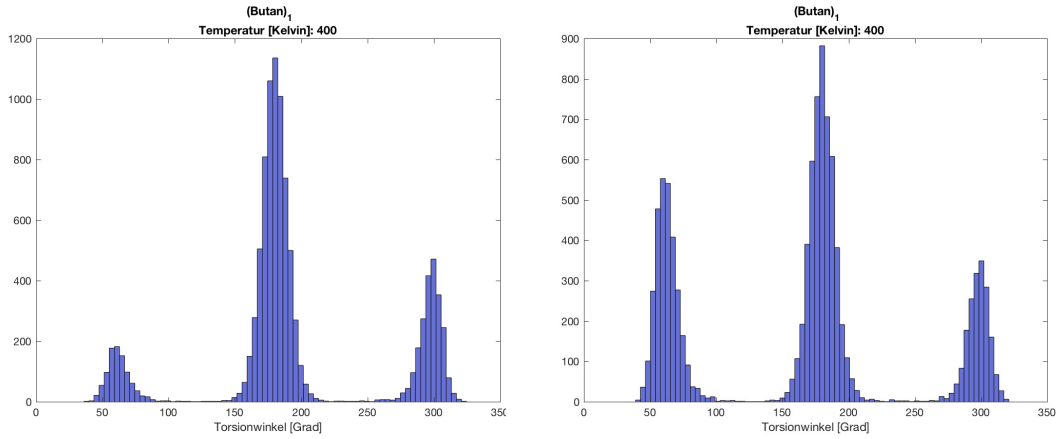
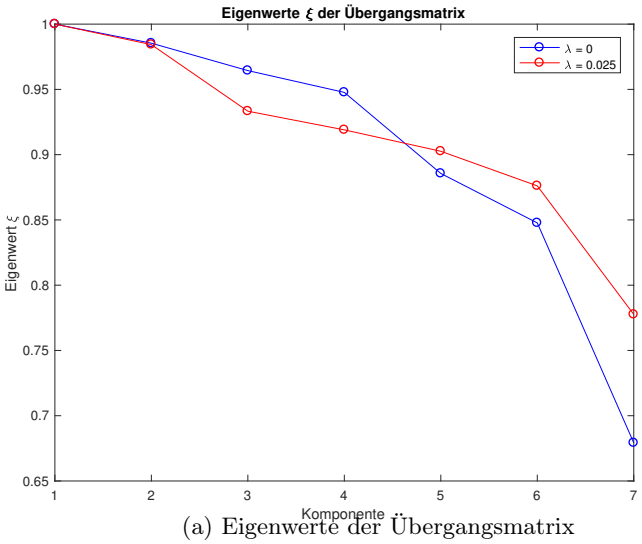
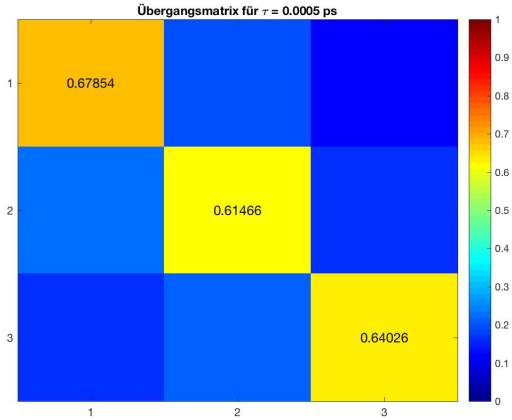


Abbildung 4.2.13: Verteilung des Torsionswinkels bei originalem V (links) und bei Gauß-Transformation von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,025$ (rechts).

In Abbildung 4.2.14a betrachten wir die Eigenwerte des diskretisierten Transferoperators. Wir stellen fest, dass sich bei Gauß-Transformation zum Parameter $\lambda = 0,025$ nur der dritte Eigenwert verändert. Durch die deutliche Verkleinerung dieses Eigenwertes ergibt sich ein Spektrum mit zwei dominanten Eigenwerten. Der spektrale Abstand zwischen dem dritten und vierten Eigenwert wird kleiner. Bei Clustering in drei metastabile Mengen erhalten wir niedrigere Metastabilitäten als bei originalem Potential wie Abbildung 4.2.14b im Vergleich zur ersten Übergangsmatrix in Abbildung 4.1.14 zeigt.



(a) Eigenwerte der Übergangsmatrix



(b) Schematische Darstellung der Übergangsmatrix nach Clustering in drei metastabile Mengen.

Abbildung 4.2.14: Gauß-Transformation von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,025$.

4.3 Faltung der gesamten Potentialfunktion

Abschließend betrachten wir die Faltung der gesamten Potentialfunktion, welche wir mit der in Abschnitt 3.2 eingeführten Methode berechnen. Dabei ermöglichen die Diffusionskoeffizienten den Grad der Transformation in den Einzelpotentialen zu kontrollieren. Nach Pappu et al. [6] werden das Bindungslängen- und Bindungswinkel-Potential nicht geglättet. Die entsprechenden Diffusionskoeffizienten werden so klein gewählt werden, dass praktisch keine Transformation erfolgt. Wir verwenden die in Referenz [6] aufgelisteten Diffusionskoeffizienten:

$$V_{BL} = 0,000156 \quad \text{und} \quad V_{BW} = 0,0014.$$

Die Diffusionskoeffizienten des Torsions- und Lennard-Jones-Potentials passen wir an die vorangegangen Simulationsergebnisse an. Wir setzen sie gleich den Faltungsparametern, mit welchen wir gute Ergebnisse erzielen konnten. Bei Faltung des Lennard-Jones-Potential konnten wir sowohl in Fall 1 als auch in Fall 2 durch das Approximationsverfahren von Weber bessere Ergebnisse erzielen als durch eine Monte-Carlo-Approximation, weswegen wir diese nicht weiter berücksichtigen werden.

Bei Verwendung des allgemeinen Torsions-Potentials resultiert die Gauß-Transformation des Torsions-Potentials bei allen betrachteten Parametern in einer Minderung der Metastabilität. Es lässt sich eine Abnahme der Multimodalität feststellen und eine Abnahme der dominanten Eigenwerte. Bei Faltungsparameter $\lambda = 0,5$ sinken die drei dominanten Eigenwerte am meisten und es entsteht der kleinste spektrale Abstand zwi-

schen dem dritten und vierten Eigenwert. Damit fällt bei diesem Parameter auch die Metastabilität am geringsten aus. Bei Faltung des Lennard-Jones-Potentials generieren wir bei $\lambda = 0,025$ sowie bei $\lambda = 0,05$ eine verminderte Metastabilität. Bei $\lambda = 0,05$ beobachten wir einen kleineren dritten Eigenwert und einen kleineren spektralen Abstand. Folglich wählen wir in Fall 1 die Diffusionskoeffizienten

$$V_{TW} = 0,5 \quad \text{und} \quad V_{LJ} = 0,05.$$

Bei Verwendung des speziellen Torsions-Potential lässt sich bei Transformation des Torsions-Potentials nur bei $\lambda = 0,1$ eine geringere Metastabilität feststellen. Die dominanten Eigenwerte verändern sich dabei nur sehr wenig, aber es lassen sich mehr Übergänge zwischen den metastabilen Konformationen und kürzere Aufenthaltsdauern in diesen Konformationen beobachten. Ebenso nimmt die Multimodalität ab. Die Gauß-Transformation des Lennard-Jones-Potentials resultiert bei $\lambda = 0,025$ in einer verminderten Metastabilität, wobei wir nur geringe Veränderungen im Fluktuationsverhalten der Trajektorie und nur eine geringe Abnahme der Trimodalität feststellen. Der dritte dominante Eigenwert sinkt jedoch deutlich und wir erhalten einen kleineren spektralen Abstand. Daher setzen wir in Fall 2

$$V_{TW} = 0,1 \quad \text{und} \quad V_{LJ} = 0,025.$$

Im Folgenden betrachten wir sowohl in Fall 1 als auch in Fall 2 die Simulationsergebnisse bei Faltung der gesamten Potentialfunktion und Gauß-Funktion g_λ mit $\lambda \in \{0,1; 0,15; 0,2; 0,3; 0,4\}$, wobei wir die Gauß-Transformation von V_{LJ} mit dem Approximationsverfahren von Weber (3.10) berechnen.

Fall 1) Allgemeines Torsions-Potential

Die Winkel-Zeit-Kurven in Abbildung 4.3.1 zeigen, dass sich mit steigendem Faltungsparameter die metastabilen Bereiche in den Torsionswinkeln 60 und 300 Grad in Richtung des Winkels 180 Grad verschieben.

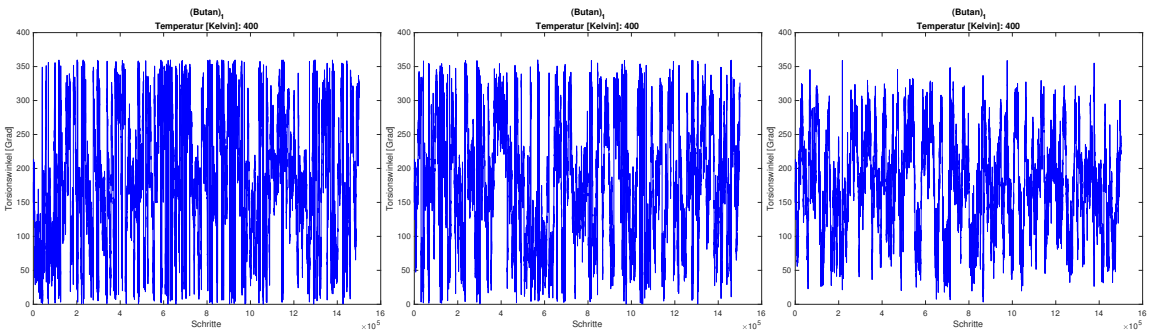


Abbildung 4.3.1: Verlauf des Torsionswinkels bei Gauß-Transformation von V zum Parameter $\lambda = 0,1$ (links) $\lambda = 0,2$ (mittig) und $\lambda = 0,3$ (links).

Die Multimodalität der projizierten Verteilung nimmt mit steigendem Faltungsparameter ab, wie wir Abbildung 4.3.2 entnehmen können. Bei $\lambda = 0,4$ sind die Häufigkeitsdichten in den Umgebungen der Winkel 60 und 300 sehr klein, weswegen wir auf die entsprechende Gauß-Transformation nicht weiter eingehen werden.

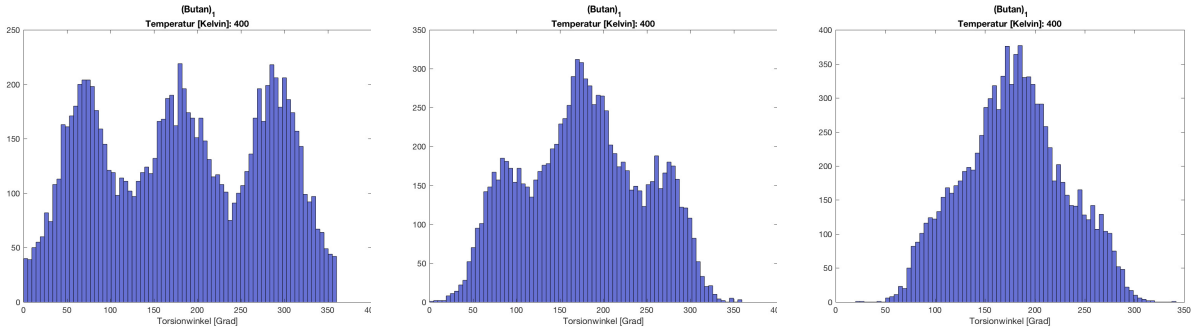


Abbildung 4.3.2: Verteilung des Torsionswinkels bei Gauß-Transformation von V zum Parameter $\lambda = 0,15$ (links), $\lambda = 0,3$ (links unten) und $\lambda = 0,4$ (rechts unten).

Die Eigenwerte des diskretisierten Transferoperators sind in Abbildung 4.3.3 dargestellt. Bei Faltungsparameter $\lambda = 0,3$ gleichen die dominanten Eigenwerte den Eigenwerten bei originaler Potentialfunktion. Da der spektrale Abstand dabei deutlich größer geworden ist, können wir von einer höheren Metastabilität ausgehen. Abbildung 4.3.4 belegt diese Annahme, wenn wir die entsprechende Übergangsmatrix mit der in Abbildung 4.1.6b vergleichen.

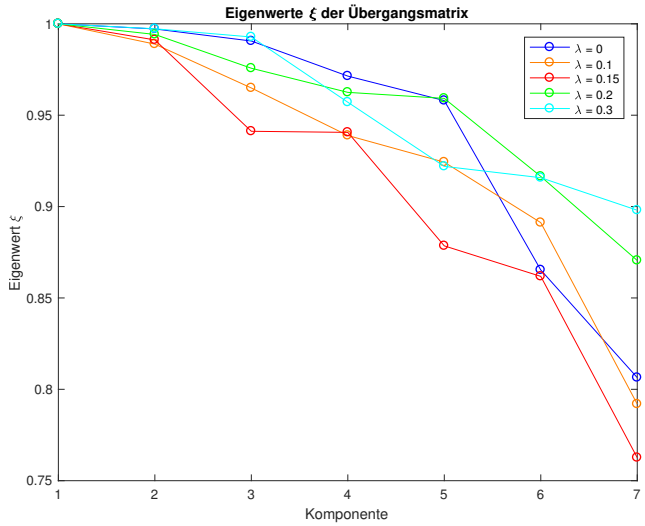


Abbildung 4.3.3: Eigenwerte der Übergangsmatrix

Die Gauß-Transformationen bezüglich der restlichen Parameter generieren kleinere Eigenwerte im Vergleich zum originalen Potential. Hierbei sinkt der dritte Eigenwert deutlich stärker als der zweite Eigenwert. Auffällig ist der große spektrale Abstand bei

$\lambda = 0,15$ zwischen dem zweiten und dritten Eigenwert, durch welchen eine Dominanz von zwei Eigenwerten entsteht. Abbildung 4.3.4 verdeutlicht, dass bei sich diesem Parameter nur zwei metastabile Mengen ergeben. Die Metastabilitäten bei $\lambda = 0,1$ und $\lambda = 0,2$ zeigen keine deutlichen Veränderungen zu den Metastabilität bei originalem Potential.

Zusammenfassend ergibt sich durch die Faltung ein verändertes Fluktuationsverhalten der projizierten Trajektorie und eine Abnahme der Multimodalität. Bei geeigneten Parametern verkleinern sich die dominanten Eigenwerte des projizierten Transferoperators, aber es lässt sich keine deutliche Minderung der Metastabilitäten (2.20) beobachten.

