



جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة القادسية

كلية علوم الحاسوب و تكنولوجيا المعلومات

قسم الرياضيات الطبية

تطبيقات المعادلات التفاضلية في الطب

بحث تخرج

مقدم الى كلية علوم الحاسوب وتكنولوجيا المعلومات جامعة القادسية وهو جزء من متطلبات نيل درجة البكالوريوس في الرياضيات الطبية

من قبل الطالبين

علي حاتم شاكر & سجاد علاء حسين

اشراف

أ. د . نوري فرحان المياحي

٢٠١٦ ٢٠١٧

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَفْرَأَ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ﴿١﴾ خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ ﴿٢﴾ اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ﴿٣﴾ الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ﴿٤﴾ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ
أَلَمْ يَعْلَمْ ﴿٥﴾ كَلَّا إِنَّ الْإِنْسَانَ لَيْطَغَى ﴿٦﴾ أَنْ رَأَاهُ اسْتَغْنَى ﴿٧﴾ إِنَّ إِلَىٰ رَبِّكَ الرُّجْعَى ﴿٨﴾ أَرَأَيْتَ الَّذِي يَنْهَى ﴿٩﴾ عَبْدًا
أَنْ صَلَّى ﴿١٠﴾

صدق الله العلي العظيم

لاهداء :-

يهدي هذا العمل المتواضع إلى أبي الذي لم يبخل علي يوماً بشيء

إلى أمي التي زودتني بالحنان والمحبة

ولهم: أنتم وهبتموني الحياة والأمل والنشأة على شغف الاطلاع والمعرفة

إلى إخوتي وأسرتي جميعاً

ثم إلى كل من علمني حرفاً أصبح سنا برفقه يضيء الطريق أمامي

شكر وتقدير :-

هـما تقدمنا وفُتِحَت أماننا الطرق ووصلنا لكل ما نحلم به، علينا أن نتذكر من كانوا سبب
نجاحنا، من ساندنا وأمسك بيدنا للاستمرار، من وجودهم حفزنا وشجعنا، فمهما عبرنا لهم
الكلمات قليلة، لهذا أقدم لكم هنا أجمل عبارات الشكر والتقدير

ملخص :-

يتناول هذا البحث مجموعة متنوعة من مشاكل الحياة الحقيقية الصعبة المختارة من العلاج السريري السرطان، وتصميم الأدوية الصيدلانية. كل هذه المشاكل من مجالات تطبيق متنوعة وعما ما تتقاسم سمتين مشتركيتين: (أ) تم نمذجة من قبل المعادلات التفاضلية المختلفة - مضاهي الشكل، مكافئ، أو شرودينجر من نوع المعادلات التفاضلية الجزئية، المعادلات التفاضلية العادية يمكن عدها، أو أنظمة هاميلتون ، (ب) تحول حلها العددي إلى أن يكون حديا حقيقيا للرياضيات الحسابية.

المحتويات

١	مقدمة
٢	فصل الاول
٣	- المعادلات التفاضلية الجزئية في تخطيط علاج السرطان
٣	١.١ طريقة العناصر المنتهية متعددة المستويات
٧	٢.١ تخطيط العلاج السريري بواسطة المرضى الافتراضيين
١٤	فصل الثاني
١٥	معادلات هاملتون في تصميم الأدوية الصيدلانية
١٦	١.٢ الفوضى الحتمية في الديناميكيات الجزئية
٢٠	٢.٢ تحديد التوافقات القابلة للتبديل
٢٥	٣.٢ مختبر RNA الافتراضي
٣٠	مصادر

المقدمة :-

نعمل في بحثنا هذا مع مشاكل الحياة الحقيقية التي تخص العلا السريري للسرطان وتصميم الادوية الصيدلانية .
ل هذه المشاكل في مجالات تطبيق متنوعه (أ) النمذجة بواسطة المعادلات التفاضلية المختلفة ، بيضاوية الشكل ،
مكافئة ، او نوع شرودينجر من نوع المعادلات التفاضلية الجزئية ، المعادلات التفاضلية الاعتيادية ، او انظمة هاملتون
(ب) تحول حلها العددي إلى أن يكون تحديا حقيقيا للرياضيات الحسابية .
لك قبل الغوص في الحساب العقلي والمفاهيم الحسابية في التطبيق نحتاج الى النظر فيها بعناية . يجب على اي محل
قمي ان يكون على استعداد لاعادة تشكيل تماما للمشاكل القادمة من العلوم او الهندسة والموارد الحاسوبية (الوقت
حاسوبي ، التخزين ، الرسومات) ينبغي ان تكون كافية .

من الناحية الرياضية ، فان الحلول التي يجب ان تقارب تقريبا الابعاد النهائية للمساحات الوظيفية مثلا مساحات
بوليف في الفصل الاول ، ومساحات الدالة المرجحة كما في الفصل الثاني . النموذج الرياضي في جميع انحاء الورقة
و بالفعل سبب الجمالية الرياضية ، أي مسحة منتهية الابعاد لا ينبغي ان تمثل بمساحة ابعاد واحدة فقط (مع بعد كبير
بما) . لعلم الرياضيات ليس من المستغرب حقاً تجربة ان الجماليات الرياضية تذهب مباشرة مع الكفاءة الحسابية .
بعبارة اخرى فان اراحة النموذج اعلاه سوف تؤدي الى خوارزميات فعالة تعمل فعلا في مشاكل الحياة الحقيقية الصعبة
مساحات الوظائف تصف بعض التكرار في البيانات يمكن استغلالها في عملية الحل العددي .
ن أجل القيام بذلك، التكيف من الخوارزميات هي واحدة من مبادئ البناء الرائدة. عادة، حيثما تحققت القدرة على التكيف
جاء، تظهر الخوارزميات ذات التعقيد الحسابي على مقربة من التعقيد للمشكلة - وهي ميزة ذات أهمية قصوى وخاصة
في المشاكل الصعبة للعلوم والتكنولوجيا أو الطب.

ير أنه في البيئات الصناعية التقليدية، لا تقبل الخوارزميات الرياضية الجديدة ذات الكفاءة التلقائية - حتى لو كانت تفوق
شكل كبير الأنظمة القديمة (إن لم تكن قديمة الطراز) ضمن أنظمة برمجيات تجارية راسخة منذ زمن طويل. وتحدث
لاستثناءات عندما يكون المحاكاة أو التحسين عامل المنافسة المهيمن. ونتيجة لهذه التجربة وضعت مجموعة المؤلف
كثير من الجهد في تصميم المختبرات الافتراضية. وتتيح هذه الأنظمة البرمجية المتكاملة المتخصصة التبديل السريع
المريح بين الرمز الرقمي وأدوات التصور التفاعلية (التي نطورها أيضا، ولكن لا تلمس هنا). في بعض الأحيان فقط
هذه المختبرات الافتراضية تفتح الباب لأفكار رياضية جديدة في المستشفيات أو المختبرات الصناعية.

الفصل الاول

١-المعادلات التفاضلية الجزئية في تخطيط علاج السرطان

قسم يتناول نماذج المعادلة التفاضلية الجزئية (PDE) الناشئة في الطب (مثلا: ارتفاع حرارة علاج السرطان) ، ارتفاع وتيرة الهندسة الكهربائية (على سبيل المثال: امتصاص موجات الراديو) في هذا النوع من التطبيق الهندسة ثلاثية الأبعاد - تقول ، المرضى من البشر -محفز اختيار طريقة العناصر المنتهية (FEM) رباعية السطوح . لإعدادات السريرية تتطلب حلول حسابية قوية لدقة وصف المشاكل في أعلى سرعة ممكنة . الثقة تلعب دور مهيمن في طب ، مطلوب سرعة العددية للسماح لمحاكاة سريعة من سيناريوهات مختلفة لمختلف المرضى. وبعبارة أخرى: وضع يتطلب ويستحق بناء خوارزميات فعالة للغاية على حد سواء، برامج عددية، وأدوات التصوير.

١. طريقة العناصر المنتهية متعددة المستويات

يرض هذا القسم يركز على المعادلات التفاضلية الجزئية البيضاوية مكافئة الشكل و معادلات ماكسويل . من الناحية رياضية، الحلول الثابتة من هذه المعادلات التفاضلية الجزئية تعيش في بعض مساحة سوبوليف مثل H^0 أو H_{curl} اعتمادا على شروط الحدود المقررة ، في حين أن وقت اعتماد الحلول يعيش في بعض حجم هذه المساحات. وبالنظر إلى نموذج المذكور أعلاه الخوض في التفاصيل الفنية لمشاكل الحياة الحقيقية التي ستقدم أدناه، خارطة طريق لعدة مفاهيم حسابية تقدمية وستعطى العديد من المفاهيم الحسابية المتقدمة الأولى التي تبين أن تكون مهمة ليس فقط للتطبيقات محددة.

تعقيد multigrid الأمثل. وقد دعت وسائل MG الكلاسيكية لأول مرة للحساب الفعلي في ال ٧٠ من قبل (أ. برانندت Hackbusch) وقد مهد المؤلف الأخير في مسار النجاح لأساليب MG قبل أن تثبت أولا الحسابية الأمثل لتقدير تعقيد $O(N)$ لما يسمى دورة W ، حيث كان من المفهوم N أن يكون عدد العقد في شبكة الفضاء الموحدة . وقد لوحظ نفس ميزة الجذابة في التطبيقات المناسبة لـ V-دورة وثبت في وقت لاحق من قبل Braess و Hackbusch تحت انتظام لافتراضات والشبكات الموحدة . وكان التطور اللاحق يتميز في تمديد التوالي من أساليب MG من مشاكل بيضاوية شكل لفئات أكبر وأكبر مشكلة.

تقنيات التكيف متعددة المستويات . في عدد لا بأس به من المشاكل ذات الصلة صناعيا الى حد ما تحدث ظواهر محلية من أساليب MG الكلاسيكية على الشكل الموحد للشبكات لا يمكن اعتباره بالشكل الأمثل . لهذا السبب ، طرق multigrid على شبكات التكيف وضعت في وقت مبكر جدا، ربما لأول مرة من قبل البنك . في الكود PLTMG متاحة في سياق المشاكل الناجمة عن جهاز نمذجة أشباه الموصلات حيث تنشأ طبقات الحدود المحلية حادة بشكل طبيعي. في وقت لاحق على تطبيقات تكيف MG هي مدونة الأسرة شركة Kaskade من قبل مجموعة من البلاغ و UG مدونة الأسرة من قبل Wittum وباستيان ، وزملاء العمل . UG على وجه الخصوص تولي اهتماما دقيقا لقضايا الموازنة . الدليل على أمثل تقدير حسابي تعقيد $O(N_{ad})$ ، حيث من المفهوم N_{ad} الآن أن تكون عدد التكيف في كثير من الأحيان بل بكثير من العقد ، تبين أن يحتاج تقنيات مضادة أكثر تطورا . للدورة V-المعروفة ، هذه المهمة الصعبة تتم بواسطة رامبل Pasciak وانغ. وجاءت أدواته النظرية أنيقة بدلا من تفسير أساليب MG طرق شوارتز المضاعفة كما المجردة أي ما يعادل مجردة طرق غاوس-زايدل) على أساس تقسيم متعددة المستويات الكامنة في وظيفة الفضاء .

واعد الهرمية طريقة العناصر المحدودة. مستقلة عن طريقة MG الكلاسيكية وهو أسلوب متعدد المستويات رواية تقوم على مترافقة التدرج مع اقتراح بعض الأسس الهرمية (HB) شروط مسبقة في منتصف الثمانينيات للمعادلات التفاضلية جزئية ببيضاوية الشكل من قبل Yserentan . من نقطة الصفر، وهذا نوع جديد من الخوارزمية اتضح أن تكون قادرة على المنافسة مع MG الكلاسيكية من حيث السرعة الحسابية . وقد تم تصميم نسخة التكيف 2D من الطريقة الجديدة تنفيذها في وقت متأخر من الثمانينات Deuffhard ، Leinen ، و Yserentant في كود شركة Kaskade . وعلاوة على ذلك تحقيق الأول ، نسخة أكثر نضجا . وقد عملت 3D بها بورنيمان ، اردمان ، و Kornhuber . في النسخة الحالية من شركة Kaskade يحتوي الأصلي HB-preconditioner ل 2D وأكثر حداثة BPX-preconditioner مقرر ان شو ل 3D .