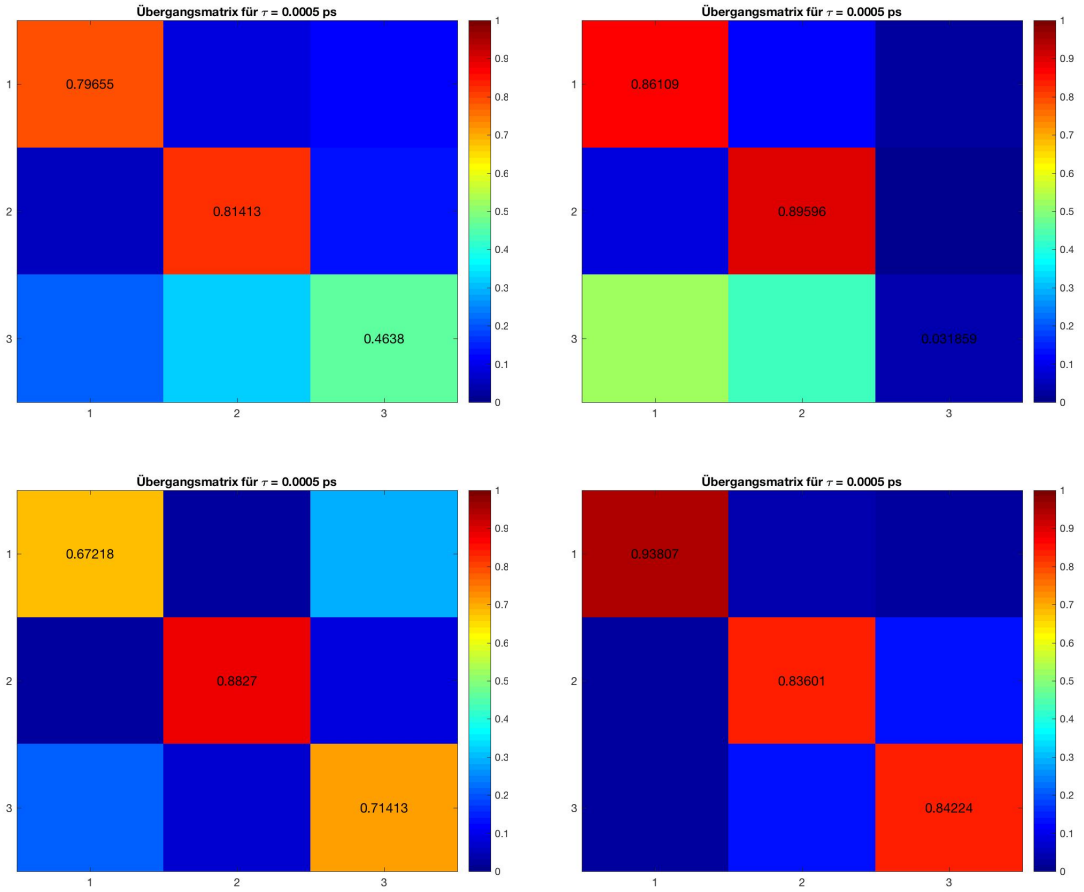


Abbildung 4.3.4: Schematische Darstellung der Übergangsmatrix nach Clustering in drei metastabile Mengen bei Gauß-Transformation von V zum Parameter $\lambda = 0,1$ (links oben) $\lambda = 0,15$ (rechts oben), $\lambda = 0,2$ (links unten) und $\lambda = 0,3$ (rechts unten).

Fall 2) Spezielles Torsions-Potential

Wir betrachten die Simulationsergebnisse bei Faltung der Potentialfunktion unter Verwendung des speziellen Torsions-Potentials. Die Winkel-Zeit-Kurven in Abbildung 4.3.5

zeigen, dass nur bei Gauß-Transformationen von V zum Parameter $\lambda = 0,15$, $\lambda = 0,2$ und $\lambda = 0,4$ alle metastabilen Konformationen erreicht werden. Dabei sind nur bei $\lambda = 0,2$ und $\lambda = 0,4$ mehr Übergänge zu beobachten. Die Aufenthaltsdauern in 60 und 300 Grad nehmen ab, während die in 180 Grad zunimmt. Auffällig ist, dass bei $\lambda = 0,1$ und $\lambda = 0,3$ nur zwei Übergänge zu beobachten sind.

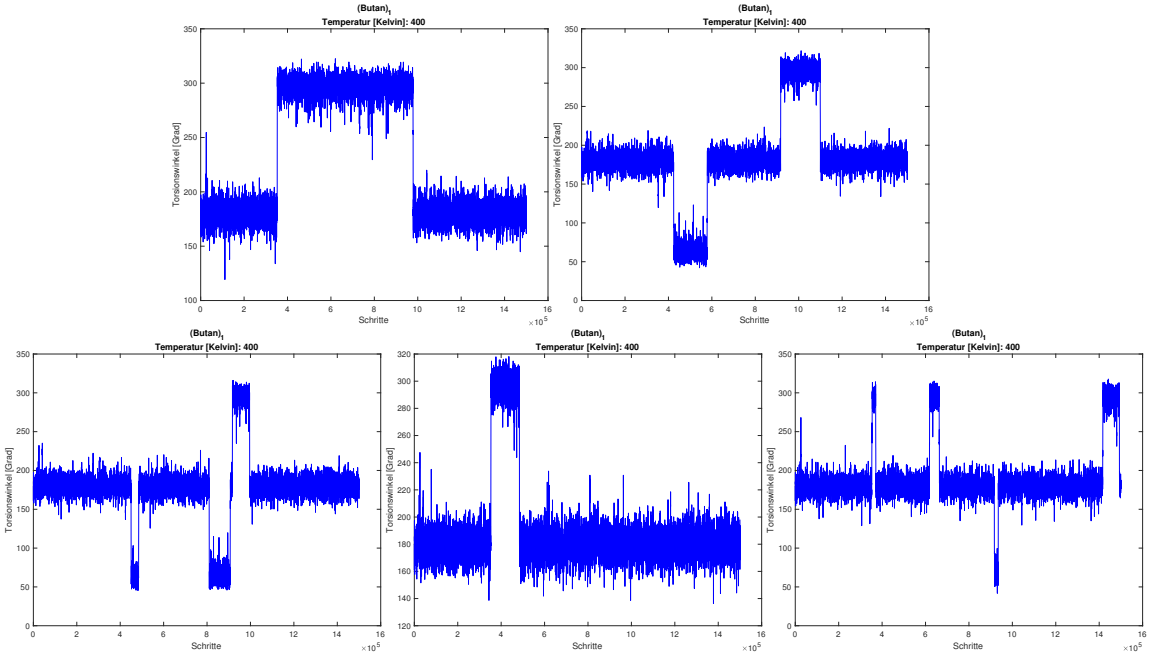


Abbildung 4.3.5: Verlauf des Torsionswinkels bei Gauß-Transformation von V zum Parameter $\lambda = 0,1$ (links oben), $\lambda = 0,15$ (rechts oben), $\lambda = 0,2$ (links unten), $\lambda = 0,3$ (mittig unten) und $\lambda = 0,4$ (rechts unten).

Wie wir Abbildung 4.3.6 entnehmen können, nimmt der trimodale Charakter der projizierten Verteilung ab, da die Häufigkeiten in den Gleichgewichtszuständen bei 60 und 300 Grad sinken und die Häufigkeit in 180 Grad steigt.

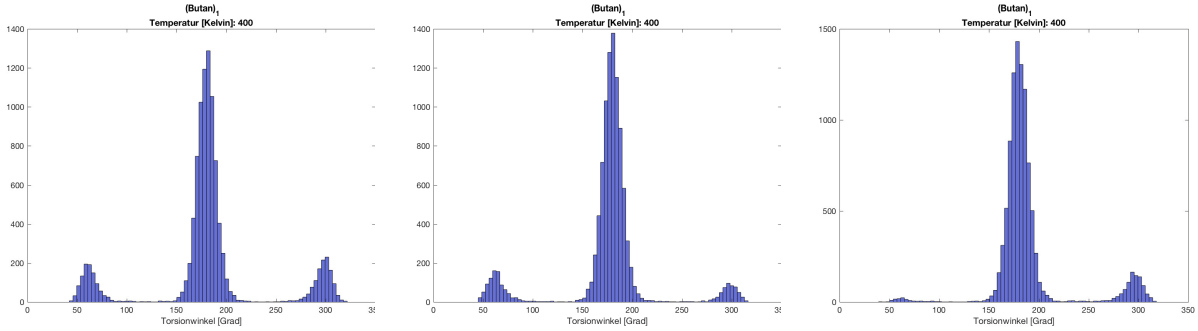


Abbildung 4.3.6: Verteilung des Torsionswinkels bei Gauß-Transformation von V zum Parameter $\lambda = 0,15$ (links), $\lambda = 0,2$ (mittig) und $\lambda = 0,4$ (rechts).

Wir betrachten das Spektrum des projizierten Transferoperators bei Gauß-Transformationen

von V zu den Parametern, mit welchen wir alle drei metastabilen Konformationen erreichen. Abbildung 4.3.7 zeigt, dass sich im Vergleich zum originalen Potential keine kleineren Eigenwerte ergeben. Die dominanten Eigenwerte bei $\lambda = 0,15$ verändern sich nicht und die Eigenwerte bei $\lambda = 0,2$ und $\lambda = 0,4$ erhöhen sich. Dementsprechend sind die Metastabilitäten bei $\lambda = 0,2$ und $\lambda = 0,4$ größer als die Metastabilitäten im originalen Fall wie wir in Abbildung 4.3.8 im Vergleich zu Abbildung 4.1.14 sehen. Bei $\lambda = 0,15$ fallen die Metastabilitäten geringer aus.

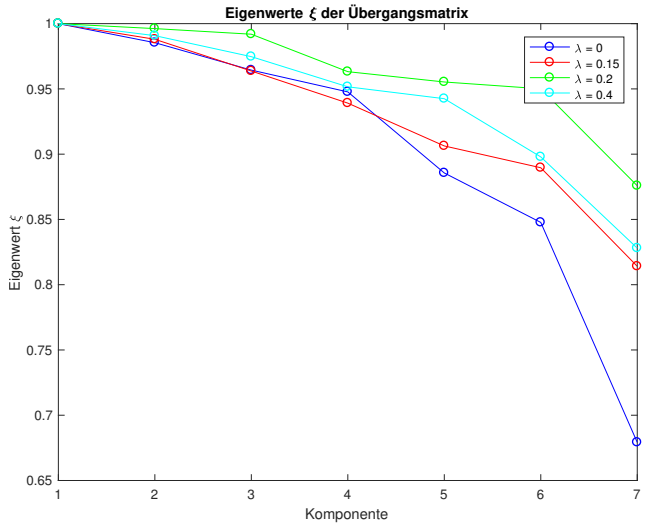


Abbildung 4.3.7: Eigenwerte der Übergangsmatrix

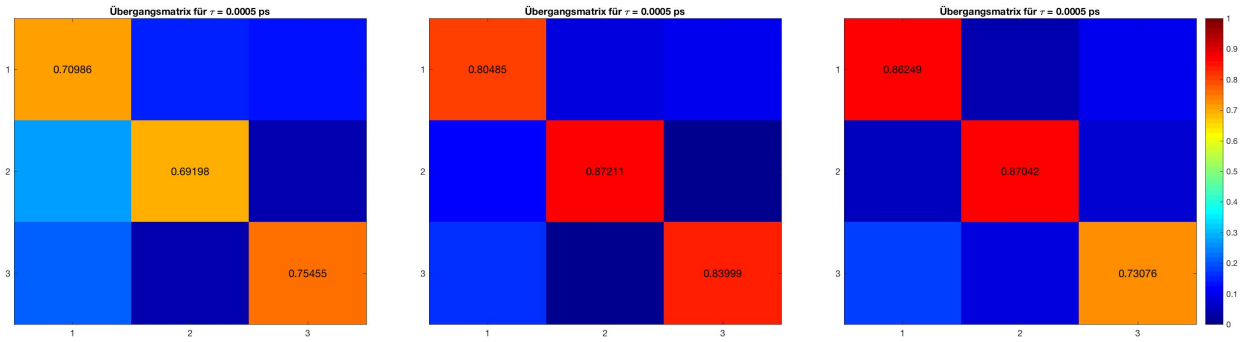


Abbildung 4.3.8: Schematische Darstellung der Übergangsmatrix nach Clustering in drei metastabile Mengen bei Gauß-Transformation von V zum Parameter $\lambda = 0,15$ (links), $\lambda = 0,2$ (mittig) und $\lambda = 0,4$ (rechts).

Zusammenfassend bewirkt die von uns eingesetzte Faltung der Potentialfunktion unter Verwendung des speziellen Torsions-Potentials keine deutliche Veränderung der Metastabilität. Wir generieren zwar bei $\lambda = 0,15$ niedrigere Metastabilitäten, aber wir beobachten weder ein verändertes Fluktuationsverhalten der projizierten Trajektorie, noch eine Abnahme der Trimodalität oder eine Minderung der dominanten Eigenwerte.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurde der in [1] vorgestellte „Enhanced Sampling“-Ansatz für hochdimensionale Systeme getestet. Dafür wurde zunächst ein stochastisches Modell vorgestellt, mit welchem die Dynamik eines molekularen Systems modelliert wurde. Im Anschluss wurde der Transferoperator eingeführt, der die Wahrscheinlichkeitsverteilungen des stochastischen dynamischen Systems propagiert. Es wurde gezeigt, dass sich metastabile Mengen durch die dominanten Eigenwerte des Transferoperators charakterisieren lassen. Eine Minderung dieser Eigenwerte deutet auf eine Minderung der Metastabilität hin. Eine Minderung der Metastabilität charakterisiert sich ebenso durch eine Abnahme der multimodalen Verteilung und durch häufigere Übergänge zwischen metastabilen Konformationen. Metastabilität wurde als eine Wahrscheinlichkeit nahe eins formuliert, mit der das System in `lag-time` τ in einer metastabilen Menge bleibt.

Um die Faltung der hochdimensionalen Potentialfunktion zu berechnen, wurden die Gauß-Transformationen der Einzelpotentiale auf niedrigdimensionalem Raum berechnet und anschließend über Diffusionskoeffizienten skaliert.

Um zu untersuchen, wie sich die Faltung im hochdimensionalen Potential auf die Metastabilität im projiziertem Raum auswirkt und ob es möglich ist, eine Minderung der Metastabilität zu erzielen, wurden MD-Simulationen am Molekül Butan durchgeführt und ihre Ergebnisse diskutiert. Die Simulationen wurden in verschiedenen Fällen durchgeführt. In Fall 1 wurde das Torsions-Potential mit einer allgemeinen Formel und in Fall 2 mit einer speziell für Butan entwickelten Formel berechnet. Durch die Betrachtung der unterschiedlichen Torsions-Potentiale wurde gezeigt, dass die Wahl des Kraftfeldes einen erheblichen Einfluss auf die MD-Simulation hat.

Es konnte gezeigt werden, dass bei geeigneter Parameterwahl eine Minderung der Metastabilität möglich ist. Die Parameterwahl ist entscheidend, da in der Regel bei einem zu groß gewählten Parameter λ eine Erhöhung der Metastabilität eintritt, während bei zu kleinem Parameter keine Unterschiede festgestellt wurden. Mit steigendem λ wurde eine zunehmende Abnahme der Trimodalität der projizierten Verteilung beobachtet. Eine Verteilung, bei der sich die Trimodalität vermindert, aber weiterhin erhalten bleibt, konnte sowohl in Fall 1 als auch in Fall 2 generiert werden. Eine Minderung der dominanten Eigenwerte und der Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen metastabilen Teilmengen wurde in Fall 1 deutlicher als in Fall 2 erzielt. Am eindeutigsten konnte bei Faltung der Torsions-Potentialfunktion eine Minderung der Metastabilität beobachtet werden. Insgesamt ist der Einfluss der Faltung auf den metastabilen Charakter

des Systems stark vom gewählten Faltungsparameter λ abhängig. Es ist möglich, eine Minderung der Metastabilität zu erzielen, aber es müssen die „richtigen“ Parameter gefunden werden.

Die im Anhang B zusätzlich betrachteten Simulationen bei niedrigerer Temperatur erzielten in Fall 1 ähnliche Ergebnisse. Auffällig ist jedoch, dass bei niedrigerer Temperatur in Fall 2 unter Verwendung des Euler-Maruyama-Algorithmus keine Veränderungen der Eigenwerte beobachtet wurden.

In weiteren Simulationen könnten mehrere Trajektorien generiert und durch Berechnung von Mittelwerten ausgewertet werden. Die Dynamik des Moleküls könnte mit einem anderen Modell realisiert werden oder der Zustandsraum mit einem anderen Algorithmus in Teilmengen zerlegt werden. Dabei könnte das Eigenwert-Problem durch eine reellwertige Schur-Zerlegung ersetzt werden und das spektrale Clustering G-PCCA von Weber und Fackeldey [37] angewendet werden.

Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um eine Antwort auf die Eignung des Faltungsansatzes [1] als „Enhanced-Sampling“-Methode zu geben. Auf Grundlage eines Markov-State-Modells wäre die Berechnung von Austrittszeiten aus den metastabilen Mengen möglich. Die Idee ist, dass die Austrittszeiten im transformierten Potential kürzer sind als die im originalen Potential. Daher könnten Austrittszeiten im transformierten Potential generiert und anschließend verwendet werden um Austrittszeiten im originalen Potential zu extrapolieren. Eine Realisierung des Faltungsansatzes ist, zum Beispiel, durch das „Girsanov reweighting scheme“ von Schütte et al. [32] möglich. Hierbei werden bereits bestehende Trajektorien genutzt um Trajektorien für ein ähnliches System zu generieren. Die Grundlage dafür bietet der Satz von Girsanov [30, Thm. 8.6.8].

6 Anhang

A

Wir zeigen die Berechnung der Gauß-Transformation des speziellen Torsionswinkels-Potentials

$$V_{TW_{RB}}(x) = \sum_{j=0}^{5} a_j \cos^j(x),$$

wobei $x \in \mathbb{R}$. Zunächst vereinfachen wir die Gauß-Transformation

$$V_{TW_{RB}}(x,\lambda) = \frac{1}{\sqrt{\pi}\lambda} \int\limits_{\mathbb{R}} V(y) \exp(-\frac{(y-x)^2}{\lambda^2}) dy$$

durch die Substitution $y = x + \lambda s$ zu

$$V_{TW_{RB}}(x,\lambda) = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int\limits_{\mathbb{R}} V(x+\lambda s) \exp(-s^2) ds. \tag{6.1}$$

Da die Gauß-Transformation linear ist ergibt sich mit $V_{TW_{RB}}(x) = \sum_{j=0}^{5} f_j(x)$ und $f_j(x) = a_j \cos^j(x)$, dass

$$V_{TW_{RB}}(x,\lambda) = \sum_{j=0}^{5} f_j(x,\lambda),$$

wobei $f_j(x,\lambda)$ die Gauß-Transformation von $f_j(x)$ ist. Wir berechnen nun $f_j(x,\lambda)$ gemäß

Gleichung (6.1) mithilfe des Online-Dienstes WolframAlpha. Es gilt:

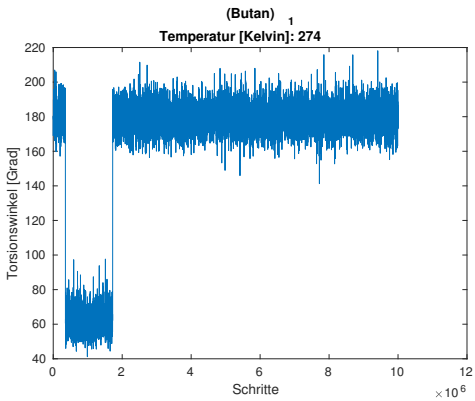
$$
\begin{aligned}
f_0(x) &= a_0 \quad \Rightarrow \quad f_0(x,\lambda) = a_0 \\
f_1(x) &= a_1 \cos x \\
\Rightarrow f_1(x,\lambda) &= a_1 \cos x e^{-\frac{1}{4}\lambda^2 D_{TW}} \\
f_2(x) &= a_2 \cos^2 x = \frac{a_2}{2}(\cos(2x)+1) \\
\Rightarrow f_2(x,\lambda) &= \frac{a_2}{2}(\cos(2x)e^{-\lambda^2 D_{TW}}+1) \\
f_3(x) &= a_3 \cos^3 x = \frac{a_3}{4}(\cos(3x)+3\cos x) \\
\Rightarrow f_3(x,\lambda) &= \frac{a_3}{4}(\cos(3x)e^{-\frac{9}{4}\lambda^2 D_{TW}}+3\cos e^{-\frac{1}{4}\lambda^2 D_{TW}}) \\
f_4(x) &= a_4 \cos^4 x = \frac{a_4}{8}(\cos(4x)+4\cos(2x)+3) \\
\Rightarrow f_4(x,\lambda) &= \frac{a_4}{8}(\cos(4x)e^{-4\lambda^2 D_{TW}}+4\cos(2x)e^{-\lambda^2 D_{TW}}+3) \\
f_5(x) &= a_5 \cos^5 x = \frac{a_5}{16}(\cos(5x)+5\cos(3x)+10\cos x) \\
\Rightarrow f_5(x,\lambda) &= \frac{a_5}{16}(\cos(5x)e^{-\frac{25}{4}\lambda^2 D_{TW}}+5\cos(3x)e^{-\frac{9}{4}\lambda^2 D_{TW}}+10\cos(x)e^{-\frac{1}{4}\lambda^2 D_{TW}})
\end{aligned}
$$

B

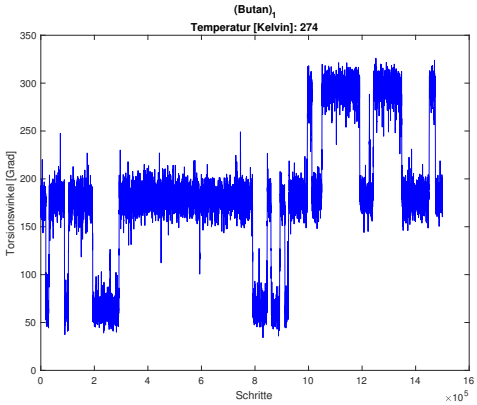
Faltung bei niedrigerer Temperatur

Wie am Anfang dieses Kapitels bereits erläutert, betrachten wir zusätzlich die Faltung bei niedrigerer Temperatur ($T = 274$ Kelvin). Wir folgen dem Verlauf der vorherigen Abschnitte und beginnen mit der Faltung der Torsions-Potentialfunktion. Anschließend folgt die Faltung der Lennard-Jones-Potentialfunktion und schließlich die Faltung der gesamten Potentialfunktion. Dabei unterscheiden wir jeweils zwischen Fall 1 (allgemeines Torsions-Potential V_{TW}) und Fall 2 (spezielles Torsions-Potential $V_{TW_{RB}}$).

Im ersten Fall berechnen wir die Dynamik des Moleküls mit MALA. Um ausreichend viele Übergänge zwischen den metastabilen Konformationen zu generieren, genügt ein Abbruchkriterium von 10^6 Simulationsschritte, wobei wir jeden 100-ten Schritt auswerten. Im zweiten Fall verwenden wir das Euler-Maruyama-Verfahren. Hierbei benötigen wir ein Abbruchkriterium von $1,5 \times 10^6$ Simulationsschritte, wobei wir jeden 150-ten Schritt auswerten. Die Wahl des Euler-Maruyama-Algorithmus begründet sich darin, dass bei Simulation mit MALA nach insgesamt 10^7 Schritten nur zwei Übergänge zwischen metastabile Konformationen erfolgen und somit nur zwei metastabile Konformationen erreicht werden wie Abbildung 6.0.1a zeigt.



(a) Verlauf des Torsionswinkels bei Diskretisierung mit MALA und 10^7 Simulationsschritten



(b) Verlauf des Torsionswinkels bei Diskretisierung mit Euler-Maruyama und $1,5 \times 10^6$ Schritten.

Eine Möglichkeit, um schneller alle metastabilen Konformationen zu erreichen, ist die Erhöhung der Temperatur, wie in den vorherigen Abschnitten zu sehen ist, oder die Vergrößerung des Zeitschritts. Unsere Simulationsergebnisse zeigen jedoch, dass eine Vergrößerung des Zeitschritts eine Minderung der Akzeptanz-Wahrscheinlichkeit in MALA impliziert. Anstatt der bisherigen 70 Prozent erreichen wir Akzeptanz-Wahrscheinlichkeiten von circa 40 Prozent und da numerische Experimente zeigen, dass etwa 50 Prozent zu einer effizienten Methode führen [8], behalten wir den bisherigen Zeitschritt. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung des Euler-Maruyama-Algorithmus ohne Metropolis-Schritt wie wir der Abbildung 6.0.1b entnehmen können.

Faltung der Torsionswinkel-Potentialfunktion

Fall 1) Allgemeines Torsions-Potential

Wir betrachten die Faltung der allgemeinen Torsions-Potentialfunktion V_{TW} und der Gauß-Funktion g_λ mit $\lambda \in \{0,35; 0,5; 0,75\}$.

Die Winkel-Zeit-Kurven weisen bei kleinerem Faltungsparameter keine deutlichen Unterschiede zum originalen Potential auf. Wie in Abbildung 6.0.1 zu sehen ist, ergeben sich bei $\lambda = 0,75$ kürzere Aufenthaltsdauern in den Torsionswinkeln bei 60 und 300 Grad.

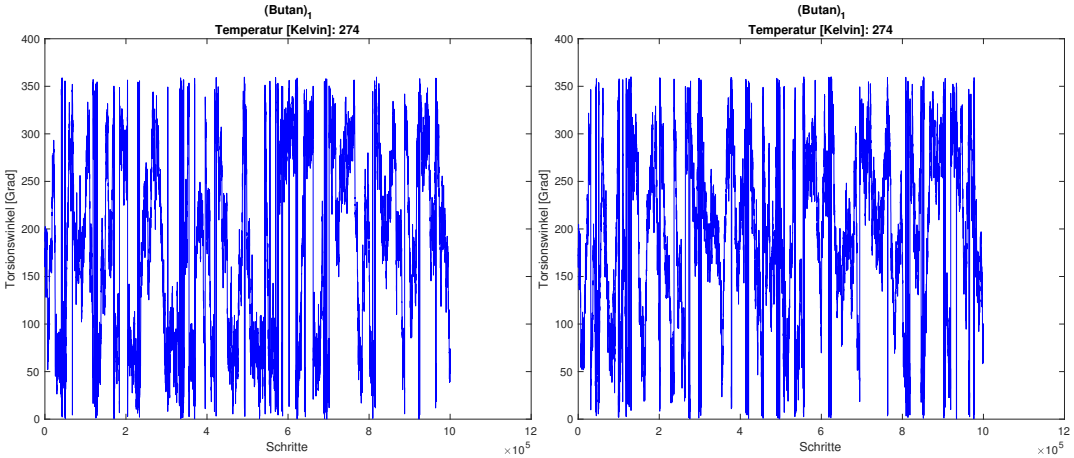


Abbildung 6.0.1: Verlauf des Torsionswinkels bei originalem V (links) und bei $V_{TW}(q, \lambda = 0,75)$ (rechts).

Die Histogramme des Torsionswinkels in Abbildung 6.0.2 zeigen die Veränderungen durch die Faltung deutlicher. Bei Faltungsparameter $\lambda = 0,35$ sinkt die Häufigkeitsdichte in der Umgebung des Torsionswinkels von 60 Grad. Bei den anderen Parametern ergibt sich eine zunehmende Häufigkeitsdichte zwischen den metastabilen Konformationen und somit eine Abnahme der Multimodalität.

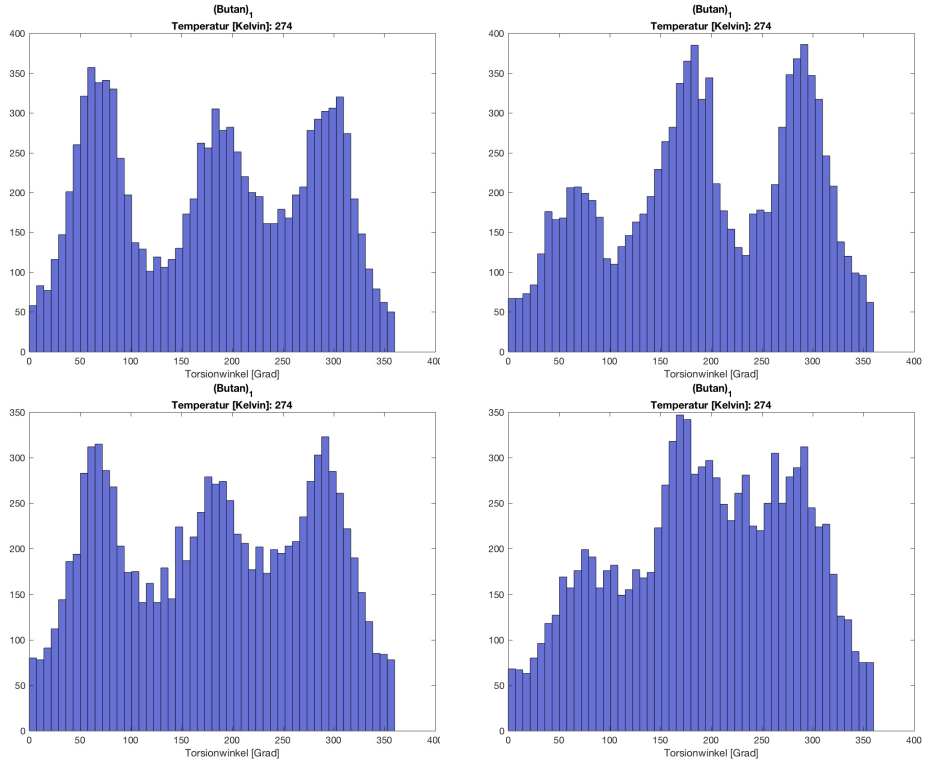


Abbildung 6.0.2: Verteilung des Torsionswinkels bei originalem V (links oben), mit Gauß-Transformation von V_{TW} zum Parameter $\lambda = 0,35$ (rechts oben), $\lambda = 0,5$ (links unten) und $\lambda = 0,75$ (rechts unten).