مضافة مقابل طرق multigrid المضاعف . بعد ورقة النظري ، الآن تفسير أساليب نوع أساس الهرمية وسائل سوارتز مضافة المجردة (أي ما يعادل مجردة طرق جاكوبي) أيضا تقوم على تحليل متعددة المستويات في وظيفة فضاء قبل البناء وتوفر وسائل مضافة سوارتز بعض شروط مسبقة . في هذا التفسير ، الذي يفضل المؤلف أن تعتمد طرق multigrid الكلاسيكية ثم طرق MG المضاعف، في حين أن وسائل HB أو BPX طرق CG تدعى وسائل MG المضافة . على وجه الخصوص، الشروط المسبقة BPX و دورة-V ليست سوى المضافة ونظرائهم المضاعف . من نظرية التحليل ، قد تتطلب أساليب MG المضاعف التي أقل تكرار ، مع ذلك ، لا تعني ضرورة وقتا أقل حوسبة انظر على سبيل المثال يحلون ماكسويل MG في القسم ١.٢ أدناه، الجدول ١.١) . وعلاوة على ذلك، إذا مضافة MG طوي فقط تكرار واحد على أرقى شبكة ، ثم طرق MG المضاعف لا يمكن تكسب الكثير. في مشاكل ببيضاوية الشكل صفت في وقت لاحق ، والجزء الأكبر من وقت الحوسبة هو على أي حال قضى في تقييم عناصر تصلب مصفوفة و عناصر اليمين الجانب . تلخيص ، ينبغي تفضيل طرق مسألة ما إذا كان المضافة أو المضاعف MG ، ويبدو أنه أقل أهمية من الآخر - انظر أدناه . لتوجيه القارئ: UG هو المضاعف بدقة ، PLTMG هو سائد المضاعف مع بعض خيارات المضافة ، شركة Kaskade هي مضافة مهيمنة مع بعض رموز المضاعف على سبيل المثال لمشاكل القيمة ذاتية ومعادلات ماكسويل التوافقي . منصة البرمجيات المشتركة للUG وشركة Kaskade في الإعداد .

طرق multigrid Cascadic . ويمكن فهم هذه الأساليب MG الأخيرة وبعض التقاء المضافة وطرق MG المضاعف من عند نقطة مضافة للعرض، وتتميز multigrid cascadic (فريق إدارة التغيير) طرق من أبسط preconditioner مكنة: إما لا أو مجرد preconditioner قطري هو تطبيقها ، كسمة مميزة، وزار مستويات خشونة في كثير من الأحيان مستويات أدق - لتكون بمثابة شروط مسبقة بدائل . من الجانب المضاعف، قد يكون مفهوما أساليب إدارة التغيير وسائل MG مع زيادة عدد تمهيد التكرار على مستويات خشونة، ولكن من دون أي تصحيحات شبكة الخشنة . مثل سوارزمية الأولى من هذا النوع ، وطريقة cascadic المترافقة التدرج (CCG) كان المقترحة من قبل المؤلف . الطبقة CM العامة مع smoothers ماوراء التعسفية قد قدم الفريق الاستشاري من قبل بورنيمان و Deuffhard . في رقتهم حللوا فريق إدارة التغيير من حيث التقارب والتعقيد الحسابي في جو التكيف - على أساس أول نتائج التقارب أكثر شيوعا بكثير بسبب Shaidurov . هذه الأساليب CMG يحمل خصائص التقارب جيدة فقط في H1 ، ولكن ليس في L2 على عكس المضافة (مع شروط مسبقة المناسب) أو طرق MG المضاعف. لذلك، على الرغم من كونها أسهل بالتأكيد تنفيذ بين جميع طرق MG ، وأساليب إدارة التغيير - أصغر أعضاء أسرة MG - لا تزال في طور النضج. فقط لتجنب

ملط المصطلحات التالية: إدارة التغيير يختلف عن رمز شركة Kaskade ، الذي يدرك في الغالب أساليب مضافة MG

مقدرات خطأ المحلية . أي تنفيذ فعال لأساليب تكيف MG (المضافات، المضاعف، cascadic) يجب أن تقوم على مقدرات خطأ المحلية الرخيصة أو على الأقل مؤشرات الخطأ المحلية . في أفضل الأحوال ، وتستمد هذه النظرية من تدريبات خطأ على بعد البعدية. سوف تكون هذه التقديرات الوحيد المحلية ، إذا المحلية (الجهة اليمنى) لا تزال لاضطرابات محلية في مشكلة معينة - أي إذا كان وظيفة الخضر لمشكلة PDE يسلك السلوك المحلي. نتيجة من هذه رؤية الابتدائية ، وأساليب التكيف MG تكون قابلة للتطبيق أساسا للخطية أو أهليجية غير الخطية أو مشاكل بيضاوية شكل . أما بالنسبة للتقييم مقارن من مختلف المقدرات خطأ المحلية المتاحة ، وهناك ورقة جميلة من قبل بورنيان ، ردمان ، و Kornhuber أن يعطي نظرية موحدة إطار عمل لأكثر من 2D شعبية والمقدرات خطأ 3D . توجيه:يستخدم PLTMG المثلث الموجهة مقدر من البنك وايزر ، شركة Kaskade حافة موجهة مقدر من Yserentant ، Leinen ، Deufflhar ، و UG مقدر من Babuska وميلر .

كيف شبكة الصقل. ضمن أساليب تكيف simplicial ML شبكات تلعب دورا مهيما، لأنها تتصرف بشكل جيد في عمليات الصقل المحلية . في اتصال مع أي مقدر الخطأ المحدد، طريقة الاستقراء المحلي يمكن تطبيقها Babuska Rheinboldt لتحديد بعض قيمة العتبة ، أعلاه والتي وضعت عنصر هندسي (رباعي الوجوه، مثلث، حافة) المحلية تنقيح . تم القيام بهذه العلامات مرة واحدة ، تحتاج استراتيجيات مصممة تصميميا جيدا لتكون تطبيق لإنتاج شبكة FE ماملة على مستوى الصقل المقبل . فن الصقل تم تأسيسه تماما في 2D (انظر "الحمراء" والتحسينات "الخضراء" بسبب بنك وآخرون . أو "الأزرق" صقل بسبب Kornhuber و Roitzsch .) في 3D لا يزال هناك عمل اليسار إلى أن يتم ذلك ، على الرغم من الاستراتيجيات الناجحة بسبب Rivara ، أونج ، أو بك قد حول لفترة .

مرك متعددة المستويات لمشاكل بيضاوية الشكل غير الخطية. للبيضاوية الشكل غير الخطية مشاكل هناك خطين أساسيين من طرق MG : (1) طريقة MG غير الخطية ، أحيانا تسمى المخطط التقريبي الكامل (FAS) ، حيث المخلفات غير الخطية يتم تقييمها ضمن دورات MG ، (2) طريقة نيوتن MG ، حيث يتم تقييم المخلفات الخطية ضمن طريقة MG من أجل حل النظم الخطية لتصحيحات نيوتن . في Deufflhar وايزر اقترح صيغة التكيف للنهج MG الثاني على أساس أفيني مقارن التوصيف من استقامة عبر حالة تamar خاصة

$$\|F'(x)^{-1/2}(F'(y) - F'(x))(y - x)\| \leq \omega \|F'(x)^{1/2}(y - x)\|. \quad (1.1)$$

إذا النوع من الشرط يدخل بعض قريب ثابتة نتائج التقارب لكلتا طريقتي نيوتن غير دقيق المحلية والعالمية في ساحات الوظيفة . الكود المرتبطة نيوتن - KASKADE يدرك التوازن الأمثل المدعومة من الناحية النظرية بين تكرارات نيوتن الخارجية مع إمكانية تخميد الصدمات ، تفريد متعددة المستويات ، و الشروط المسبقة الداخلية التكرار CC . ويتمثل أدائها في القسم ١.٢ أدناه.

طريقة الخطوط للمعادلات التفاضلية الجزئية المكافئة . وقت اعتماد المعادلات التفاضلية الجزئية ، لا تزال الأكثر نهج شعبية طريقة ما يسمى الخطوط (MOL) ، الذي يدرك للفضاء الأول / ثم وقت التفريد . بعد تفريد الفضاء عادة تنشأ نظام هيكل الكتلة الكبيرة من المعادلات التفاضلية العادية (ODEs) ، ثم حلها عن طريق تكامل أي معادلة تفاضلية عتيادية : في أبسط حالة (ولكن في كثير من الأحيان غير فعالة) قبل يولر الضمني أو الإصدارات السابقة مع خطوة زمنية ثابتة ، في إصدارات متقدمة من قبل بعض التعليمات البرمجية الضمنية متعددة الخطوات (مثل DASSL) ، وبعض كود الضمني كود رونج كوتا (مثل RADAU5) أو بعض رموز الاستقرار الضمني الخطي (مثل LIMEX) مع كيف السيطرة على خطوة زمنية وربما النظام وقت التفريد . ومع ذلك ، إذا هدف واحد على تكييف شبكات الفضاء غير وحدة في 2D أو 3D حيوي مع وسائل MG لأن تطبيق ، والذي هو حالة نموذجية في المعادلات التفاضلية الجزئية مكافئة ، ثم نهج MOL سوف يؤدي إلى بعض الكتلة.

طريقة روث للتكيف للمعادلات التفاضلية الجزئية المكافئة الخطية . ابتداء من ٩١ ، بورنيمان اقترح على التخلي عن (MOL) للمعادلات التفاضلية الجزئية المكافئة ، واستخدام ما يسمى طريقة روث بدلا من ذلك ، الذي يدرك لأول مرة / ثم تفريد الفضاء . أولى أوراقا تعاملت مع مشاكل قيمة الحدود الأولية للمعادلات التفاضلية الجزئية المكافئة العددية خطية مثل

$$u_t = -\Delta u + f(x), u(x, 0) = \varphi(x), u(x, t) |_{\partial\Omega} = \psi(t), t \geq 0, x \in \Omega \subset \mathbb{R}^d. \quad (1.2)$$

على إدراج شروط الحدود إلى الخطية ببيضاوية الشكل مشغل A وتعرف وظيفة U بحكم مشكلة كوشي المجردة

$$U'(t) = AU + F, U(0) = U_0. \quad (1.3)$$

احظ أن U يمثل دالة المكانية في بعض حجم مساحات هيلبرت $H^\alpha(\Omega)$. ما سبق مجردة المعادلة التفاضلية العادية (ODE) قد تكون الآن discretized رسمية خطوة وقت τ بعض مخطط التكامل قاسية . للبساطة ، علينا أن نختار طريقة أويلر الضمنية ، التي تولد معادلة من نوع

$$(I - \tau A)\Delta U = \tau F. \quad (1.4)$$

تمثل هذه المعادلة بعض مشاكل قيمة حدود ببيضاوية الشكل (التي تعتمد على τ) ، والتي يمكن حلها عن طريق أي وسيلة متعددة المستويات على التكيف . وعلاوة على ذلك ، أدخلت تكنولوجيا ODE المتاحة المتقدمة ، ولكن الآن في وظيفة الفضاء - وهو ما يعني أن تتحقق أي أجهزة التحكم في الأخطاء المعروفة ODEs الأبعاد المحدودة عبر تقريبية مكانية باستخدام تكيف MLFEM . يلخص ، وهو كبير الاستفادة من هذا عكس ترتيب التفريد تبين أن هذه الديناميكية ساليب تكييف شبكة الفضاء وتكيف MG داخل كل طبقة زمنية ، من حيث المبدأ ، سهل التطبيق . وعلاوة على ذلك ، إن هذا النهج يعكس طيف الأصل الأساسي للهيكل النظري .