Wie wir in Abbildung 6.0.3 sehen bewirkt die Gauß-Transformation eine Glättung der Torsions-Potentialfunktion. Dabei vermindert sich bei allen Minima die Tiefe um den gleichen Faktor, da es keinen Unterschied zwischen lokalen und globalen Minima gibt.

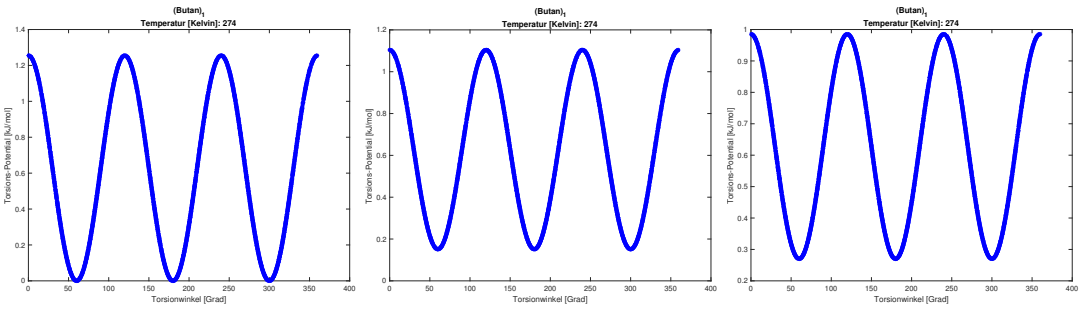


Abbildung 6.0.3: Torsions-Potential in Abhängigkeit des Torsionswinkels nach 10^6 Schritten bei originaler Potentialfunktion (links), bzw. mit Gauß-Transformation von V_{TW} zum Parameter $\lambda = 0,35$ (mittig) und $\lambda = 0,5$ (rechts).

Abbildung 6.0.4 verdeutlicht, dass die Gauß-Transformation des Torsions-Potentials eine Glättung des gesamten Potentials bewirkt. Bei Faltungsparameter $\lambda = 0,75$ ist die Transformation so stark, dass die Minima nur noch schwer zu erkennen sind und die ursprüngliche Form der projizierten Energielandschaft verloren geht.

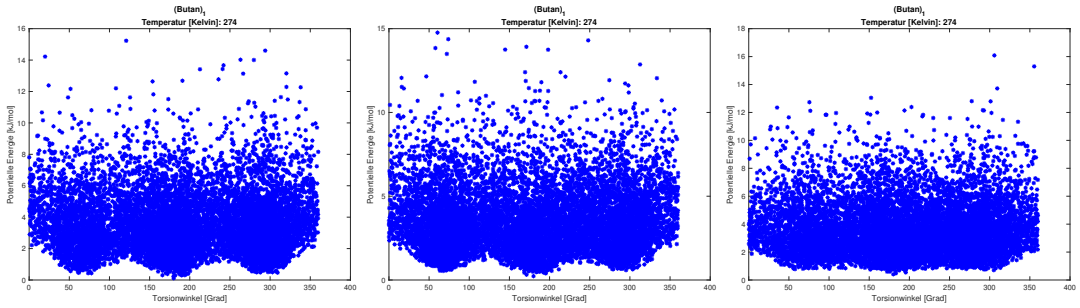
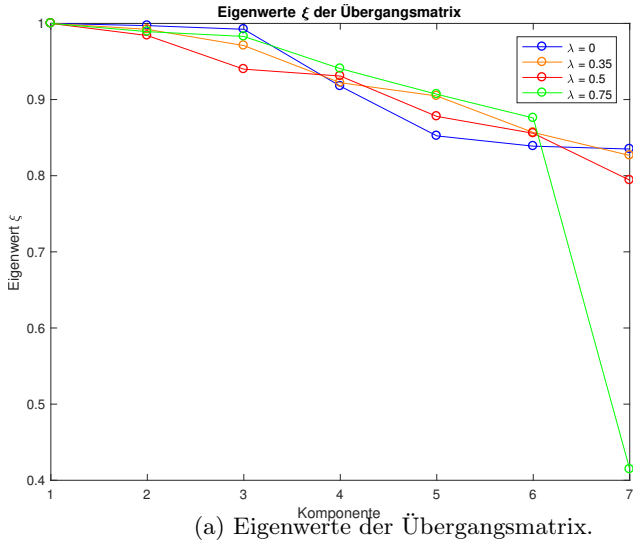


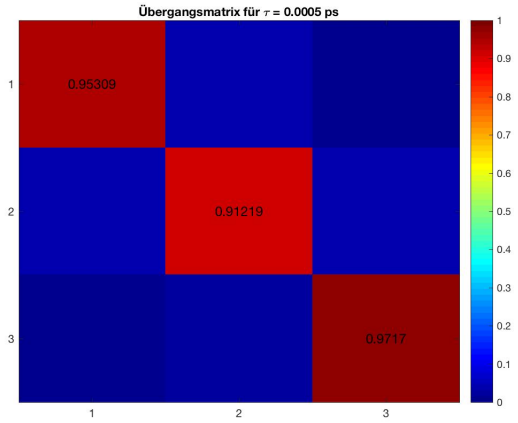
Abbildung 6.0.4: Potentielle Energie in Abhängigkeit des Torsionswinkels nach 100.000 Schritten bei originaler Potentialfunktion (links) mit Gauß-Transformation von V_{TW} zum Parameter $\lambda = 0,5$ (mittig) und $\lambda = 0,75$ (rechts).

Abbildung 6.0.5a zeigt die Spektren des diskretisierten Transferoperators bei originalem Potential, bzw. bei Gauß-Transformation von V_{TW} zum Parameter $\lambda \in \{0,35; 0,5; 0,75\}$. Bei originalem Potential liegen drei dominante Eigenwerte vor mit einem großen spektralen Abstand zwischen dem dritten und vierten Eigenwert. Im Vergleich zum originalem Potential sinken bei jeder betrachteten Gauß-Transformation die drei dominanten Eigenwerte. Zudem verkleinert sich der spektrale Abstand weswegen wir annehmen können, dass das System „better mixing“. Diese Eigenschaften deuten auf eine verminderte Metastabilität hin.

Auffällig ist, dass die Eigenwerte zunächst mit steigendem Faltungsparameter sinken und bei $\lambda = 0,75$ wieder ansteigen.



(a) Eigenwerte der Übergangsmatrix.



(b) Schematische Darstellung der Übergangsmatrix nach Clustering in drei metastabile Mengen bei originalem Potential.

Abbildung 6.0.5: Übergangsmatrizen bei Verwendung des allgemeinen Torisons-Potentials.

Nach Clustering in drei metastabile Teilmengen ergeben sich bei originalem Potential, wie das Spektrum des diskretisierten Transferoperators bereits gezeigt hat und wie wir Abbildung 6.0.5b entnehmen können, drei hohe Metastabilitäten. Bei Gauß-Transformationen erhalten wir die in Abbildung 6.0.6 dargestellten Übergangswahrscheinlichkeiten. Entsprechend dem Verhalten der dominanten Eigenwerte verringern sich mit steigendem Faltungsparameter die Wahrscheinlichkeiten und bei $\lambda = 0,75$ vergrößern sie sich, wobei sie weiterhin kleiner ausfallen als bei originalem Potential. Folglich können wir eine Minderung der Metastabilität bei Faltung des allgemeinen Torsions-Potentials nachweisen.

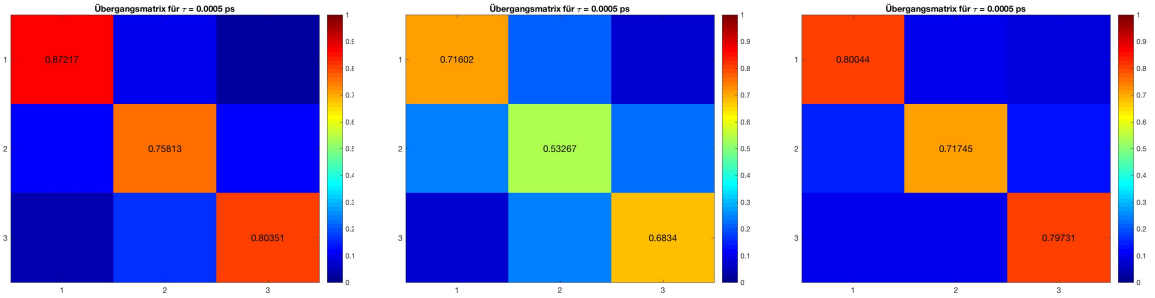


Abbildung 6.0.6: Schematische Darstellung der Übergangsmatrix nach Clustering in drei metastabile Mengen bei Faltung der Torsions-Potentialfunktion zum Parameter $\lambda = 0,35$ (links), $\lambda = 0,5$ (mittig) und $\lambda = 0,75$ (rechts).

Fall 2) Spezielles Torsions-Potential

Wir betrachten die Auswirkungen der Gauß-Transformation des speziellen Torsions-Potentials $V_{TW_{RB}}$ für Faltungsparameter $\lambda \in \{0,35; 0,5; 0,75\}$.

Die Winkel-Zeit Kurven in Abbildung 6.0.7 zeigen, dass mit steigendem Faltungsparameter mehr Übergänge zwischen den metastabilen Konformationen stattfinden und somit kürzere Aufenthaltsdauern in diesen Konformationen vorliegen. Bei Transformation zum Parameter $\lambda = 0,5$ beobachten wir nur eine leichte und bei $\lambda = 0,75$ bereits eine starke Verschiebung der metastabilen Bereiche. Die metastabilen Konformationen, die eigentlich durch einen Torsionswinkel von 60 und 300 Grad charakterisiert werden, werden bei steigender Transformation zunehmend von Winkeln bestimmt, die in Richtung 180 Grad tendieren.

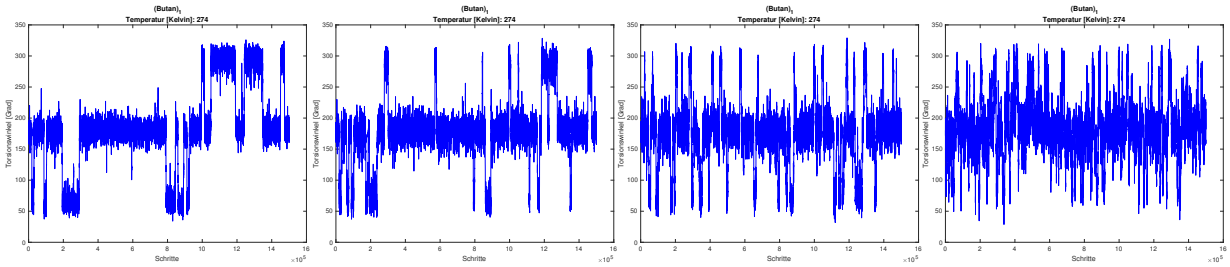


Abbildung 6.0.7: Verlauf des Torsionswinkels bei originaler Potentialfunktion (links außen) mit Gauß-Transformation von V_{TW} zum Parameter $\lambda = 0,35$ (links innen), $\lambda = 0,5$ (rechts innen) und $\lambda = 0,75$ (rechts außen).

Die Häufigkeitsanalyse des Torsionswinkels belegt die Verschiebung in Richtung 180 Grad, da die Häufigkeiten in der Umgebung von 180 Grad mit wachsendem Faltungsparameter zunehmen wie wir der Abbildung 6.0.8 entnehmen. Weiter ist zu beobachten, dass die Häufigkeitsdichten in den Gleichgewichtszuständen abnehmen und die Trimodalität abnimmt.

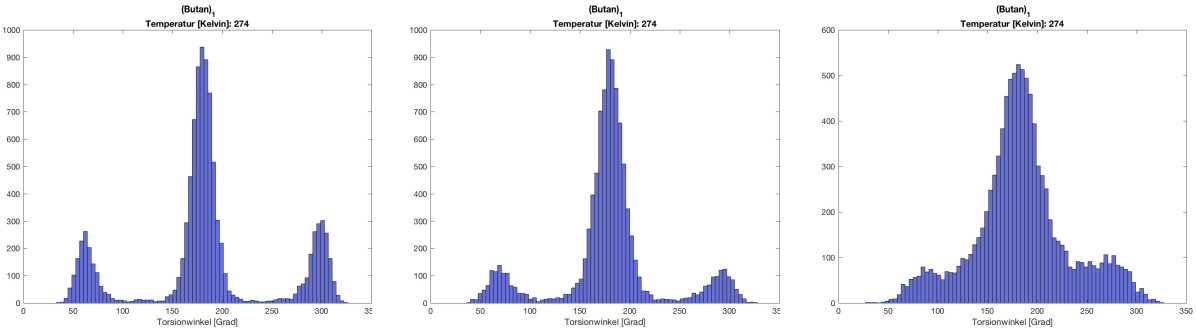


Abbildung 6.0.8: Verteilung des Torsionswinkels bei originaler Potentialfunktion (links) mit Gauß-Transformation von V_{TW} zum Parameter $\lambda = 0,35$ (mittig) und $\lambda = 0,75$ (rechts).

Die Abbildungen 6.0.9 und 6.0.10 zeigen die Glättungseigenschaft der Gauß-Transformation des speziellen Torsions-Potentials. Bei steigendem Faltungsparameter wird das betrachtete Potential zunehmend geglättet, so dass bei $\lambda = 0,75$ die zwei lokalen Minima fast vollständig verschwunden sind.