طريقة روث للتكيف للمعادلات التفاضلية الجزئية المكافئة غير الخطية . والخوارزمية أعلاه يمكن تمديد نهجها إلى حالة مكافئة غير الخطية . ومباشرة بدلا يتم الحصول على تمديد على أساس بعض نظرية صلابة مجردة قدمها المؤلف . في هذه الورقة وقت صلابة التفريد للمعادلة التفاضلية الاعتيادية غير الخطية مشكلة القيمة الابتدائية ، تقول

$$U' - AU = F(U) - AU, U(0) = U_0 \quad (1.6)$$

ثم تفسيره على أنه تكرار نيوتن مبسطة لمشكلة التطور في وظيفة الفضاء . تكرار نيوتن هذا ، في المقابل ، قد يكون فهو ما رسميا باعتباره بيكارد التكرار لإعادة كتابة ODE قليلا

$$U' - AU = F(U) - AU, U(0) = U_0 \quad (1.6)$$

بيث $A \approx F'(U_0)$ في البعد المحدود A وهو مجرد مصفوفة جاكوبي تقريبي (n,n) -matrix من الجهة اليمنى . من هذه الرؤية النظرية خطيا تظهر أساليب التكامل شديدة الضمنية بطبيعة الحال - على عكس قاسية غير الخطية مخططات تريد مثل BDF أو أساليب RK الضمنية . المفهوم مباشرة يحمل أكثر من بعد لانهائي عند المعادلات (١.٥) و (١.٦) أي أي مشكلة كوشي مجردة . على تطبيق ، والبساطة ، وتفريد يولر الضمني خطيا إلى (١.٥) ، وصلنا إلى بعض أشكال قيمة الحدود الخطية من نوع

$$(I - \tau A)\Delta U = \tau(F(U) - AU) . \quad (1.7)$$

بعد هذا الخط ، لانج وضعت رمز متعدد المستويات على تكيف كاردوس أن يدرك (جزء لا يتجزأ) لطريقة رونج روتا الضمنية خطيا من الترتيب المنخفض على كل مستوى تفريد . في شكله الحالي ، هذا الرمز الأخير من أسرة شركة Kaskad قابلة للتطبيق إلى النظام 3D الغير الخطي لمعادلات تفاعل - نشر مع الحمل الخفيف . وبصفة عامة ، لأن طريقة روث للتكيف غير متكيفة تماما في كل من الزمان والمكان ، وأنها قادرة على حل multiscales الطرفي في زمان والمكان في الظروف الصعبة مثل الاحتراق في الهندسة الكيميائية . المقارنة الأولى من نهج جديد مع نهج أكثر عالمية MOL (سواء على تكيف تطبيقات D1) يمكن العثور عليها في المسح . إن أسلوب روث تلعب دورا في القسم ١. ، القسم ٢ ، والقسم ٣ .

٢. تخطيط العلاج السريري بواسطة المرضى الافتراضيين

ما يسمى ارتفاع الحرارة الإقليمي هو اعد مؤخرا علاج السرطان بناء على التسخين الموضعي لأنسجة الورم بقيمة تتبته حول ٤٢ C°. وفي الوقت الحاضر يتم تطبيق هذا العلاج في تركيبة مع العلاج الكيميائي أو العلاج الإشعاعي . الفكرة هي أن الخلايا السرطانية الساخنة هي أكثر حساسية للانقراض إما عن طريق أشعة أو أدوية . لتلقي العلاج طبي، يتم وضع مريض السرطان إلى قضيب ، والذي يتكون أساسا من مجموعة من الترددات الراديوية الهوائية ٨٣ القديمة) أو ٢٤ (الجديدة) وبلعة المياه للسماح لمرور انعكاس منخفض لموجات الراديو في الجسم - انظر الشكل. ١.١. ائيات تبعث الأشعة على تردد عن ١٠٠ ميغاهيرتز المقابلة لطول الموجة في الماء حوالي ٣٠ سم ، والتي - جسديا - في أن موجة البصريات وظواهر التدخل بدلا من بصريات الأشعة يجب أن تكون على غرار . الحرارة داخل الجسم تنتج امتصاص موجات الراديو والتي وزعتها الدورة الدموية في الورم وكذلك في عاقل الأنسجة . من الناحية الرياضية ،

في غرار النظام بأكمله (المريض، بلعة المياه، قضيب، الهواء المحيط) وقت معادلات ماكسويل التوافقية في وسائل غير مناسبة وما يطلق عليه نقل الحرارة الحيوية (BHT) جزئية المعادلة التفاضلية الجزئية التي تصف توزيع الحرارة في جسم . وتتمثل المهمة في ضبط مجموعة من هوائيات الترددات الراديوية بشكل أمثل أن الحرارة سوف تركز في ورم يرض ، ولكن ليس في أي مكان آخر النقاط الساخنة في المشروع لتقديمها في هذا المجال .



مخطط ١.١ مريض حقيقي في المستشفى

ولقد تم التعاون دوليا مع أطباء الأورام الشهيرة في أحد مستشفيات برلين الكبيرة ، ورودولف-Virchow-كلينيكوم في Charit' من جامعة هومبولت . مهمتنا هي دعم تخطيط المريض من العلاجات الفردية المحددة . من أجل جعل أساليب في جميع فوائدها في البيئة السريرية ، يجب أن يتم الحصول على النتائج الحسابية في غضون ساعات (على الأكثر) على محطة عمل في المستشفى للموثوقية الطبية . وستعرض أية نتائج عديدة في شكل مرئي بحيث يمكن تسيرها مباشرة والتعامل معها بسهولة من قبل الطاقم الطبي . هذه المتطلبات جعل تطوير مجموعة من البرامج المتكاملة ضرورية التي يجمع بين كفاءة أدوات 3D التفاعل مع كل الخوارزميات الرسومية الرقمية والكمبيوترية . كشرط مسبق لحل المعادلات التفاضلية الجزئية ، وليس التفصيل الظاهري يحتاج المريض إلى أن تركز على مدخلات التصوير طبي (في الوقت الحاضر المحسوب tomograms) .

نظام كما هو عليه الآن بالفعل قادر على أن يقرر حول مسألة ما إذا كان يمكن أن يتوقع أن يتعامل بنجاح من قبل مريض معين ارتفاع الحرارة باستخدام قضيب معين.

حاكاة الحقل الكهربائي . نحن نمذج الهوائيات من قبل التردد (الزاوي) ثابت ω والأنسجة البشرية بحيث يحمل قانون أم. ليكن المجال الكهربائي لديها تمثيل شكل إعادة $\text{Re } E(x) e^{i\omega t}$ مع اتساع $E(x)$ معقدة اجتثاث غرمت على نطاق حسابية $\Omega \subset \mathbb{R}^3$. ثم في المرة التوافقي ماكسويل معادلات من حيث مجال E الكهربائي والمجال المغناطيسي H قراءة

$$\text{curl } H = i\omega \epsilon E , \quad \text{curl } E = -i\omega \mu H , \quad (1.8)$$

بيث μ هي نفاذية وتعرف $\epsilon = \epsilon' - i\sigma / \omega$ عبر عازلة عام

بت ϵ' و σ الموصلية. يتم الجمع بين المعادلات اثنين في (١.٨) مع المعادلة المزدوجة حلقة معروفة

$$\text{curl} \left(\frac{1}{\mu} \text{curl} E \right) - \omega^2 \epsilon E = 0, \quad (1.9)$$

تي ستكون أساسا لنموذج FE احق. وظيفة مناسبة مساحة للمشغل التفاضلية في (١.٩) وشروط الحدود ديريتشليت على Γ_D الحدود هو

$$H_{\text{curl}} := \{w \in (L^2(\Omega))^3; \text{curl } w \in (L^2(\Omega))^3, w_t = E_t^0 \text{ on } \Gamma_D\}.$$

ستخدم. لشروط الحدود متجانسة وزن $H_{\text{curl}}:0$ وظيفة الفضاء .

عن الآن على استعداد لإعطاء الصياغة التغيرية ل E الحقل المطلوب في شكل: تحديد $E \in H_{\text{curl}}$ ان هذه لجميع $w \in H_{\text{curl}}$

$$\int_{\Omega} \left\{ \frac{1}{\mu} \text{curl} E \text{curl} w - \omega^2 \epsilon E w \right\} d\Omega - \int_{\Gamma_{\text{ext}}} \beta (n \times E) (n \times w) d\Gamma = 0. \quad (1.10)$$

نا التكامل الثاني يصف المساهمة في الحدود الخارجة Γ_{ext} . شكل المترابط اعلاه هو قسري لغير التلاشي σ ، يعني المشكلة لها حل فريد من نوعه . لاحظ ان الجزء السلبي للكمية المتكاملة يلعب دورا مهما خاصا في التردد العالي ω في الجزء الايجابي شبه المؤكد ، المساحة الفارغة الوافرة لمشغل curl غير مرغوب فيه الى حد ما ، حيث جميع طرق التكرار القياسية (بما في ذلك MG) معروفة للحفاظ على مكونات المساحة الفارغة . هذا يؤدي الى ابطاء التقارب مكونات المساحة الفارغة هذه تظهر مرة واحدة .

في تفريد FE من (١.١٠) نحن نوظف NEDELEC مطابقة curl عناصر منتهية من أدنى أمر على التثليث رباعي سطوح . وهذه العناصر هي سهلة الصقل ، الذي هو شرط ضروري لأي تكيف FEM . أنها خالية من الاختلاف وراث استمرارية مكونات الحقل الكهربائية عرضية من المعادلات الفيزيائية المادية بحيث الحلول المنفصلة الزائفة الغير مرغوب فيها يتم منعها . علاوة على ذلك ، كما أشار مؤخرًا Hiptmair ، فإنها تسمح هيلمهولتز منفصلة التحلل ، التي تحولت إلى أن تكون حاسمة لبناء تكيف طريقة multigrid مع ما يسمى التنعيم الهجين .

Ref. Depth	Nodes	#Iter			CPU [min]		
		Std	M-Hyb	A-Hyb	Std	M-Hyb	A-Hyb
0	128 365	4250	354	413	150	24	20
1	373 084	4832	265	277	800	76	60
2	1 085 269	> 10000	186	194	> 2000	215	160

جدول ١.١ حل متعدد المستويات: تجانس القياسية (الأمراض المنقولة جنسيا)، والتجانس الهجين المضاعف (MHyb) تمهيد الهجين المضافة (A-Hyb) .

ما حدث في إصدارات MG الهجين يحمل تعقيد multigrid الأمثل: عدد التكرارات لا يزيد مع زيادة مستويات صقل. وهذا لم يكن للحال بالنسبة لإصدارات معيار السابق (STD) . لاحظ أنه في هذه الحالة مضافة المقارنة مع نسخة المضاعفة تبين أن تتطلب أكثر قليلا التكرار ولكن وقت حوسبة أقل قليلا .

نقل نموذج الحرارة. لدينا النموذج الحالي لتبديد الحرارة في جسم الإنسان ، يفترض التدفق المحتمل للدم داخل الأنسجة مختلفة بما في ذلك الورم . وهذا يؤدي إلى ما يسمى نقل الحرارة الحيوية المعادلة (BHT)

$$\rho_t c_t \frac{\partial T}{\partial t} = \text{div}(k \text{ grad } T) - W \rho_b \rho_t c_b (T - T_a) + Q \quad Q = \frac{\sigma}{2} |E|^2 . \quad (1.11)$$

لنا ρ_t ، ρ_b يدل على كثافة الأنسجة والدم ، والتصوير المقطعي، c_t, c_b الحرارة النوعية للأنسجة والدم ، T ، T_a درجة حرارة الأنسجة والدم الشرياني ، K الحرارية التوصيلة من الأنسجة ، W نضح الدم ، Q ترسب السلطة داخل الأنسجة σ الموصلية الكهربائية . الآثار الحرارية للأوعية الدموية القوية مستبعد في هذا النموذج المبسط - ولكنها ستدرج في رحلة لاحقة من المشروع . بالنسبة لـ $W = W(x)$ ، PDE المكافئ تكون خطية . نحن نحلها عن طريق الاساليب متعددة المستويات للتكيف KASTIO كما نفذت داخل مربع أداة شركة Kaskade . وأكثر يأخذ النموذج الواقعي في الاعتبار أن تدفق الدم يعتمد على درجة حرارة الأنسجة: وقد أظهرت التجارب في أن تدفق الدم في الأنسجة الطبيعية ، على سبيل المثال، والجلد والعضلات، يزيد بشكل كبير عند تسخينه إلى $41-43^\circ\text{C}$ ، بينما في منطقة الورم تدفق الدم خفض مع درجة الحرارة . على هذا التجريبية الأساس ، اخترنا $(W = W(T))$ زيادة مفردة النغمة في العضلات الأنسجة الدهنية ، ولكن انخفاض مفردة النغمة في نسيج الورم . PDE الغير الخطية الناشئة تم حلها عن طريق رمز اردوس لحالة تعتمد وقت ومن قبل كود نيوتن-Kaskade في حالة ثابتة - سواء داخل حزمة شركة Kaskade .

نيل الشبكة الأولى. متعددة المستويات لـ FEM وصفه للتو يتطلب الشبكة الخشنة الاولى ، التي تجسد الميزات الهندسية الأساسية للمشكلة بما في ذلك توصيف فرعي للمواد المختلفة (العظام، والدهون، والعضلات، ...) . وينبغي أن يكون عدد الإجمالي للعناصر كبيرا لبيان المشكلة بشكل صحيح ، ولكن صغيرة قدر الإمكان من أجل الحد من تكاليف حسابية . نقطة البداية هي كومة من الصور طائرة CT (حوالي ٦٠ لكل مريض) التي تحتوي فقط معلومات الكثافة ، التي تحتاج أولا إلى أن تكون مجزأة وفقا للفسيولوجية وعلم الأورام . يتم ذلك عن طريق الطاقم الطبي . مهمة بعد ذلك بناء شبكات 3D من هذا النوع من المداخلات . وقد اتضح في سياق المشروع ، الذي كان علينا أن نطور تقنيات سريعة قوية خاصة لتوليد الشبكة . وتشمل هذه التقنيات: (أ) الاستخلاص من واجهات مقصورة من نتائج التقسيم من قبل تعميم الصحيح لخوارزمية مكعبات المسيرات لتصنيفات غير ثنائية : يتم الحصول على سرعة كبيرة المتابعة عبر

بحث عن طاولات ؛ (ب) خشونة السطوح مقصورة للسماح للشبكات الأولية مع عدد قليل ممكن من . (ج) شبكة الجيل باعي السطوح: كل حجرة شغل مع رباعي الأسطح الانطلاق من سطحه باستخدام دفع- 3D طريقة الأمامي . في وقت الحاضر، وعملية توليد الشبكة كلها يمكن القيام بها تلقائيا في غضون نحو ١٥ دقيقة من وقت وحدة المعالجة مركزية على محطة عمل UNIX . وشبكة الخشنة النموذجية يتكون نموذج المريض من ٤٠,٠٠٠ - ٦٠,٠٠٠ رباعي الأسطح و ٨,٠٠٠ - ١٠,٠٠٠ القمم .

خوارزمية التحسين . في تخطيط العلاج ، والمعلومات الهوائية لكل قناة $j=1,...,k$ (ما يعادل k أزواج من الهوائيات مترابطة) يجب أن يتم حسابها . نحن parametrize سعة Z_j المعقدة التي سعتها الحقيقية A_j ومراحلها θ_j وفقا ل $A_j = |Z_j| \exp(-i\theta_j)$. ثم المعلومات يجب أن تحدد بحيث يتم تحقيق الأهداف العلاجية التالية:

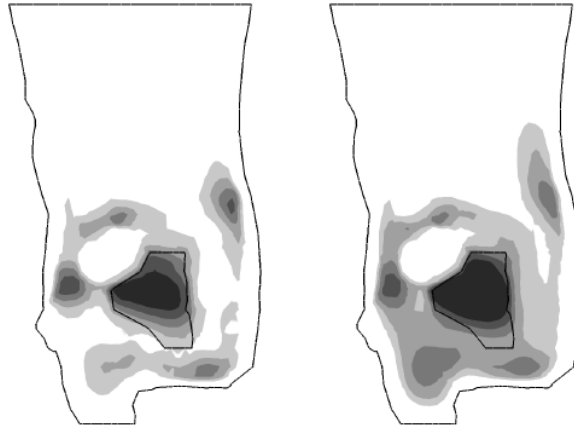
داخل الورم حافظت على مستوى درجة الحرارة العلاجية $T \approx 43^\circ\text{C}$ ،

لا يتم تسخين مناطق الأنسجة السليمة فوق $T_h \approx 42^\circ\text{C}$.

نسبة لمعظم المرضى على حد سواء متطلبات لا يمكن أن تتحقق في وقت واحد . في البحث للتوصل الى تسوية نتجنب ممر الأنسجة السليمة من قبل القيد الإضافي الآن درجة الحرارة في الأنسجة السليمة يجب أن لا يتجاوز حدود معينة التي تعتمد على نوع النسيج: 42°C للسيارة الأنسجة أكثر حساسية (مثل المثانة أو الأمعاء) و 44°C خلاف ذلك من هذه الأهداف وصلنا إلى وظيفة الموضوعية التالية

$$f(p) = \int_{\substack{x \in V_{\text{tumor}} \\ T(x,p) < T_t}} (T_t - T(x,p))^2 dx + \int_{\substack{x \notin V_{\text{tumor}} \\ T(x,p) > T_h}} (T(x,p) - T_h)^2 dx \quad (1.12)$$

في نموذج نقل الحرارة الخطي ، تراكب بسيط الحقل E الكهربائية في وسائط k يمكن استخدامها ، والتي $|E|^2 \sim Q$ يؤدي إلى K_2 أوضاع الأساسية لتكون المحسوبة مسبقا، بالإضافة إلى وضع واحدة أخرى لدرجة الحرارة القابلات قاعدية . إلى عن على نقل bioheat غير الخطية نموذج، اقمنا بعض تكرار النقطة الثابتة أن يتقاطع بمتوسط معدل كماش $\theta \approx 0.3$. هذه الخوارزمية يستغل حقيقة أن حلول ماكسويل هي أكثر تكلفة بكثير من حلول BHT .



مخطط ٢.١ توزيع درجة الحرارة الامثل : الخطية (اليسار) مقابل نموذج غير الخطية (اليمن).

خطوط سوداء: مخطط الجسم وكفاف الورم .

رمادي فاتح الى رمادي غامق : مناطق من ٣٩°C إلى ٤٣ درجة مئوية.

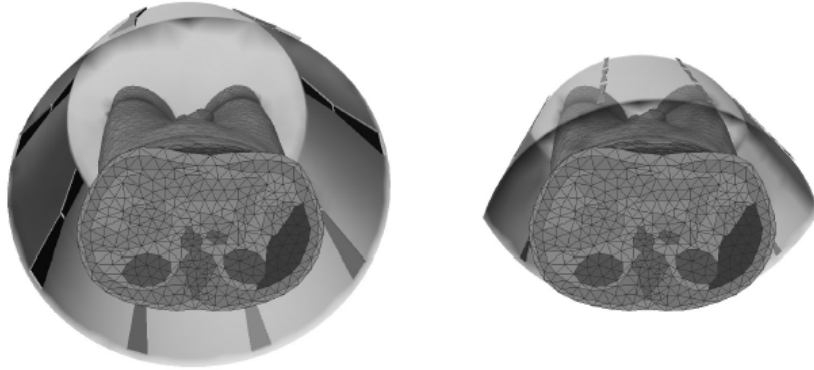
تكلفة الإجمالية الحسابية لحالة غير الخطية (مع التكرار n) يمكن أن يكون عد أن يكون

$$cost_{total} = k * cost_{Maxwell} + n * (cost_{nlBHT} + (k^2 + 1) * cost_{lBHT} + cost_{Opt}) \quad (1.13)$$

بيث التدوين هو بالتأكيد ذاتي الشرح . لاحظنا $n \approx 6$. وتبلغ التكلفة الإجمالية للحالة الخطية يتم الحصول عليها عن طريق إدراج $cost_{nlBHT} = 0$ و $n = 1$ أعلاه .

على المقارنة بين خطي مقابل نماذج نضح غير الخطية ، فروق ذات دلالة إحصائية اظهرت . كما يمكن أن يرى في ١ . ، نموذج غير الخطية يتوقع تدفئة الورم ، والتي من وجهة نظر العلاجية هو الأفضل قليلا . نموذج غير الخطية يؤثر أيضا اختيار المعلمات المثلى للقنوات k .

قضيب القديم مقابل الجديد. أدت لدينا حسابات في وقت سابق إلى تحسينات كبيرة على القضيب القديم (سيغما ٦٠ ، k = ٤ قنوات ، عبر دائرية القسم مع أكبر بلعة ماء) في شكل بعض القضيب الجديد (سيغما العين ، $k = ١٢$ قناة ، والعين على شكل المقطع العرضي مع بلعة المياه الصغيرة) ، انظر الشكل. ١.٣



مخطط ٣.١ مريض افتراضي في قضيب sigma-60 (اليسار) و sigma-Eye (اليمن) .

يمكن أن ينظر إلى تحسين العلاجية في الجدول ١.٢ ، تكثف المعلومات تم الحصول عليها من نتائج المحاكاة لثلاثة مرضى افتراضيين مع مختلف مواقع الورم . من أجل توضيح الأوزان النسبية الحسابية لأجزاء حسابية مختلفة، ونحن رثق بعض نتائج المقارنة لكل من القضيب القديم والجديد في الجدول ١.٣ لنموذج نقل الحرارة الخطي . أوقات حساب حقل لكل قناة من العمر سيغما ٦٠ لتكون ~ ٢٠ دقيقة بالمقارنة مع ~ ١٠ دقائق سيغما العين الجديد ، وهو التأثير يرجع

على أصغر حجم بلعة. كما هو متوقع ، وأوقات حساب درجة الحرارة تقريبا مقياس مع K^2 . (الجدول ٢.١ : تحسين علاجية الجديدة (سيغما العين) على مدى القديم (سيغما -٦٠) ارتفاع حرارة القضيب) .

Virtual patient	part of tumor volume heated to above 43°C	
	Sigma-60	Sigma-Eye
distal (supraanal) rectal carcinoma	17.5%	62.5
highly presacral rectal carcinoma	0.7%	18.4
cervical carcinoma at pelvic wall	24.8%	49.1

مختبر الافتراضي. كامل البيئة البرمجية المتكاملة HyperPlan تتكون الآن حوالي ٣٠٠.٠٠٠ خطوط للكود ، حيث خط حوالي ١٢٠.٠٠٠ خطوط لرمز العددية ، وأجزاء أخرى هي خوارزميات تجزئة ، وأساليب توليد الشبكة ، وأدوات تصور .

	Sigma-60 $k = 4$	Sigma-Eye $k = 12$
Segmentation	2 – 4 hours*	
Grid Generation	15 min**	
Field Calculations	80 min**	120 min**
Temperature Calculations	2 min**	20 min**
Optimization	6 sec**	1 min**
	* interactive ** CPU time (SUN UltraSparc)	

جدول ٣-١: أوقات الحساب لكل مريض.

الفصل الثاني

معادلات هاملتون في تصميم الأدوية الصيدلانية .