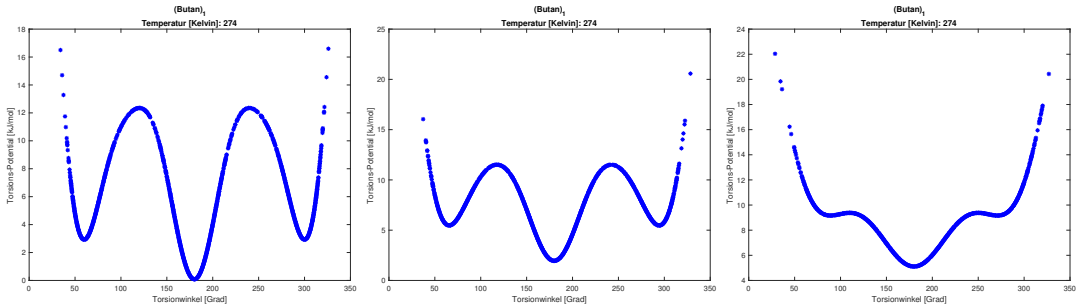


Abbildung 6.0.9: Torsions-Potential in Abhängigkeit des Torsionswinkels bei originaler Potentialfunktion (links) mit Gauß-Transformation von V_{TW} zum Parameter $\lambda = 0,35$ (mittig) und $\lambda = 0,75$ (rechts).

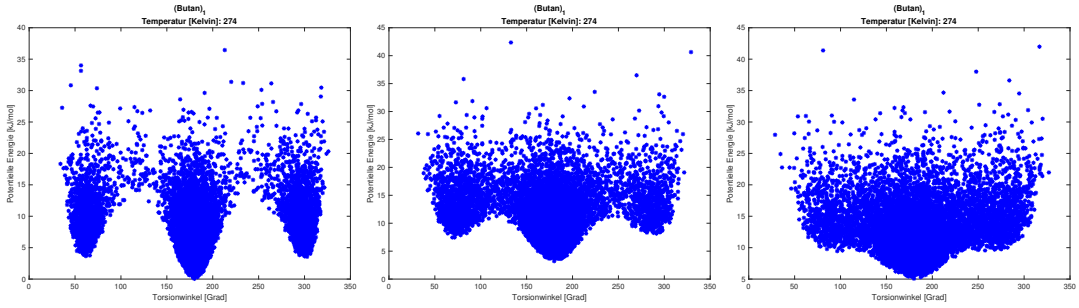
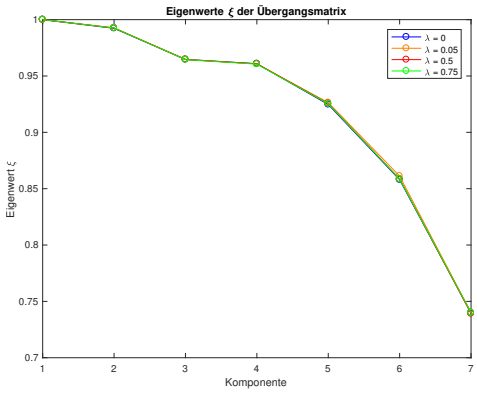


Abbildung 6.0.10: Potentielle Energie in Abhängigkeit des Torsionswinkels nach $1,5 \times 10^6$ Schritten bei originaler Potentialfunktion (links) mit Gauß-Transformation von V_{TW} zum Parameter $\lambda = 0,5$ (mittig) und $\lambda = 0,75$ (rechts).

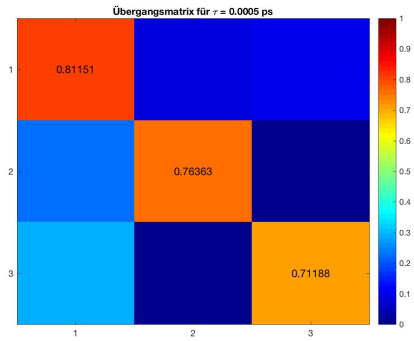
Das Spektrum des diskretisierten Transferoperators liefert, wie Abbildung 6.0.11a

zeigt, nur zwei dominante Eigenwerte. Auffällig ist, dass sich bei allen Gauß-Transformationen von $V_{TW_{RB}}$ die Eigenwerte gleichen und dass sich keine Veränderung zum originalen Potential ergeben. Nach Clustering in drei metastabile Mengen erhalten wir vor Gauß-Transformation des Potentials die in Abbildung 6.0.11b dargestellten Metastabilitäten, die sich nach Transformation nicht deutlich verändern wie Abbildung 6.0.12 zeigt.

Folglich können wir in diesem Fall zwar einen Einfluss der Faltung auf die projizierte Verteilung des Systems und auf das Fluktuationsverhalten der projizierten Trajektorie beobachten, aber keine Veränderung der dominanten Eigenwerte oder der Metastabilitäten feststellen.



(a) Eigenwerte der Übergangsmatrix bei originalem Potential und nach Gauß-Transformationen von $V_{TW_{RB}}$.



(b) Schematische Darstellung der Übergangsmatrix nach Clustering in drei metastabile Mengen bei originalem Potential.

Abbildung 6.0.11: Übergangsmatrizen unter Verwendung des speziellen Torsions-Potential.

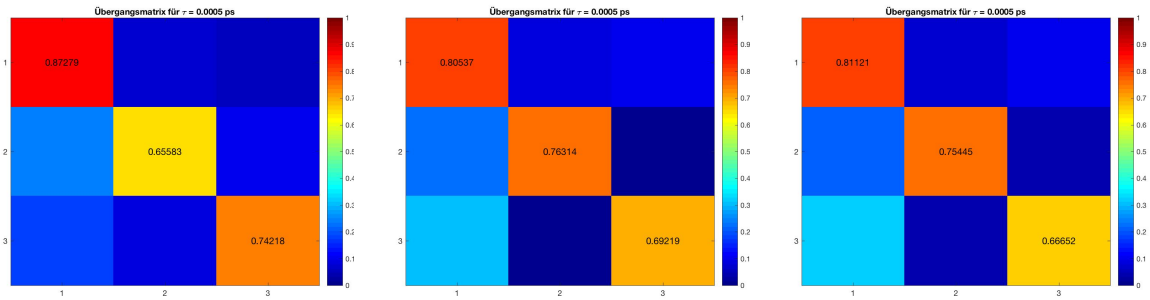
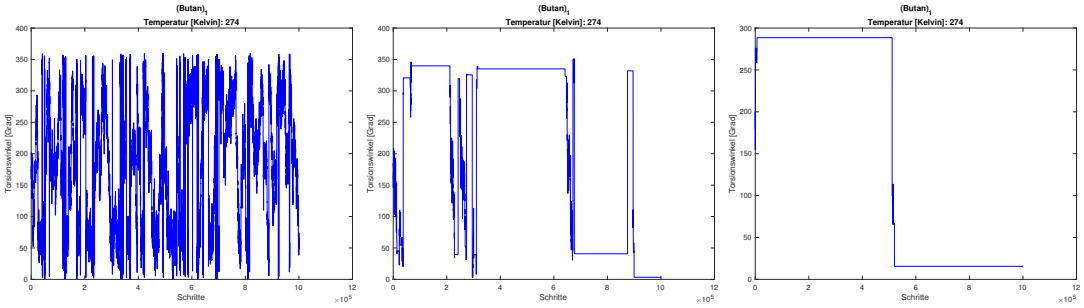


Abbildung 6.0.12: Schematische Darstellung der Übergangsmatrix nach Clustering in drei metastabile Mengen bei Faltung der Torsions-Potentialfunktion zum Parameter $\lambda = 0,35$ (rechts), $\lambda = 0,5$ (mittig) und $\lambda = 0,75$ (links).

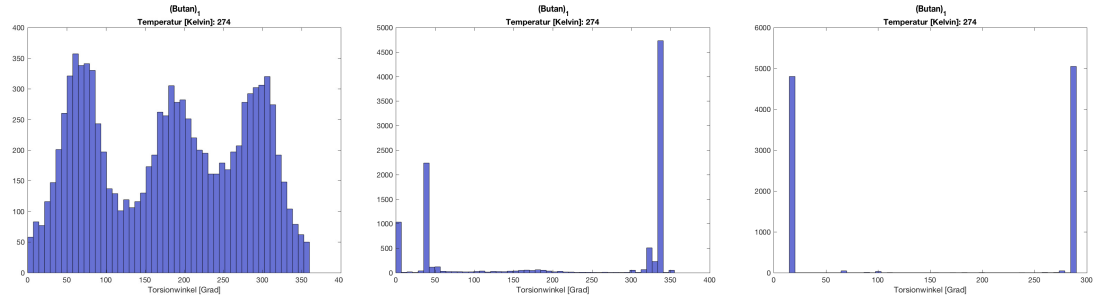
Faltung der Lennard-Jones-Potentialfunktion

Fall 1a) Allgemeines Torsions-Potential und Monte-Carlo-Approximation

Wir vergleichen die Simulationsergebnisse vor und nach Faltung des Lennard-Jones-Potentials mit Gauß-Funktion g_λ für $\lambda \in \{0,05; 0,15\}$, wobei wir die Faltung mit einer Monte-Carlo-Methode gemäß (3.9) approximieren und das allgemeine Torsions-Potential verwenden. In den Abbildungen 6.0.13a und 6.0.13b wird deutlich, dass bereits mit Faltungsparametern $\lambda = 0,05$ und $\lambda = 0,15$ das verwendete Modell keine vernünftige Trajektorie generieren kann, da der Torsionswinkel abgesehen von seltenen Sprüngen zu anderen Werten exakt den gleichen Wert annimmt. Zudem liegt die Akzeptanz-Wahrscheinlichkeit im MALA nur bei $4,7$ Prozent, bzw. bei $0,03$ Prozent bei Gauß-Transformation zum Parameter $\lambda = 0,05$ bzw. $\lambda = 0,15$. Daher gehen wir auf dieses Modell nicht weiter ein und betrachten stattdessen die zweite Variante, in der wir die Gauß-Transformation des Lennard-Jones-Potentials nach der Methode von Weber approximieren.



(a) Zeitlicher Verlauf des Torsionswinkels.



(b) Häufigkeitsverteilung des Torsionswinkels.

Abbildung 6.0.13: Simulationsergebnisse bei originaler Potentialfunktion (links) und bei Gauß-Transformation von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,05$ (mittig) und $\lambda = 0,15$ (rechts).

Fall 1b) Allgemeines Torsions-Potential und Approximation nach Weber

Wir berechnen die Faltung der Lennard-Jones-Potentialfunktion und einer Gauß-Funktion g_λ für $\lambda \in \{0,05; 0,1; 0,15\}$ mit dem Approximationsverfahren nach Weber. Die in diesem Fall ausgeführten Simulationen generieren eine Akzeptanz-Wahrscheinlichkeit in

MALA von 70 Prozent, die der Wahrscheinlichkeit des originalen Falls entspricht.

Der zeitliche Verlauf des Torsionswinkels in Abbildung 6.0.14 zeigt, dass sich mit steigendem Faltungsparameter die metastabilen Bereiche in Richtung des Winkels 180 verschieben. Bei $\lambda = 0,1$ nimmt der Torsionswinkels bereits nur noch Werte in der Umgebung von 180 Grad an, weswegen die Faltung bei diesem Parameter nicht weiter berücksichtigen.

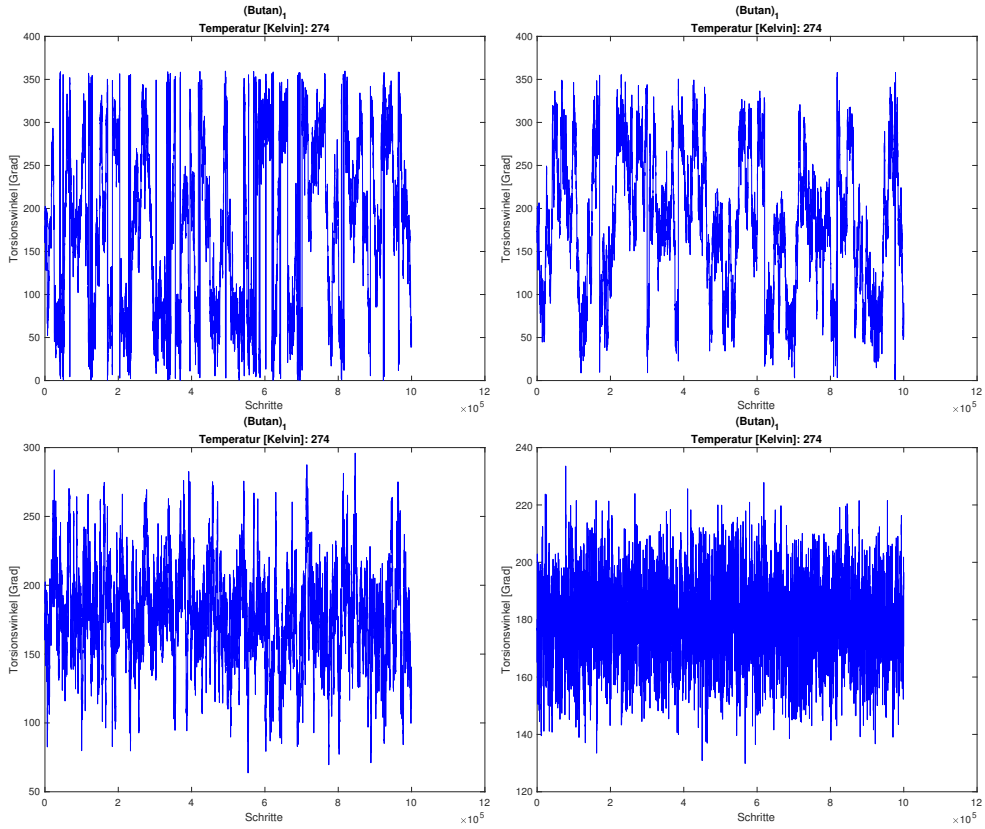


Abbildung 6.0.14: Verlauf des Torsionswinkels bei originaler Potentialfunktion (links oben), mit Gauß-Transformation von V_{TW} zum Parameter $\lambda = 0,05$ (rechts oben), $\lambda = 0,1$ (links unten) und $\lambda = 0,15$ (rechts unten).

Bei Gauß-Transformation zum Parameter $\lambda = 0,05$ stellen wir eine leichte Verschiebung der metastabilen Bereiche fest, da die ursprünglich hohen Häufigkeitsdichten des Torsionswinkels nun eher bei 70 bzw. 80, 180 sowie 290 Grad liegen wie wir in Abbildung 6.0.15 sehen. Dabei nimmt die Häufigkeit in 180 Grad im Vergleich zum originalen Potential in Abbildung 6.0.2 zu. Bei Parameterλ=$0,1$ ist die Häufigkeitsverteilung nicht mehr trimodal, sondern unimodal.