تصميم أدوية محددة للغاية على جهاز الكمبيوتر، ويسمى تصميم الأدوية المعقولة (على العكس من استهلاك الأدوية غير معقولة) ، هو حلم الكيمياء الحيوية وصناعة الأدوية مؤخرا إلى حد ما . عادة، والكثير من الاستدلالات تذهب مع هذه المشكلة التي نحن نتخطاها هنا . في أول وهلة رياضية ، في تصميم الأدوية يبدو إشراك التكامل العددي لمعادلات هاملتون التفاضلية أن يصف ديناميكيات النظام الجزيئي قيد النظر . هذه الفكرة التالية ، تناقض كثير من النطاقات زمنية تظهر: الظواهر المثيرة للاهتمام ، مثل طي البروتين أو نشاط موقع السفن ، تحدث على جزء أو ميلي ثانية واحدة ، في حين الحسابية الروتينية الحالية لا تغطي سوى فترات زمنية تصل إلى عدد قليل نانو ثانية (في أحسن الأحوال) . وقد حفزت هذه الفجوة الكثير من العمل في تخصصات المجال بما في ذلك التحليل العددي ، الفيزياء إحصائية ، الكيمياء الحيوية ، والأنظمة الديناميكية . تقارير القسم الحالية حول بعض الأخيرة والتي لا تزال مستمرة بالتعاون مع المؤلف وجماعته مع الشهير دوليا RNA الكيمياء الحيوية بما في ذلك شركات التكنولوجيا الحيوية في منطقة برلين لدينا مساهمة خاصة لتصميم الأدوية تبدأ من البصيرة المعروفة أن مسارات المقابلة هي الفوضى ، وهو ما يعني أن الاضطرابات صغيرة القيم الأولية من هذه المسارات تؤدي لانحرافات غير محدودة . من حيث التحليل العددي هذا يعني أن مشاكل القيمة الأولية لهاملتون (IVPs) غير مكيفة بعد فترات زمنية قصيرة . على أساس هذا بصيرة، اقترحنا مفهوم جديد لحساب الجوانب الأساسية لأنظمة هاملتون الديناميكية . الفكرة الأساسية المطروحة في قسم ٢.١ . في الأسفل لحساب التشكل الكيميائية مباشرة ومعدلات التغيرات المتعلقة بالتكوين ، تفسير التشكل الكيميائية مجموعات تقريبا ثابتة في الفضاء مرحلة (المواقف والعزم) من نظام الديناميكية المقابلة . في خطوة أولى، هذا يؤدي إلى مشاكل ذاتية لمجموعات القيمة الذاتية حول الجذر بيرون للما يسمى المشغل فروبينوس بيرون المرتبطة (العددية) تدفق نظام الديناميكي.

في الخطوة الثانية، في القسم ٢.٢ ، نحن نفسر التشكل الكيميائي ككائنات في موقف الفضاء في نظام هاملتون التحريكي علاوة على ذلك ، فإننا هجرنا نظم هاملتون الحتمية مع القيم الأولية نظرا لتسليم لمجموعات من القيم الأولية في إطار فيزياء الإحصائية . وأدى هذا إلى البناء الطبيعي لمشغل العشوائية ، التي يبدو أن نفس الاعلان المشترك على بعض فضاء المرجح L2 . تفريد من أن المشغل عن طريق الهجين معين طريقة مونت كارلو (HMC) تولد سلاسل ماركوف فكت ما يقرب من ذلك تحتاج إلى حسابها. كما اتضح، المتجهات الذاتية المرتبطة مع بيرون مجموعة من القيم الذاتية مشغل العشوائية تحتوي على المعلومات المطلوبة عن التشكل الكيميائية و تغيير أنماطها.

ثم عمل نهج لوصفها حاليا بالتعاون مع علماء الكيمياء الحيوية ان تصميم ادوية الحمض النووي الريبي في المختبرات كيميائية . هدفنا هو ان تكون بديلا للوقت المستهلك والتجارب مكلفة في المختبر RNA الكيميائية عن طريق المحاكاة موثوقة في مختبر الحمض النووي الريبي الظاهري . ويوضح الخطوات الأولى في هذا الاتجاه في القسم ٣.٢ في بعض معقد إلى حد ما ، ولكن جزيء RNA معتدل الحجم .

١.٢ الفوضى الحتمية في الديناميكيات الجزيئية

في الكتب الكلاسيكية على الحيوية الجزيئية (MD) ، وهو جزيء واحد بواسطة دالة هاملتون ، (معادلة رقم ١.٢) :

$$H(q, p) = \frac{1}{2} p^T M^{-1} p + V(q)$$

مع q المواقع الذرية 3D ، p و (معجم) العزم ، M وقطري المصفوفة الجماعية ، و V وظيفة محتملة الاختلاف .
وظيفة هاملتون هي تدعى الفاصلة ، كلما يتم فصل جزء p و جزء q من H على النحو الوارد أعلاه وظيفة هاميلتون معرفة على مساحة المرحلة $\Gamma \subset R^{6N}$ معادلات التحريض الكنسي للحركة ، معادلات هاملتون ، (معادلة رقم ٢.٢) :

$$\dot{q} = M^{-1}p, \quad \dot{p} = -\text{grad } V$$

تي تصف ديناميكية الجزيئ بطريقة حتمية ، لأعطاء المرحلة الاولى $x_0 = (q(0), p(0))$ الحل الرسمي فريدة من (٢.٢) عادة ما تكون مكتوبة كما $x(t) = (q(t), p(t)) = \Phi^t x_0$ من حيث تدفق Φ^t . التكامل العددي من (٢.٢) بأي طريقة من خطوة واحدة مع τ stepsize يؤدي إلى حل منفصلة (معادلة رقم ٣.٢) :

$$x_{k+1} = \Psi^\tau x_k \Rightarrow x_k = (\Psi^\tau)^k x_0,$$

ن حيث منفصلة التدفق Ψ_τ .

حالة من مشكلة القيمة الأولية. إعطاء الاضطراب الأولي δx_0 نحن مهتمون في النمو على طول التدفق

$$\delta x(t; x_0) = \Phi^t(x_0 + \delta x_0) - \Phi^t x_0 .$$

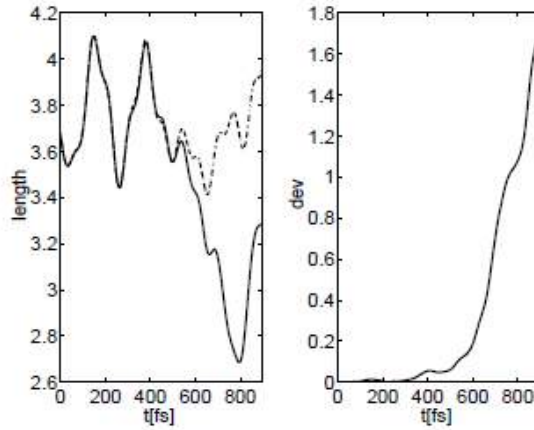
$k(t)$ عدد شرط من مشكلة القيمة الأول، يمكن تعريفها بأنها أسوأ حالة خطأ نشر عامل في أول تحليل أجل الاضطراب

$$|\delta x(t; x_0)| < \kappa(t) |\delta x_0| \quad \text{for all } x_0.$$

من الأهمية بمكان أن نضع في اعتبارنا أن $\kappa(t)$ هو كمية التي تميز المشكلة التحليلية المستقلة عن أي تفريد . ونتيجة نمو الخطي $\kappa(t) \sim t$ ينطبق على فئة فرعية من ما يسمى أنظمة هاملتون للتكامل مثل مشكلة كبلر الشعبية . في شاكل MD واقع الحياة ، ومع ذلك ، زيادات κ أضعافا مضاعفة . من أجل توضيح هذا السلوك، الشكل ٢.١ يبين نتائج لجزيء البيوتان البسيط . من أجل أن تكون قادرة على تجاهل أي تفريد آثار الخطأ، خطوات زمنية صغيرة غير عادي ($\tau = 0.005$) ضمن مخطط Verlet وقد تم اختياره. ويمكن الاطلاع على ١٠-٤ A اضطراب الأولي ضئيلة مادي .
سأ الحل الاسمي بعد فترة زمنية $T < 500 \text{ fsec}$ ، وهو كبير أقصر من الوقت تمتد من الفائدة المادية .

مرة واحدة تم تحديد مسارات طويلة المدى في MD كما مكيفة سوء الاشياء الرياضية الأشياء، وأنها ينبغي تجنبها في حساب الفعلي. على المدى القصير فقط ينبغي قبول مسارات كمدخل العددي لمزيد من التفسير العلمي. ويبدو أن هذا في ناقض مباشر مع التنبؤ ممكن من فترة طويلة السلوك على المدى الجزيئات الحيوية! كيف يمكننا التغلب على هذه صعوبة؟

حذير. هناك عدد لا بأس به من الأفلام الجميلة حول ديناميكيات من الجزيئات الحيوية التي تصور النتائج العددية مجرد مرضي على المدى الطويل المحاكاة - وبالتالي فهي ذات قيمة مشكوك فيها لتفسير الكيميائي



شكل ١.٢: محاكيتين ديناميكيتين لجزيء غاز البوتان مع ١٠-٤° A الانحراف الأولي.

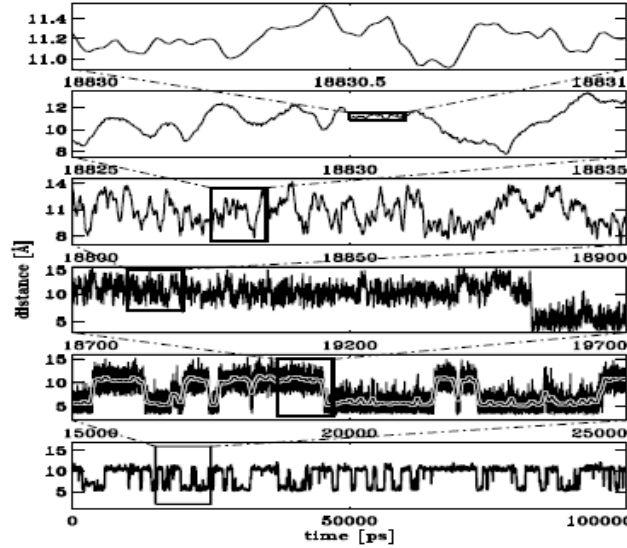
يسار: التطورات من إجمالي طول جزيء (في A°). الصحيح: ديناميكيات الانحراف (في A°).

يكل متعدد النطاقات. من أجل كسب المزيد من البصيرة ، ننتقل إلى ردها المثال بسبب Grubmuller و tavan . رضح الشكل رقم ٤.٢ ديناميكيات سلسلة البوليمر من ١٠٠ مجموعة من CH₂ . الخطوة الزمنية الممكنة للتكامل عددي تقتصر إلى $\tau > 10 \text{ fsec}$ المقرر أن التذبذبات سريعة . الجداول زمنية لمدى الفائدة المادية 10^3 - 10^5 psec في هذه المشكلة ، وهو عامل 10^5 إلى 10^7 أكبر . يعرض الرقم ستة مستويات تكبير مختلفة في الوقت المناسب ، كل احدة منها جداول تصل بعامل ١٠ . على الفترات الزمنية الأصغر (المستويات العليا) والسلوك الديناميكي يتميز حسب تذبذبات غير الخطية حول بعض "مواقف حالة التوازن" . على مقاييس زمنية أكبر وأكبر هذه التذبذبات تصبح أقل أقل أهمية . على أوسع نطاق الزمن (أدنى مستوى) نلاحظ نوعا من تقلبات السلوك بين اثنين "التشكلات".

تشير هذه الملاحظة بديلا لمحاكاة مسار طويل المدى: للنمط الديناميكي الأساسي من العملية الجزيئية يمكن كذلك أن يكون على غرار بواسطة الاحتمالات للنظام الجزيئي للبقاء في التشكلات المختلفة. من عند نقطة النظر للكيميائي ، تشكل يصف مجموعات من تكوينات هندسية ترتبط مع بعض وظائف مواد كيميائية محددة . في التشكل ، ومن مفهوم هيكل الهندسي على نطاق واسع للجزيء من المفهوم ان يتم حفظها ، في حين على نطاق أصغر قد يتناوب النظام شكل جيد او يتقلب . من أجل فهم النظام الكيميائي ، التشكل ومتوسط فترات حياتهم هي الأشياء الرئيسية التي تهم كيميائية . وبالتالي فإن حساب المباشر للديناميكيات بالتكوين يبدو لأن يكون مفهوم لاحق .

مشغل فروبينوس بيرون. في النهج الأول، ونحن نكرر إلى ما يسمى مشغل فروبينوس بيرون U المرتبطة مع تدفق Φ^τ هذا المشغل يعرف بمجموعة M من التداوير احتمال على Γ مساحة المرحلة بحكم واقع (معادلة رقم ٤.٢) :

$$(U\mu)(G) = \mu(\Phi^{-\tau}(G)) \quad \text{for all measurable } G \subset \Gamma \text{ and arbitrary } \mu \in \mathcal{M}$$



شكل ٤.٢: محاكاة MD من سلسلة البوليمر من ١٠٠ مجموعة CH2. وقت تكبير نطاق عامل ١٠ من مستوى إلى مستوى.

مجموعات ثابتة هي اتحاد جميع المراحل التي يمكن أن تصل إلى نظام الديناميكية ، أي أنها تتوافق مع مدة لا حصر لها من البقاء. نقاط وعلاوة على ذلك ، أنها ثابتة U المرتبطة مع ما يسمى بيرون القيمة الذاتية $\lambda = 1$ من U . في ونحن نسر التشكل على أنها مجموعات فرعية ثابتة تقريبا في فضاء مرحلة المقابلة لمدة محدودة ، ولكن لا تزال كبيرة الإقامة وهي ظاهرة غالبا ما تسمى شبه استقرار . في روح من العمل في وقت سابق من Dellnitz / جانج قمنا بتحليل اتصال مجموعات من شبه ثابتة مع وسائط ذاتية إلى مجموعات القيمة الذاتية الحقيقية حول بيرون الجذرية ، ليتم استدعاؤها مجموعات بيرون الأخيرة .

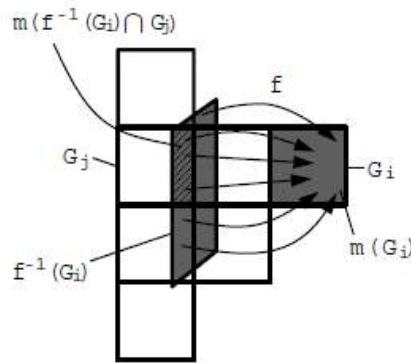
تبع HSU ويتم تفريد المشغل فروبينوس بيرون على مربع تغطي $\{G_1, \dots, G_n\}$ المرتبطة بوظائف مميزة χ_{Gi} . منذ Φ^τ حفظ الطاقة ، من المتوقع أن هذه الصناديق تقسم سطح الطاقة $\Gamma_0(E) = \{x \in \Gamma : H(x) = E\}$. ومع ذلك ، أن نموذج منفصلة التدفق $(\Psi^{\tau/k})^k$ مع الخطوات K لن تحفظ الطاقة بالضبط . ولذلك صناديق تقسيم خلايا الطاقة تعرف

$$\Gamma_\delta(E) = \{x \in \Gamma, |H(x) - E| \leq \delta\}$$

ن حيث بعض δ معلومات الاضطراب . مع $f = (\Psi^{\tau/k})^k \approx \Phi^\tau$ ومنفصلة فروبينوس بيرون مشغل $U_n = (U_{ij})$

$$u_{ij} = \frac{m(f^{-1}(G_i) \cap G_j)}{m(G_j)}, \quad i = 1, \dots, n,$$

بيث m يدل على مقياس LEBESGUE . تحدث تقريبا، وهذا يعني أن $m(G_j)$ هو حجم مربع G_j . ويوضح الوضع هندسي ككل في الشكل ٢.٣. يتم تنفيذ تقريبية من مختلف الاحجام من قبل طريقة مونت كارلو . من أجل تسريع عمليات الحسابية ، سلسلة متداخلة صناديق هي التي شيدت للتكيف متعدد المستويات أسلوب مربع يسمى تقسيم خوارزمية Dellnitz / هومان



شكل ٣.٢: مصفوفة مؤشر ستوكاستيك أوي، z محسوبة من (٥.٢) .

حقيق هذه المحاولة الأولى ، لكن تبين أن تعاني من أمرين مهمين سلبيات . أول واحدة ذات طبيعة نظرية: منذ مشغل Frobenius-Perron بيرون لنظام هاميلتون القطعية هو الوحدوي في $L^2(\Gamma)$ ، حقيقة القيم الذاتية داخل دائرة وحدة لا يمكن أن توجد . ولكنها موجودة بالفعل وكانت محسوبة وتفسيرها في طريقة لدينا! هذا يأتي من حقيقة أنه ، من طريق تقسيم خلايا الطاقة بدلا من سطح الطاقة ، ونحن قد سمحنا لمؤشر ستوكاستيك لاضطرابات النظم القطعية. في هذا الإطار أكثر عمومية ، القيم الذاتية يمكن أن تظهر أيضا داخل دائرة الوحدة ولم تحتوي على المعلومات المطلوبة ونتيجة لذلك، لنموذج هذا الوضع بشكل صحيح ، وهو مؤشر ستوكاستيك أعم ستكون هناك حاجة إلى نظرية - الذي من ال مفقودا. ثانيا، وهذا النهج الواضح يسبب بعض عنة البعد، مما يمنع طريقة لتكون قابلة للتطبيق للجزيئات واقعية. هم هذا ربما غير متوقع وبالتأكيد غير مرغوب فيه التأثير، نذكر أن طريقة التقسيم وصفت بالنجاح وضعت في لأنظمة قطعي ، حيث يعرف ديناميكية للانهيال مقارب لبعض الجذاب الأبعاد منخفضة؛ هذه الميزة، ومع ذلك، لا يرحل إلى ظمة هاميلتون .

٢. تحديد التوافقات القابلة للتبديل .

صف هذا القسم النهج المحسن الأخير . هذا النهج يحافظ على مزايا المفاهيمية من الأنظمة الديناميكية النهج (على النحو واردة في القسم ٢.١) ، ولكن يتجنب عيوب المفاهيمية من خلال استغلال مفاهيم الفيزياء الإحصائية بدلا من ذلك . تتمثل الميزة الرئيسية الجديدة هو استبدال المشغل فروبينوس بيرون بعض المشغل ماركوف مصممة تصميمًا جيدًا ، شغل الانتقال المكاني استنادا إلى الإحصاءات بولتزمان . معظم التجارب في المختبر الكيميائي يتم تنفيذها في ظل ظروف درجة حرارة ثابتة و حجم ، والذي يعرف لتؤدي إلى كثافة الكنسي ، (معادلة ٦.٢) :

$$f_0(x) = \frac{1}{Z} \exp(-\beta H(x)), \quad \text{with} \quad Z = \int_{\Gamma} \exp(-\beta H(x)) dx.$$

بيث $\beta = 1 / KBT$ ، ودرجة الحرارة T ، وكيلو بايت ثابت بولتزمان. نبدأ مع بعض فكرة مجموعات ثابتة تقريبا في لغة إحصاءات . بالنسبة لبعض مجموعة مختارة S السماح χ_S دلالة على وظيفتها المميزة ، أي $\chi_S(x) = 1$ المنتدى $\exists x$ و $\chi_S(x) = 0$ خلاف ذلك. فإن احتمال الانتقال بين فرعي S_1, S_2 لل مساحة المرحلة يعطى ب (معادلة ٧.٢) :

$$w(S_1, S_2, \tau) = \frac{1}{\int_{S_1} f_0(x) dx} \int_{S_1} \chi_{S_2}(\Phi^\tau x) f_0(x) dx \quad S_1, S_2 \subset \Gamma$$

ن خلال هذا التعريف مجموعات ثابتة تقريبا ستكون مع ث $(S, S) \approx 1$. في القسم مجموعات ١، ٤ كان فهمنا التشكل الكيميائية كما ثابتة تقريبا في المرحلة الفراغ. ومع ذلك، في واقع الأمر لوحظ هذه الكائنات في الفضاء الموقف. إذاا ننتقل الآن الى تميز التشكل كما يحدد B في الفضاء موقف $\Omega \subset R^{3N}$. على السماح للعزم للتعسفي ع، نحن طبيعة الحال أدى إلى تركيز مصلحتنا على الألياف مساحة المرحلة ، (معادلة ٨.٢) :

$$\Gamma(B) = \{(q, p) \in \Gamma, \quad q \in B\}$$

مع هذه الرموز نسميه الآن مجموعة $B \supset$ أوم التشكل كلما (معادلة ٩.٢) :

$$w(\Gamma(B), \Gamma(B), \tau) \approx 1$$

H فصل كما في (١.٢) ، F_0 من (٦.٢) انشقاقات في المنتج (معادلة ١٠.٢) :

$$f_0(x) = \underbrace{\frac{1}{Z_p} \exp\left(-\frac{\beta}{2} p^T M^{-1} p\right)}_{=P(p)} \underbrace{\frac{1}{Z_q} \exp(-\beta V(q))}_{=Q(q)}$$

مع P و Q تطبيع مثل هذا

$$\int \mathcal{P}(p) dp = \int \mathcal{Q}(q) dq = 1$$

بعد عودته إلى (٢.٨)، ونحن نحدد الاحتمال الشرطي للنظام

جاري في مجموعة $B \subset \Omega$ للانتقال إلى وضع $C \subset \Omega$ بعد مرور بعض الوقت τ كما (معادلة ٢.١١) :

$$w(\Gamma(B), \Gamma(C), \tau) = \frac{1}{\int_{\Gamma(B)} f_0(x) dx} \int_{\Gamma(B)} \chi_{\Gamma(C)}(\Phi^\tau x) f_0(x) dx$$

سأء مشغل ماركوف المكاني. مع هذه الاستعدادات نحن على استعداد الآن لحصر جميع الشروط لمساحة موقف فقط .
نقسم في (٢.١١) يمثل احتمال لنظام من الفرقة الإحصائية أن يكون في حدود $\Omega \supset B$ التي يمكن أن تكون مبسطة
استخدام $DX = dqdp$ (لحاء للانفصال) وتطبيع P لانتاج (معادلة ٢.١٢) :

$$\pi(B) = \int_{\Gamma(B)} f_0(x) dx = \int_B \mathcal{Q}(q) dq$$

من العلاج التناظرية من البسط في (٤.١١) يؤدي إلى تعريف T . مشغل دعونا $q = (q, p) \in \mathbb{R}^{2N}$ دلالة على إسقاط من
متغيرات x إلى متغيرات الموقف وتقديم منتج الداخلي في فضاء هلبرت المرجح L^2_Q

$$\langle u, v \rangle_Q = \int_{\Omega} u^*(q) v(q) \mathcal{Q}(q) dq$$

نبا إلى جنب مع القاعدة في يسببها

$$\|u\|_Q^2 = \langle u, u \rangle_Q$$

مع هذه الرموز نحن قد نكتب (معادلة ٢.١٣) :

$$\int_{\Gamma(B)} \chi_{\Gamma(C)}(\Phi^\tau x) f_0(x) dx = \underbrace{\int_C \left\{ \int_{\mathbb{R}^{3N}} \chi_B(\xi_1 \Phi^\tau(q, p)) \mathcal{P}(p) dp \right\} \mathcal{Q}(q) dq}_{=:\langle T\chi_B, \chi_C \rangle_Q}$$

بالتالي تحديد المشغل (معادلة ٢.١٤) :

$$Tu(q) = \int u(\xi_1 \Phi^\tau(q, p)) \mathcal{P}(p) dp,$$

على الجمع بين (٢.١١) إلى (٢.١٣) ونحن قد يكتب الاحتمال الشرطي للنظام يجري في B للانتقال إلى C خلال τ وقت (معادلة ٢.١٥):

$$w(B, C, \tau) = \frac{\langle T\chi_B, \chi_C \rangle_Q}{\pi(B)} \quad B, C \subset \Omega$$

للبناء، T يمكن أن تفسر على أنها تقييد فروبينوس بيرون
شغل U، انظر (٢.٤)، إلى الفضاء موقف عبر المتوسط على الجزء زخم
وزيع الكنسي. يتم تعريف تي المشغل على المساحات الموزون

$$L_Q^r(\Omega) = \{u : \Omega \rightarrow \mathbb{C}, \int_{\Omega} |u(q)|^r Q(q) dq < \infty\}, \quad r = 1, 2.$$

ن حيث هذه المساحات خصائص مهمة من T هي (شوت)

- T تحدد في

$$L_Q^p(\Omega): \|Tu\|_Q \leq \|u\|_Q \quad p = 1, 2$$

- T هو مشغل ماركوف على $L_Q^1(\Omega)$

- T هي عامل مشترك في $L_Q^2(\Omega)$ منذ $\Phi\tau$ هو عكسها. ومن ثم، فإن الطيف $\sigma(T)$ هي قيم حقيقية ومحدودة:
 $\sigma(T) \subset [-1, 1]$.