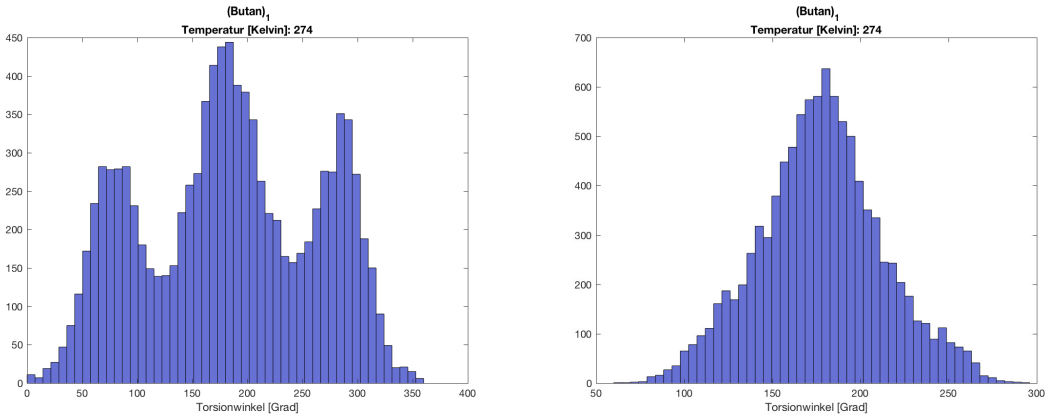


Abbildung 6.0.15: Verteilung des Torisonswinkels bei Gauß-Transformation von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,05$ (links) und $\lambda = 0,1$ (rechts).

Abbildung 6.0.16 verdeutlicht, dass das System bei einer Transformation zum Parameter $\lambda = 0,1$ seine ursprüngliche energetische Form verliert und mit Parameter $\lambda = 0,05$ bereits eine leichte Verschiebung der energetischen Minima vorliegt.

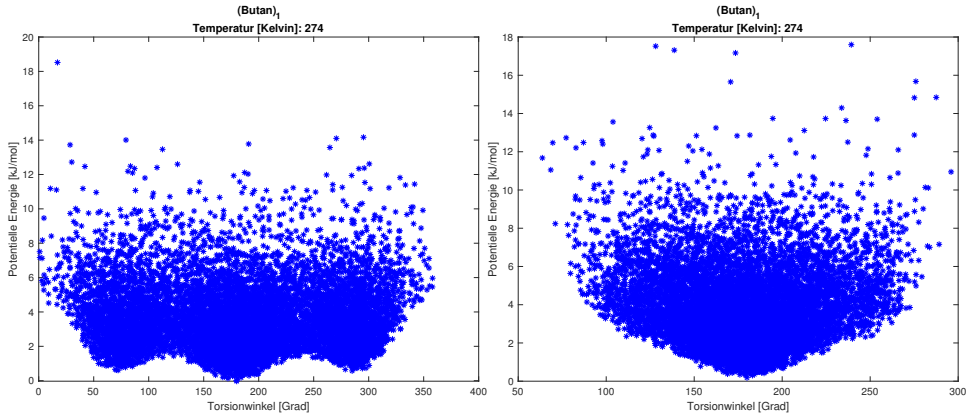


Abbildung 6.0.16: Punktdiagramm des Potentials in Abhängigkeit des Torsionswinkels bei Gauß-Transformation für $\lambda = 0,05$ (links) und für $\lambda = 0,1$ (rechts).

Abbildung 6.0.17 zeigt das Spektrum der Übergangsmatrix des projizierten Transferoperators bei originaler Potentialfunktion und bei Faltung des Lennard-Jones-Potentials mit Gauß-Funktion $g_{\lambda=0,05}$ sowie $g_{\lambda=0,1}$. Wir beobachten bei beiden Transformationen, dass die dominanten Eigenwerte etwas kleiner sind als die Eigenwerten bei originalem Potential und dass der spektralen Abstand zwischen dem dritten und vierten Eigenwert abnimmt.

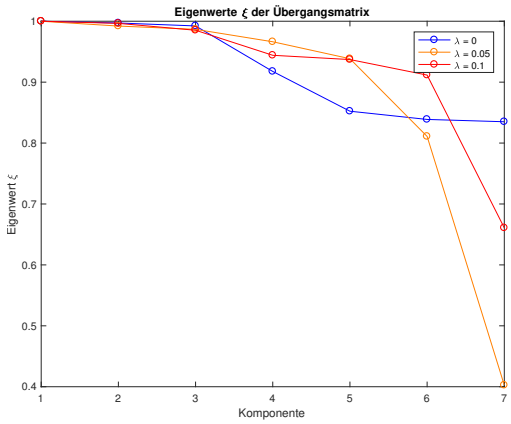


Abbildung 6.0.17: Eigenwerte der Übergangsmatrix bei originaler Potentialfunktion und bei Gauß-Transformation des Lennard-Jones-Potentials zu entsprechenden Parametern.

Eine Minderung der Metastabilität lässt sich nur bei Faltungsparameter $\lambda = 0,05$ erkennen, wie Abbildung 6.0.18 zu entnehmen ist.

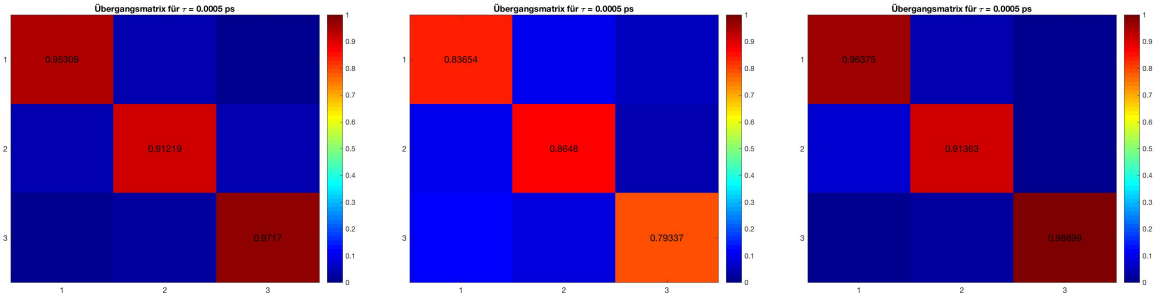


Abbildung 6.0.18: Schematische Darstellung der Übergangsmatrix nach Clustering in drei metastabile Mengen bei originalem Potential (links) und bei Faltung der Torsions-Potentialfunktion zum Parameter $\lambda = 0,05$ (mittig) und $\lambda = 0,1$ (rechts).

Fall 2a) Spezielles Torsions-Potential und Monte-Carlo-Approximation

Wir betrachten die Simulationsergebnisse bei Gauß-Transformation des Lennard-Jones-Potentials, die wir durch eine Monte-Carlo-Approximation gemäß (3.9) berechnen. Abbildungen 6.0.19 und 6.0.20 zeigen, dass bereits bei einer Gauß-Transformation zum Parameter $\lambda = 0,05$ nur noch Torsionswinkel im Bereich von 180 Grad generiert werden und dass bei Parameter $\lambda = 0,15$ keine vernünftige Trajektorie generiert wird. Da wir alle drei metastabilen Konformationen erreichen wollen und dies selbst bei relativ kleinen Faltungsparametern nicht möglich ist, betrachten wir diesen Fall nicht weiter.

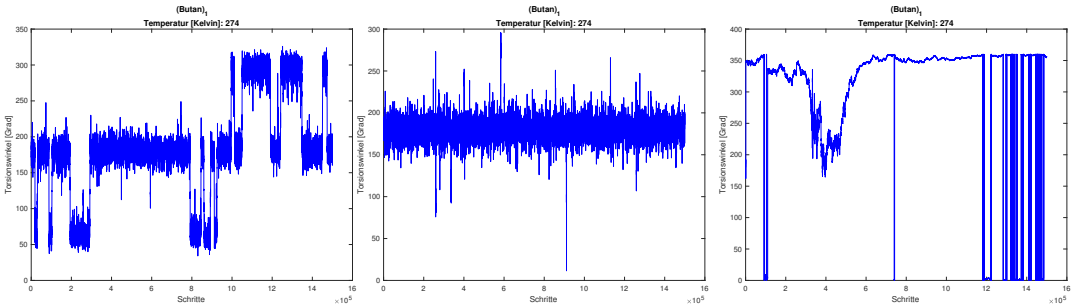


Abbildung 6.0.19: Verlauf des Torsionswinkels bei originaler Potentialfunktion (links), bei Gauß-Transformation von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,05$ (mittig) und $\lambda = 0,15$ (rechts).

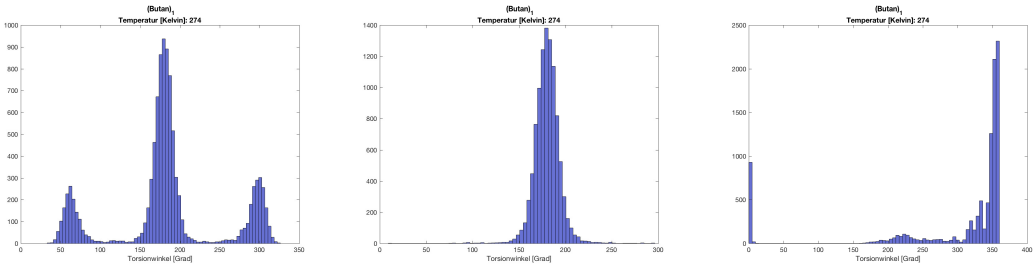


Abbildung 6.0.20: Verteilung des Torsionswinkels bei originaler Potentialfunktion (links) und mit Gauß-Transformation von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,05$ (mittig) und $\lambda = 0,15$ (rechts).

Fall 2b) Spezielles Torsions-Potential und Approximation nach Weber

In diesem Fall approximieren wir die Faltung des Lennard-Jones-Potentials nach der Methode von Weber, wobei wir die spezielle Torsions-Potentialfunktion verwenden. Wir betrachten die Transformationen bei Parameter $\lambda \in \{0,05; 0,1; 0,15\}$.

Die Winkel-Zeit-Kurven in Abbildung 6.0.21 zeigen bei $\lambda = 0,05$ keine deutlichen Veränderungen zum originalen Potential, wohingegen bei den größeren Parametern sich die projizierte Trajektorie fast nur noch im Bereich des Winkels 180 Grad aufhält.

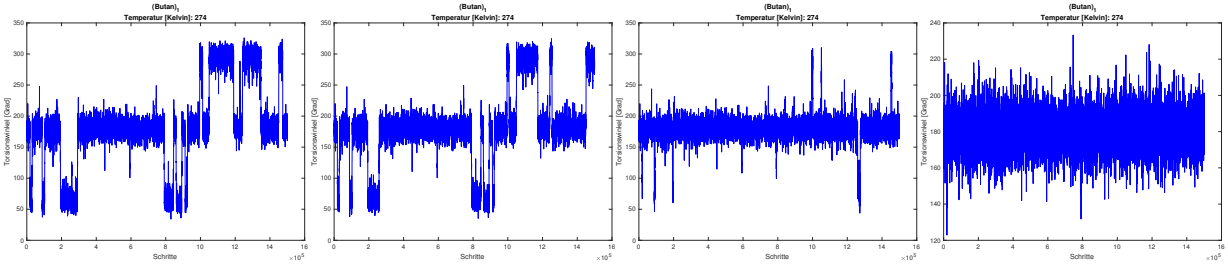


Abbildung 6.0.21: Verlauf des Torsionswinkels bei originaler Potentialfunktion (links außen), mit Gauß-Transformation von V_{TW} zum Parameter $\lambda = 0,05$ (links innen), $\lambda = 0,1$ (rechts innen) und $\lambda = 0,15$ (rechts außen).

Die Häufigkeitsverteilungen weisen bei $\lambda = 0,05$ ebenso keine deutlichen Unterschiede auf wie Abbildung 6.0.22 demonstriert. Die projizierte Verteilung bleibt trimodal, wobei eine leichte Abnahme der Häufigkeiten in der Umgebung von 60 und 300 Grad zu beobachten ist und eine leichte Zunahme im Winkel 180 Grad. Bei steigendem Faltungsparameter nimmt die Trimodalität ab. Bei $\lambda = 0,1$ ist Verteilung unimodal.

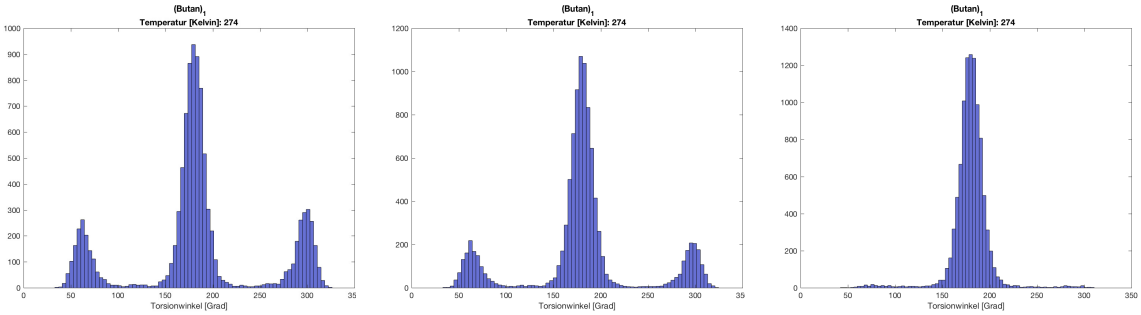


Abbildung 6.0.22: Verteilung des Torsionswinkels bei originaler Potentialfunktion (links), mit Gauß-Transformation von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,05$ (mittig) und $\lambda = 0,1$ (rechts).

Da wir die Gauß-Transformation des Lennard-Jones-Potentials in Abhängigkeit des Abstandes zwischen dem ersten und vierten Atom berechnen, dem sogenannten $1-4$ Abstand, betrachten wir in Abbildung 6.0.23 das Lennard-Jones-Potential in Abhängigkeit dieses Abstandes. Die Glättung des Potentials resultiert in einem starken Anstieg der Energiewerte und erklärt die starke Transformation selbst bei kleinen Faltungsparametern.

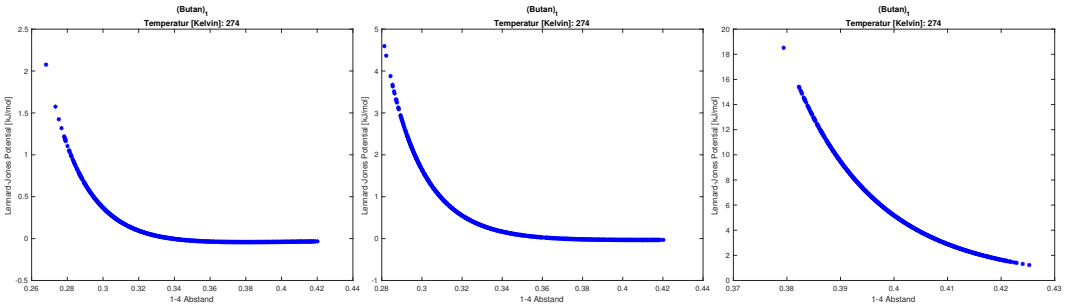


Abbildung 6.0.23: Lennard-Jones-Potential in Abhängigkeit des $1-4$ Abstandes bei originaler Potentialfunktion (links), mit Gauß-Transformation von V_{LJ} zum Parameter $\lambda = 0,05$ (mittig) und $\lambda = 0,15$ (rechts).

Abbildung 6.0.11a zeigt, dass das Spektrum des diskretisierten Transferoperators bei allen Gauß-Transformationen von V_{LJ} fast identisch zum Spektrum des originalen Falls ist.

Folglich können wir auch in diesem Fall unter Verwendung des speziellen Torsions-Potential einen Einfluss der Faltung auf die projizierte Verteilung des Systems und auf

das Fluktuationsverhalten der projizierten Trajektorie beobachten, aber keine Veränderung der dominanten Eigenwerte oder der Metastabilitäten feststellen wie Abbildung 6.0.25 belegt.

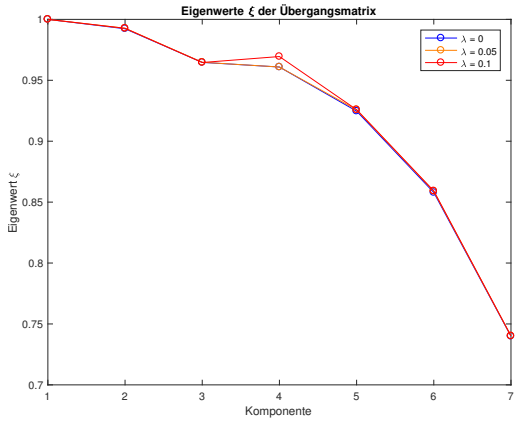


Abbildung 6.0.24: Eigenwerte der Übergangsmatrix bei originaler Potentialfunktion (blau) und bei Gauß-Transformation des Lennard-Jones-Potentials (orange).

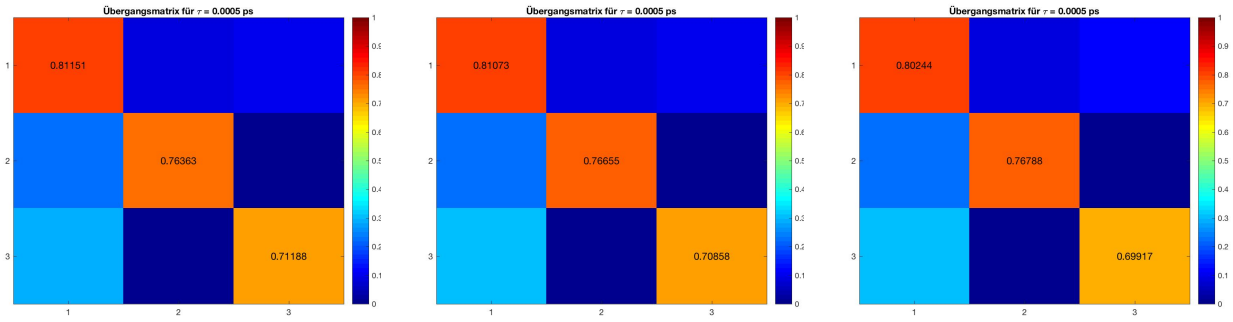


Abbildung 6.0.25: Schematische Darstellung der Übergangsmatrix nach Clustering in drei metastabile Mengen bei originalem Potential (links) und bei Faltung der Torsions-Potentialfunktion zum Parameter $\lambda = 0,05$ (mittig) und $\lambda = 0,1$ (rechts).

Faltung der gesamten Potentialfunktion

Abschließend betrachten wir die Faltung der gesamten Potentialfunktion, die wir mit der in Abschnitt 3.2 eingeführten Methode berechnen. Dabei verwenden wir in beiden Fällen die in Tabelle 6.1 aufgeführten Diffusionskoeffizienten.

Unter Verwendung des speziellen Torsions-Potential lässt sich sowohl bei Transformation des Torsions-Potentials als auch bei Transformation des Lennard-Jones-

V_k	D_k
V_{BL}	$0,000156$
V_{BW}	$0,0014$
V_{TW}	$0,5$
V_{LJ}	$0,05$

Tabelle 6.1: Diffusionskoeffizienten

Potentials keine Abhängigkeit zwischen der Faltung des entsprechenden Potentials und der Metastabilität nachweisen, obwohl wir einen Einfluss der Faltung auf das Fluktuationsverhalten der Trajektorie und auf die projizierte Verteilung beobachten. Bei Faltung der Torsions-Potentialfunktion erhalten wir mit Faltungsparameter $\lambda = 0,5$ in beiden Fällen vernünftige Simulationsergebnisse. Dabei stellen wir unter Verwendung des allgemeinen Torsions-Potentials eine leichte Minderung der Metastabilität fest. Die Faltung der Lennard-Jones-Potentialfunktion lieferte nur bei $\lambda = 0,05$ geeignete Ergebnisse und eine Minderung der Metastabilität im zweiten Fall. Daher setzen wir die Diffusionskoeffizienten $D_{TW} = 0,5$ und $D_{LJ} = 0,05$.

Abschnitt 6 hat bereits gezeigt, dass sich die Monte-Carlo-Approximation des Lennard-Jones-Potentials nicht besonders gut eignet, weswegen wir in diesem Abschnitt nur das Approximationsverfahren nach Weber betrachten.

Fall 1) Allgemeines Torsions-Potential

Wir berechnen die Gauß-Transformationen der Potentialfunktion zu den Parametern $\lambda \in \{0,2; 0,3; 0,4\}$. In den betrachteten Fällen liegt die Akzeptanz-Wahrscheinlichkeit des Metropolis-angepassten Langevin Algorithmus weiterhin bei etwa 70 Prozent.

Abbildung 6.0.26 zeigt eine Verschiebung der metastabilen Bereiche in den Torsionswinkel 60 und 300 Grad, die sich bei steigendem Faltungsparameter dem Torsionswinkel 180 nähern. Übergänge zwischen den Bereichen sind weder häufiger noch seltener zu beobachten.

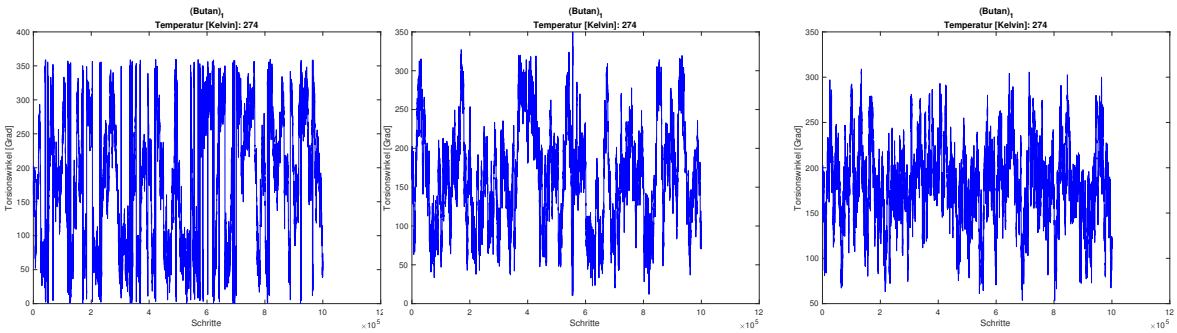


Abbildung 6.0.26: Verlauf des Torsionswinkels bei originaler Potentialfunktion (links) und mit Gauß-Transformation von V zum Parameter $\lambda = 0{,}3$ (mittig) und $\lambda = 0,4$ (rechts).

Die trimodale Verteilung des Torsionswinkels transformiert sich mit steigendem Faltungsparameter zu einer unimodalen Verteilung wie Abbildung 6.0.27 zeigt. Gemäß

der vorherigen Untersuchungen unter Verwendung des allgemeinen Torsions-Potentials können wir daher von einer Minderung der Metastabilität ausgehen.

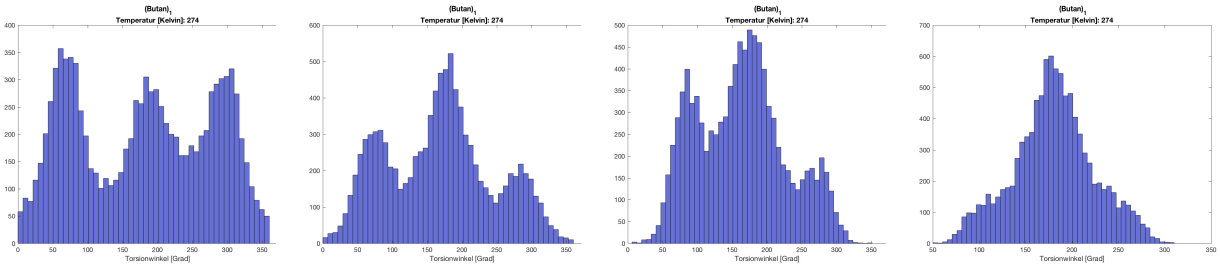


Abbildung 6.0.27: Verteilung des Torsionswinkels bei originaler Potentialfunktion (oben links), mit Gauß-Transformation von V zum Parameter $\lambda = 0,2$ (oben rechts), $\lambda = 0,3$ (unten links) und $\lambda = 0,4$ (unten rechts).

Abbildung 6.0.28 verdeutlicht, dass auch die Transformation der gesamten Potentialfunktion eine Glättung bewirkt.

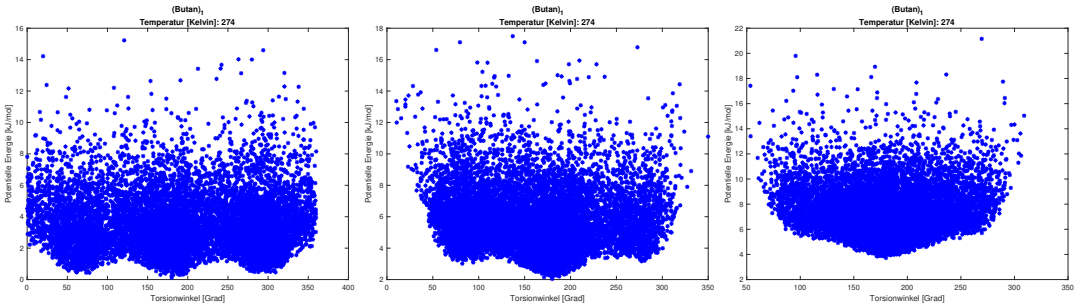


Abbildung 6.0.28: Potentielle Energie in Abhängigkeit des Torsionswinkels bei originaler Potentialfunktion (links) mit Gauß-Transformation von V zum Parameter $\lambda = 0,3$ (mittig) und $\lambda = 0,4$ (rechts).

Die dominanten Eigenwerte des projizierten Transferoperators nehmen durch die Gauß-Transformation der Potentialfunktionn ab wie Abbildung 6.0.29 zeigt. Die Abnahme erfolgt nicht mit steigendem Faltungsparameter, da die Eigenwerte bei $\lambda = 0,2$ größer sind als die Eigenwerte bei $\lambda = 0,3$. Zudem ergibt sich eine Verkleinerung des spektralen Abstandes zwischen dem dritten und vierten Eigenwert, wobei der Abstand bei $\lambda = 0,3$ am kleinsten ist. Bei diesem Faltungsparameter lässt sich auch die geringste Übergangswahrscheinlichkeit nachweisen wie in Abbildung 6.0.30 zu sehen ist. Insgesamt stellen wir bei allen Gauß-Transformationen, im Vergleich zum originalen Potential in Abbildung 6.0.5b, eine Minderung der Metastabilität fest.

Zusammenfassend ergibt sich, dass unter Verwendung des allgemeinen Torsions-Potentials die von uns eingesetzte Faltung der Potentialfunktion und einer Gauß-Funktion eine Veränderung der Multimodalität und ein verändertes Fluktuationsverhalten der projizierten Trajektorie bewirkt und damit auch eine Minderung der dominanten Eigenwerte.

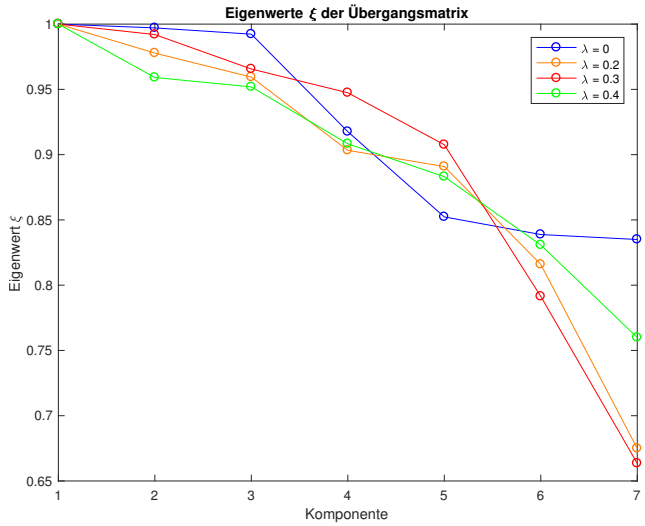


Abbildung 6.0.29: Eigenwerte der Übergangsmatrix bei originaler Potentialfunktion und bei Faltung der Potentialfunktion mit Gauß-Funktion zu entsprechenden Parametern.

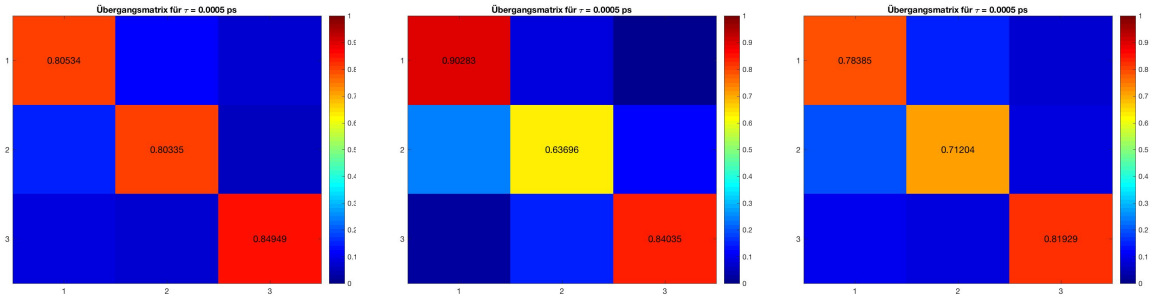


Abbildung 6.0.30: Schematische Darstellung der Übergangsmatrix nach Clustering in drei metastabile Mengen bei Faltung der Torsions-Potentialfunktion zum Parameter $\lambda = 0,2$ (links), $\lambda = 0,3$ (mittig) und $\lambda = 0,4$ (rechts).

Fall 2) Spezielles Torsions-Potential

Wir falten die Potentialfunktion, die wir mit dem speziellen Torsions-Potential berechnen, mit der Gauß-Funktion g_λ für $\lambda \in \{0,2; 0,3; 0,4\}$.