- وتوجد مجموعة بيرون من قيم ذاتية منفصلة منفصلة جيدا عن الجزء المتبقي (المستمر) من الطيف.

صائص ١-٣ عقد لأنظمة هاميلتون بشكل عام. الملكية ٤ يحمل فقط

ي ظل افتراضات إضافية - التي هي، غير مستوفي في أنظمة

فائدة هنا. تلخيص، T للتو خصائص النظرية اللازمة كأساس

تحديد الحسابي لمجموعات فرعية بتكوين عبر eigenmodes

مجموعات بيرون من القيم الذاتية.

شريد مشغل ماركوف. نشرع كما هو الحال في الجزء السابق من قبل إدخال مجموعة من المربعات ، وهذه المرة في وقف الفضاء بدلا من مساحة المرحلة . سمح $\Omega \supset \{G_1, \dots, G_n\}$ دلالة على تغطية Ω . ونظرا لتقريب Galerkin في L_2 نحدد أساس كوبينستاينير = تمتد $\{\chi_1, \dots, \chi_n\}$ من حيث وظائف الصفة $\chi_i = \chi_{G_i}$. وعلاوة على ذلك ، دعونا $\pi_i = (G_i)$ في هذا الأساس يمكننا بناء على $P = (p_{ij})$ (n, n) -matrix عن طريق احتمالات الانتقال المكاني مترمت

$$p_{ij} = \frac{\langle T\chi_i, \chi_j \rangle_Q}{\pi_i} = w(G_i, G_j, \tau) \quad i, j \in \{1, \dots, n\}.$$

البناء، وهذه المصفوفة P هي في الصف الحكمة العشوائية ، ومنذ T غير adjoint الذاتي، كما عكسها. عند اطلاعه على حالة التوازن مفصل في شكل

$$\pi_i p_{ij} = \pi_j p_{ji}, \quad \forall i, j \in \{1, \dots, n\}.$$

مصفوفة هو متماثل فيما يتعلق جوف المنتج منفصلة المرجح، التي يعني أن $[-1, \sigma(P) \subset 1]$ ، حقيقية. وعلاوة على ذلك، يوجد مجموعة بيرون من القيم الذاتية، إذا كانت صناديق وجيدا المختار لتغطية حقا موقف الفضاء ذات الصلة

حقيق مونتي كارلو الهجين. المشغل ماركوف قدم فوق T في $L_1Q(\Omega)$ يمكن أيضا أن تفسر على أنها عامل التحول الذي يولد سلسلة ماركوف $\{Q_k\}$ عبر نظام الديناميكية العشوائية (معادلة ٢.١٧)

$$q_{k+1} = \xi_1 \Phi^\tau(q_k, p_k), \quad k = 0, 1, \dots,$$

يث من PK العزم في كل خطوة تم اختيارها عشوائيا من التوزيع P . من الواضح ، على تغيير من مشغل فروبينوس بيرون U للانتقال مشغل T ، ونحن أيضا تغيير من نظام الديناميكية حتمية منفصلة (٢.٣) إلى نظيرتها العشوائية (٢.١٧). التكرار من (٢.١٧) تدرك متواليات $\{Q_k\}$ التي يتم توزيعها بشكل مقارب وفقا لـ: هذه الميزة يمكن استغلالها من خلال تطبيق أساليب مناسبة مونتي كارلو (MC) . بعد عينات M من $\{Q_k\}$ من (٢.١٧) قيمة Q -توقع أي وملاحظتها مكاني: $R \rightarrow \Omega$ يقترب من مبلغ متوسط من النوع الذي ، (معادلة ٢.١٨)

$$\left| \frac{1}{M} \sum_{j=1}^M A(q_j) - \int_{\Omega} A(q) Q(q) dq \right| \leq C M^{-1/2},$$

مع ثابت C لا يعتمد بشكل واضح على قاتمة $\Gamma = 6N$. في هذا السياق ، ويمكن ملاحظتها سوف يكون أي من $1/2n(n+1)$ عوامل الكمية المتكاملة $T_{X_i X_j}$ الناشئة في (٢.١٦). كما يحتوي على الكمية المتكاملة للتدفق (العددية صيرة المدى) ، ومونتي الهجين يتم تطبيق كارلو (HMC) طريقة يفضل، التي تمثل حلا وسطا بين مسار التقييم و MC في مزيد من التفاصيل، عناصر المصفوفة هي مقارب يقترب بحكم الترددات النسبية ، (معادلة ٢.١٩)

$$\frac{\#(q_k \in G_i \wedge q_{k+1} \in G_j)}{\#(q_k \in G_i)} \rightarrow w(G_i, G_j, \tau) = p_{ij} \quad i, j \in \{1, \dots, n\}.$$

النتيجة النظرية (٢.١٨) تشير توقع أن تغلبنا في نهاية المطاف لعنة البعد . ومع ذلك ، من المعروف جيدا تأثير غير مرغوب فيه من حرج تباطؤ التكرار بسبب محاصرة المحلي لا يزال ممكنا. لهذا السبب ، قمنا بتطوير البديل درجة حرارة التكيف .

درجة الأساسية للحرية. لدينا في جزيئات ادوية الحمض النووي الريبي الواقعية لمواجهة حول $100 < N$ ذرة - انظر شكل ٢.٥ . إذا كان لنا أن نقسم كل من متغيرات حالة $3N$ إلى قطع m ، ثم البعد عن المصفوفة العشوائية P سيكون $n = M^{3N}$. لذلك ، ونحن نبدأ مع سلسلة HMC على المدى الطويل ، وتطبيق بعض تحليل التباين إليها؛ هذه التقنية تساعد على الحد من عدد من المتغيرات إلى مجموعة فرعية من $d \gg 3N$ المتغيرات الأساسية بحيث صناديق تفريد فقط $n=m$ مطلوبة . وسيتم تقديم المثال واقعي في القسم اللاحق ٢.٣.

تحليل كتلة القيمة الذاتية. نفترض أن نعرف كيفية تقييم الإدخالات من P . لذلك نحن أخيرا نغادر مع الحل العددي مشكلة الذاتية

$$P\alpha = \lambda\alpha \quad \text{with} \quad \alpha = (\alpha_1, \dots, \alpha_n) .$$

مجموعة من القيم الذاتية في جميع أنحاء λ القيمة الذاتية بيرون = ١ . سؤال واحد هو أننا لن نعرف مسبقا كم من القيم ذاتية وثيقة إلى ١ يجب أن يكون وشملت في كتلة بيرون. البصيرة الأساسية من هي أن القيم الذاتية k في الكتلة بيرون يعني أن يكون التأويل باعتباره المشوشة k أضعاف جذر بيرون . قرار حول k غير دقيق تماما على أن تكون مصنوعة من دراسة متأنية من W مصفوفة هو موضح أدناه في (٢.٢٢). لنفترض الآن أن هذا القرار تم صنعه . ثم يمكن حساب مجموعات مطابقة عبر تركيبات خطية مناسبة من الوسائط الذاتية الموافق الكتلة بيرون . كل التشكل، ويقول B ، يتم مثل مجموعة من المؤشرات، ويقول IB ، التي تميز المرتبطة صناديق تابعة للتشكل المكاني . وبالنظر إلى هذا التشكل ما فرعية $B \supset \Omega$ ، واحتمال لنظام الديناميكية للبقاء ضمن B يمكن بسهولة يمكن تقييمها من خلال العلاقة ، (معادلة ٢.٢)

$$w(B, B, \tau) = \frac{1}{\sum_{i \in IB} \pi_i} \sum_{i, j \in IB} \pi_i p_{ij} .$$

بغني أن يكون هذا التميز من احتمال لنظام ليكون ضمن التشكل (قارن أيضا (٢.١٢))
(معادلة ٢.٢)

$$\pi(B) = \sum_{i \in I_B} \pi_i .$$

أخيرا، مع التشكل ك B1، B2، ...، لبنك التي تم تحديدها، ومعدلات الانتقال بين التشكل يمكن ترتيب في (معادلة ٢.٢)

$$W = (w_{ij}) = (w(B_i, B_j, \tau)) , \quad i, j = 1, \dots, k$$

تحتوي على المعلومات الأساسية ديناميكيات التشكل .

٣.١ مختبر RNA الافتراضي.

في إطار تعاوننا مع التكنولوجيا RNA، ووصف كل ما سبق تقنيات رياضية (وأكثر) جنباً إلى جنب مع مجموعة متنوعة من الفن أدوات في التصور العلمي هي التي سيتم جمعها في بعض مختبر الحمض النووي الريبي الافتراضي. مثل هذا مختبر الافتراضي هو مجموعة من البرامج المتكاملة التي تسمح لتبديل مريح بين رمز رقمي، والتصور السريع، 3D التفاعل الرسوم البيانية. لكي تعطي نكهة وفي نفس الوقت لتوضيح ما سبق الطرق الرياضية، جزيء المعتدل RNA الحجم، وثلاثي النوكليوتيد r(ACC)، سيقدم بشيء من التفصيل.

وظيفة هاملتون. الوظيفة H محددة في (٢.١) ويتكون من الطاقة الحركية (P=momenta, M=mass tensor) من الطاقة الكامنة حيث V مثل شروط الطاقة التساهمية عن السندات وتمتد، وزاوية الانحناء، خارج تذبذبات الطائرة، لإلتواءات ثنائي السطح، غير المقيد لينارد جونز، وشروط كولوم. لدينا استخدام شبه تطبيق GROMOS96 حقل قوة كان مجموعة من المعلومات تم تكييفها من قبل مجموعة GROMOS96 لحسابات الكيميائية الكم والتجريبية الملاحظات تم تنقيح مجموعة كامل على الدوام الذاتي لإنتاج النتائج التجريبية على الأنظمة الكيميائية.

$$\begin{aligned}
H(q, p) = & \frac{1}{2} p^T M^{-1} p + \\
& \sum_{k,l} V_{\text{bond}}(q_k, q_l) + \\
& \sum_{k,l,j} V_{\text{angle}}(q_k, q_l, q_j) + \\
& \sum_{k,l,j,m} V_{\text{out-of-plane}}(q_k, q_l, q_j, q_m) + \\
& \sum_{k,l,j,m} V_{\text{dihedral}}(q_k, q_l, q_j, q_m) + \\
& \sum_{k,l} V_{\text{Lennard-Jones}}(q_k, q_l) + \\
& \sum_{k,l} V_{\text{Coulomb}}(q_k, q_l)
\end{aligned}$$

كانت مسارات قصيرة المدى المطلوبة في النموذج الحسابي القسم ٢.٢ أدركت التي كتبها $m = 40$ خطوات لتفريد Verle مع τ خطوة زمنية المحلي / م = ٢

fse، وهو ما يعني $\tau = 0.08$ psec .

خفيض البعد. الجزيء المعتدل حجم RNA $r(\text{ACC})$ لديها $N = 70$ ذرات ، وهو ما يعني البعد الفضائي للمرحلة $6N=24$ لنظام هاملتون الديناميكي ونصف من ذلك لمساحة الموقف. من البصيرة الكيميائية ، مجموعة من ٣٧ زوايا تتواء هو المسؤول عن وجود مادة كيميائية مختلفة التشكل - راجع الشكل. ٢.٤ نقاط . بواسطة $M = 320.000$ نقطة خذ العينات ضمن المدى زودت تحليل التباين مجموعة من فقط $d=4$ المتغيرات الأساسية!