Die Winkel-Zeit Kurven in Abbildung 6.0.31 zeigen, dass mit steigendem Faltungsparameter λ die Aufenthaltsdauern in den Gleichgewichtszuständen bei 60 und 300 Grad kürzer werden, aber Übergänge nicht häufiger zu beobachten, so dass der Winkel mit 180 Grad am häufigsten angenommen wird.

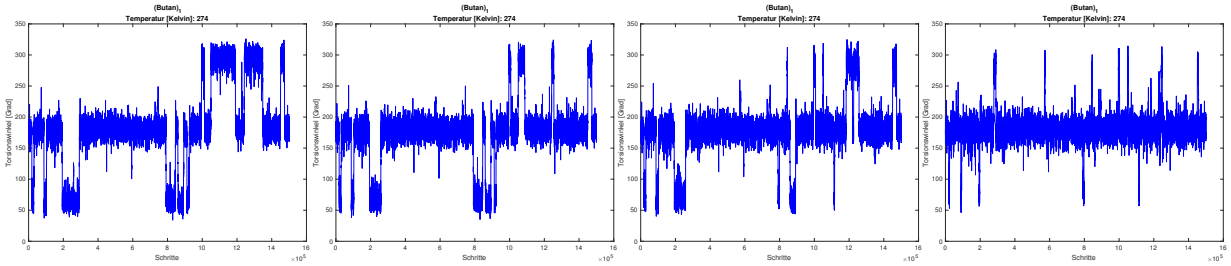


Abbildung 6.0.31: Verlauf des Torsionswinkels bei originalem V (links außen), bei Gauß-Transformation von V zum Parameter $\lambda = 0,2$ (links innen), $\lambda = 0,3$ (rechts innen) und $\lambda = 0,4$ (rechts außen).

Die Häufigkeitsverteilung des Torsionswinkels in Abbildung 6.0.32 belegt eine zunehmende Häufigkeitsdichte in der Umgebung von 180 Grad und eine abnehmende Dichte in den lokalen Minima. Zudem beobachten wir, dass die Verteilung mit steigendem Faltungsparameter zunehmend unimodaler wird.

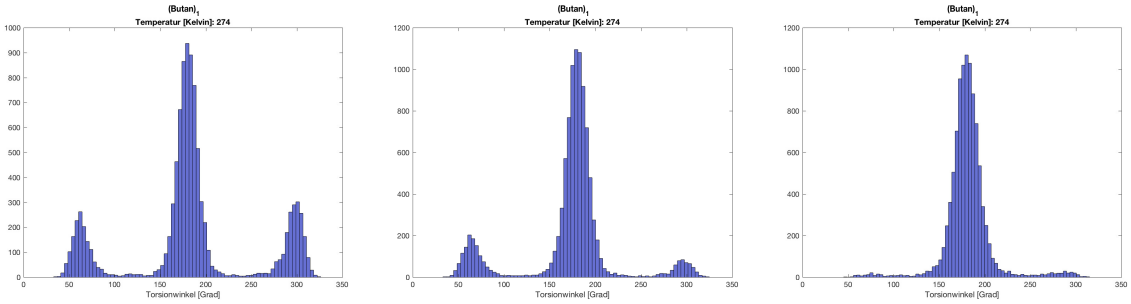


Abbildung 6.0.32: Verteilung des Torsionswinkels bei originalem V (links), bei Gauß-Transformation von V zum Parameter $\lambda = 0,2$ (mittig) und $\lambda = 0,4$ (rechts).

Die Faltung bewirkt eine Glättung des Potentials wie wir Abbildung 6.0.33 entnehmen.

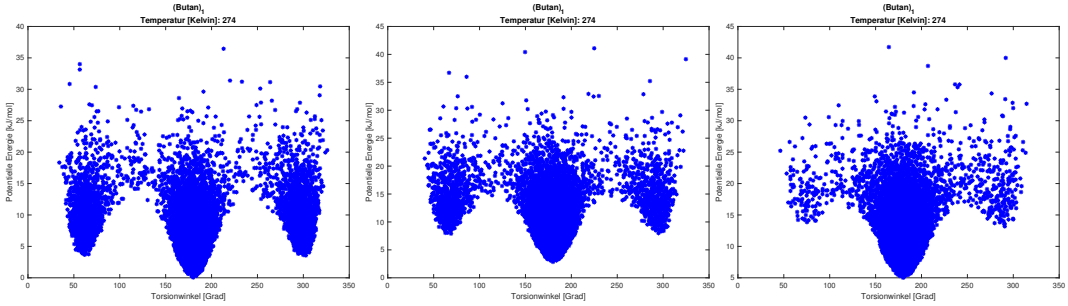


Abbildung 6.0.33: Potentielle Energie in Abhängigkeit des Torsionswinkels bei originalem V (links), bei Gauß-Transformation von V zum Parameter $\lambda = 0,3$ (mittig) und $\lambda = 0,4$ (rechts).

Abbildungen 6.0.34 und 6.0.11b zeigen keine Veränderungen in den dominanten Ei-

genwerten und in den Übergangswahrscheinlichkeiten.

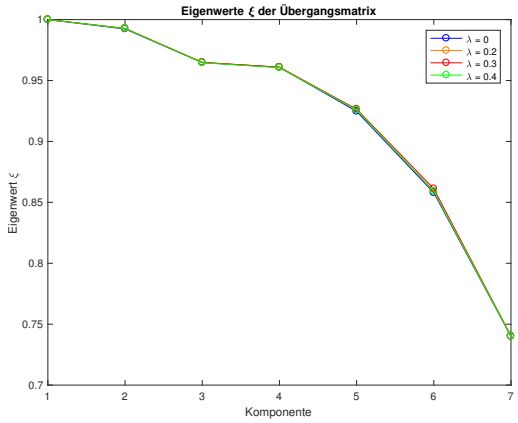


Abbildung 6.0.34: Eigenwerte der Übergangsmatrix bei originalem Potential und nach Gauß-Transformation von V.

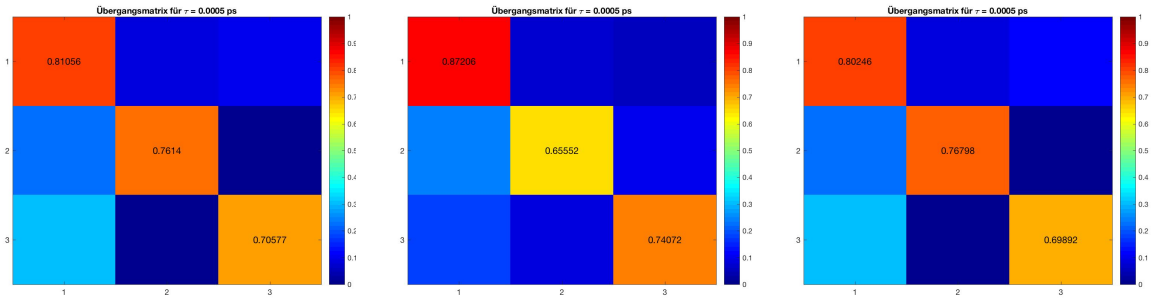


Abbildung 6.0.35: Schematische Darstellung der Übergangsmatrix nach Clustering in drei metastabile Mengen bei Faltung der Torsions-Potentialfunktion zum Parameter $\lambda = 0,2$ (links), $\lambda = 0,3$ (mittig) und $\lambda = 0,4$ (rechts).

Zusammenfassend ergibt sich, dass unter Verwendung des speziellen Torsions-Potentials die von uns eingesetzte Faltung der Potentialfunktion ein verändertes Fluktuationsverhalten der projizierten Trajektorie und eine Abnahme der Mulitmodalität der projizierten Verteilung bewirkt. Dabei zeigen sich keine veränderten Eigenwerten des projizierten Transferoperators und keine deutlich veränderten Metastabilitäten.

Literaturverzeichnis

[1] J. Quer, M.Weber. (2016). *Estimating exit rate for rare event dynamical systems by extrapolation.* ZIB Report 15-54.

[2] T. Lelièvre. (2011). *Two mathematical tools to analyze metastable stochastic processes.* Springer, 224(12): 791-810.

[3] B. Leimkuhler, C. Matthews. (2015). *Molecular Dynamics. With Deterministic and Stochastic Numerical Methods.* Springer International Publishing Switzerland.

[4] T. Lelièvre. (2015). *Accelerated dynamics: Mathematical foundations and algorithmic improvements.* Eur. Phys. J. Special Topics, 224(12): 2429-2444.

[5] T. Lelièvre, M. Rousset, G. Stoltz. (2010). *Free Energy Computations. A Mathematical Perspective.* Imperial College Press.

[6] R. V. Pappu, R. K. Hart, J. W. Ponder. (1998). Analysis and Application of Potential Energy Smoothing and Search Methods for Global Optimization. J. Phys. Chem. B, 102(48): 9725-9742.

[7] T. Schlick. (2010). *Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide.* Springer-Verlag New York.

[8] E. Cancès, F. Legoll, G. Stoltz. (2007). *Theoretical and numerical comparison of sampling methods for molecular dynamics.* Math. Model. Numer. Anal. 41(2): 351-390.

[9] J.-P. Ryckaert, A. Bellemans. (1978). *Molecular Dynamics of Liquid Alkanes.* Faraday Discussions of the Chemical Society, 66.

[10] J. J. Moré, Z. Wu. (1997*). Global continuation for distance geometry problems.* SIAM Journal on Optimization, 7(3): 814-836.

[11] C. Schütte, M. Sarich. (2013). *Metastability and Markov State Models in Molecular Dynamics.* American Mathematical Society.

[12] L. Piela, J. Kostrowicki, H. Scheraga. (1989). *On the multiple-minima problem in the conformational analysis of molecules: deformation of the potential energy hypersurface by the diffusion equation method.* Journal Physical Chemistry, 93: 3339-3346.

[13] J. Kostrowicki, L. Piela. (1991). *Diffusion equation method of global minimization: Performance for standard test functions.* Journal of Optimization Theory and Applications, 69(2): 269-284.

[14] M. Weber. (1999). *Die Gausstransformation als Homotopiemethode zur globalen Optimierung von Molekülpotentialfunktionen.* Diplomarbeit, Westfälische Wilhelms-Universität Münster.

[15] B. Brooks, R. Bruccoleri, B. Olafson, D. States, S. Swaimnathan, M. Karplus. (1983). *CHARMM: A Program for Macromolecular Energy, Minimization, and Dynamics Calculations.* J. Comp. Chem. 4, 187-217.

[16] C. Schütte, W. Huisinga. (2000). *On Conformational Dynamics induced by Langevin Processes.* In: B. Fiedler, K. Gröger, J. Sprekels, editors, EQUAD-IFF 99 - International Conference on Differential Equations, World Scientific, 2: 1247-1262.

[17] W. Huisinga. (2003). *Metatsability of Markovian systems. A transfer operator based approach in application to molecular dynamics.* Dissertation, Freie Universität Berlin.

[18] P. Deuflhard, M. Weber. (2005). *Robust Perron Cluster Analysis in Conformation Dynamics.* Lin. Alg. App. 398c, Special issue on matrices and mathematical biology, 161-184.

[19] F. Haack, K. Fackeldey, S. Röblitz, O. Scharkoi, M. Weber, B. Schmidt. (2013). Adaptive spectral clustering with application to tripeptide conformation analysis. J. Chem. Phys., 139(194110).

[20] F. Haack, S. Röblitz, B. Schmidt, M. Weber. (2012). *TrajLab. MATLAB based programs for trajectory simulations of molecules.* https://sourceforge.net/projects/trajlab/

[21] E. Nelson. (1967). *Dynamical Theories of Brownian Motion.* Mathematical Notes. Princeton Uni. Press.

[22] W. Huisinga, B. Schmidt. (2006). *Metastability and dominant eigenvalues of transfer operators.* New Algorithms for Macromolecular Simulation. Lecture Notes in Computational Science and Engineering. Springer, Berlin, 49: 167-182.

[23] F. Haack, S. Röblitz, O. Scharkoi, B. Schmidt, M. Weber. (2010). *Adaptive spectral clustering for conformation analysis.* ICNAAM 2010: International Conference of Numerical Analysis and Applied Mathematics. AIP Conf. Proc., 1281: 1585-1588.

[24] V. Spahn, G. Del Vecchio, D. Labuz, A. Rodriguez-Gaztelumendi, N. Massaly, J. Temp, V. Durmaz, P. Sabri, M. Reidelbach, H. Machelska, M. Weber, C. Stein.

(2017). *A nontoxic pain killer designed by modeling of pathological receptor conformations.* Science, 355(6328): 966-969.

[25] M.R. Sørensen and A.F. Voter. (2000). *Temperature-accelerated dynamics for simulation of infrequent events.* J. Chem. Phys., 112: 9599–9606.

[26] A. Laio, M. Parrinello. (2002). *Escaping free-energy minima.* PNAS, 20(10): 12562–12566.

[27] U.H. Hansmann. (1997). *Parallel tempering algorithm for conformational studies of biological molecules.* Chemical Physics Letters, (281): 140– 150.

[28] E. Darve, A. Porohille. (2001). *Calculating free energy using average forces.* Journal for Chemical Physics, 115: 9169–9183.

[29] N. Berglund. (2013). *Kramers' law: Validity, derivations and generalisations.* Markov Process. Related Fields, 19(3):469–490.

[30] B. Øksendal. (2014). *Stochastic Differential Equations: An Introduction with Applications.* Fifth Edition, Springer-Verlag Heidelberg New York.

[31] A. Nielsen. (2015). *Computation Schemes for Transfer Operators.* Dissertation, Freie Universität Berlin.

[32] C.Schütte, A. Nielsen, M. Weber. (2014). *Markov state models and molecular alchemy.* Molecular Physics, 113.1: 63-65.

[33] J.C. Mattingly, A.M. Stuart and D.J. Higham. (2002). *Ergodicity for SDEs and approximations: Locally Lipschitz vector fields and degenerate noise.* Stoch. Proc. Appl. 101:185–232.

[34] G. O. Roberts, R. L. Tweedie. (1996). *Exponential convergence of Langevin distributions and their approximations.* Bernoulli, 02(04): 341-363.

[35] N. Metropolis, A.W. Rosenbluth, M.N. Rosenbluth, A.H. Teller, E. Teller. (1953). *Equation of state calculations by fast computing machines.* J. Chem. Phys., 21: 1087–1092.

[36] N. Bou-Rabee. (2014). *Time Integrators for Molecular Dynamics.* Entropy 16(1): 138-162.

[37] M. Weber, K. Fackeldey. (2015). *G-PCCA: Spectral Clustering for Non-reversible Markov Chains.* ZIB-Report 15-35.