تحليل كتلة بيرون . على تقسيم اثنين من المتغيرات الأساسية على ٢، والآخران على ٣ ، ونحن في نهاية المطاف مع $n = ٣٦$ صناديق في موقف الفضاء . تقريب $\sim 1/2n^2$ عناصر مؤشر ستوكاستيك مصفوفة P مطلوب $M = 128.000$ عينات من مسارات قصيرة المدى . والمشكلة الذاتية العددية حل ل(٣٦ ، ٣٦) P -matrix أسفرت مرشحين التالية لكتلة بيرون :

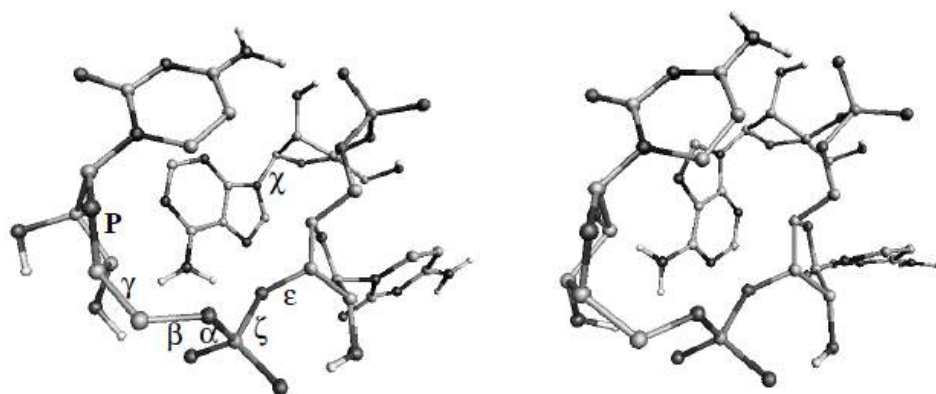
k	1	2	3	4	5	6	7	8	9	...
λ_k	1.000	0.999	0.989	0.974	0.963	0.946	0.933	0.904	0.805	...

جدول ١.٢: بيرون العنقودية القيمة الذاتية ل $r(ACC)$.

هناك فجوة كبيرة الأولى يمكن ملاحظتها بوضوح بعد $\lambda_2 = 0.999$ ، أدى إلى تشكل $k = 2$. ومزيد من التحليل الدقيق عبر مصفوفة الارتباط W ، ومع ذلك، أدت إلى قرار $k = 8$ ، والذي يظهر أيضا وجود فجوة ملحوظة لبقية الطيف. التشكل ثمانية {D4T، ... D4C، D1t، D1c} فعلا تظهر الاختلافات الهيكلية الهامة، التي تقدم الكثير من البصيرة خبير الكيميائي. في الجدول ٢.٢ نعطي معلومات إضافية حول الاحتمالات للنظام الديناميكي لتكون ضمن التشكل (الصف الأول) والاحتمالات للبقاء ضمن التشكل (الصف الثاني). في التين. ٢.٤ عرض اثنين من التشكل المحسوب. لاحظ أن D2C و D3C تختلف في مطلع التواء χ زاوية وبالتخيبط الوجه في شبه زاوية P ، الذي كما يبدو متغير أساسي ن حساب لدينا.

conformations	D1c	D1t	D2c	D2t	D3c	D3t	D4c	D4t
prob. to be within	0.107	0.011	0.116	0.028	0.320	0.038	0.285	0.095
prob. to stay within	0.986	0.938	0.961	0.888	0.991	0.949	0.981	0.962

جدول ٤.٢: الإحتمالات π (Bi) بسبب (٢.٢١) و w_{ii} بسبب (٢.٢٠)، $i = 1, \dots$



شكل ٤.٢: موافقات D3C (يسار) و D2C (يمين) من جزيء $r(ACC)$. اليسار: ٦ من أصل

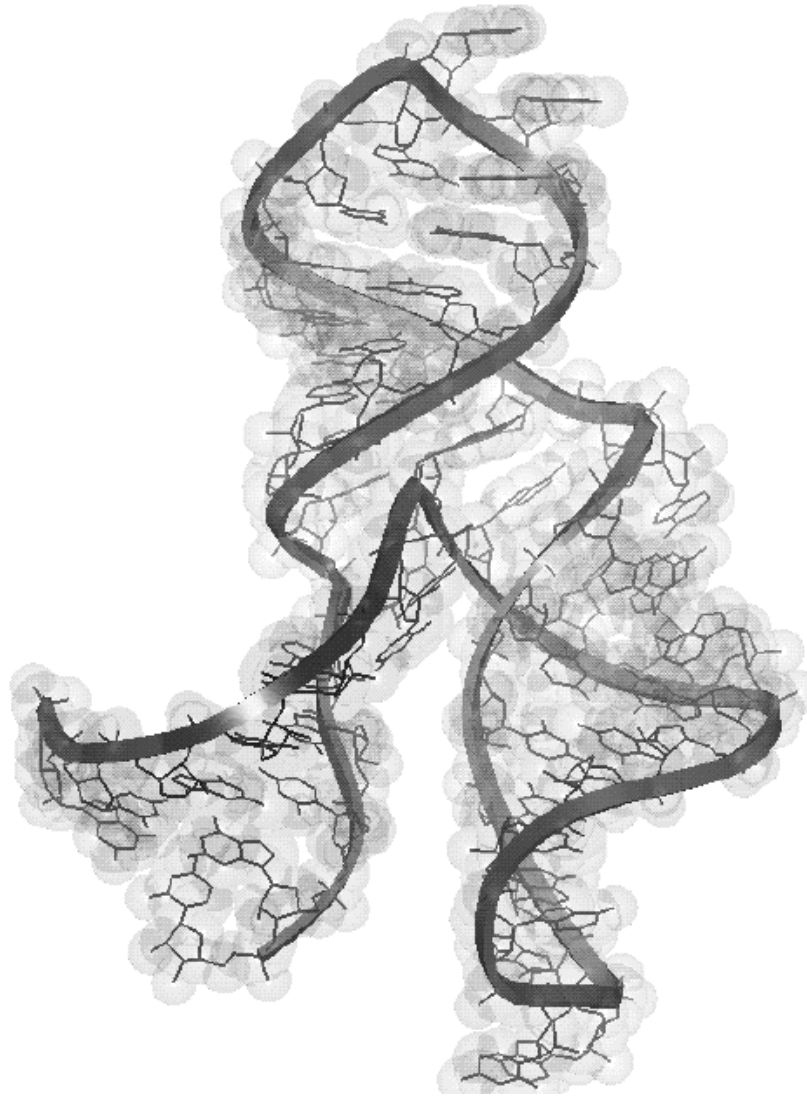
٣ زوايا التواء. انظروا إلى χ زاوية الالتواء وشبه زاوية P للمقارنة.

عدلات الانتقال بتكوين. احتمالات الانتقال بين التشكل هي التي جمعت في (٨، ٨) matrix W- من (٢.٢٢) ونصها
 لنا يذكر أن عناصر قطري من W هي نفس الصف الثاني في الجدول ٢.٢ في حين أن الصف الأول في الجدول ٢.٢ لا
 ظهر في جورج

$$\begin{pmatrix} 0.986 & 5.3_{10}^{-3} & 1.4_{10}^{-5} & 8.1_{10}^{-3} & 5.3_{10}^{-4} & 0 & 0 & 0 \\ 5.1_{10}^{-2} & 0.938 & 1.0_{10}^{-2} & 4.6_{10}^{-6} & 2.6_{10}^{-4} & 6.3_{10}^{-4} & 0 & 1.1_{10}^{-7} \\ 4.0_{10}^{-5} & 3.1_{10}^{-3} & 0.949 & 4.8_{10}^{-2} & 0 & 3.6_{10}^{-7} & 3.6_{10}^{-5} & 2.6_{10}^{-5} \\ 2.7_{10}^{-3} & 1.6_{10}^{-7} & 5.7_{10}^{-3} & 0.991 & 7.7_{10}^{-8} & 0 & 8.0_{10}^{-4} & 1.2_{10}^{-9} \\ 4.9_{10}^{-4} & 2.5_{10}^{-5} & 0 & 2.1_{10}^{-7} & 0.961 & 1.3_{10}^{-2} & 2.5_{10}^{-2} & 7.3_{10}^{-4} \\ 0 & 2.6_{10}^{-4} & 5.0_{10}^{-7} & 0 & 5.6_{10}^{-2} & 0.888 & 3.5_{10}^{-3} & 5.2_{10}^{-2} \\ 0 & 0 & 4.7_{10}^{-6} & 9.0_{10}^{-4} & 1.0_{10}^{-2} & 3.4_{10}^{-4} & 0.981 & 7.4_{10}^{-3} \\ 0 & 1.4_{10}^{-8} & 1.0_{10}^{-5} & 4.0_{10}^{-9} & 9.0_{10}^{-4} & 1.5_{10}^{-2} & 2.2_{10}^{-2} & 0.962 \end{pmatrix}$$

ديد الجزئيات الكبيرة. ما ورد أعلاه حجم جزئي المعتدل هو تماما مرشح جيد لشحن سكين عالم الرياضيات في هذا
 نوع من التعاون. الجزئيات الحيوية التي تهم شركائنا أكبر - انظر على سبيل المثال الجزئي المطرقة ممثلة في الشكل
 ٥.

إذا النوع من جزئي حيوي يتكون من حوالي ١٥٠ - ٢٠٠ النيوكليوتيدات. كل النيوكليوتيدات يثير ما يقرب من زوايا
 تواء ١٢، التي تلخص إلى حوالي ٢.٠٠٠ التواء الزوايا التي قد تولد التشكل ، وبالتالي ينبغي تقسيم! لحسن الحظ،
 تحرير الكيميائيين أن عادة أكبر من الجزئيات، وصلابة بناءهم . إذا كان هذا هو موثوق بها ، ثم تحليل التباين بيانات
 HMI المرتبطة سوف تطرح "ليس كثيرا جدا" درجة أساسية من الحرية التي لا يزال سيكون لين العريكة ضمن إطار
 مسابي لدينا . وسوف تشمل التطورات المستقبلية موازنة الجزء ، إطارا الهرمي لأخذ عينات كل صلة بيانات التكوين
 مكاني ، وتصغير الأسلوب مع بعض نوع من فضاء جزئي multigrid eigenproblem .



شكل ٥.٢: جزيء المطرقة، مرشح مرن لتصميم ادوية الحمض النووي الريبي.

المصادر

- [1] M. P. Allen and D. J. Tildesley: Computer Simulations of Liquids. Clarendon, Oxford (1990).
- [2] A. Amadei, A. Linssen, and H. Berendsen: Essential dynamics of proteins. Proteins, Vol. 1 (1993).
- [3] V.I. Arnold: Mathematical Methods of Classical Mechanics. Second Edition. Springer (1983).
- [4] I. Babuška, A. Miller: A feedback finite element method with a-posteriori error estimation. Part I. Comput. Meth. Appl. Mech. Engrg. 61 pp. 1–40 (1987).|
- [5] I. Babuška, W.C. Rheinboldt: Estimates for adaptive finite element computations. SIAM J Numer. Anal. 15 pp. 736–754 (1978).
- [6] G. Bader, U. Nowak, P. Deuflhard: An advanced simulation package for large chemical reaction systems. In: R. Aiken (ed.), Stiff Computation, Oxford University Press, pp. 255–264 (1985).
- [7] A. Bachem, M. J'unger, R. Schrader (eds.): Mathematik in der Praxis. Springer-Verlag (1995).
- [8] R.E. Bank: PLTMG: A Software Package for Solving Elliptic Partial Differential Equations. Users' Guide 8.0 SIAM (1998).
- [9] R.E. Bank, A.H. Sherman, A. Weiser: Refinement algorithms and data structures for regular mesh refinement. In: R. Stapleman et al (eds.), Scientific Computing, North-Holland, pp. 17 (1983).
- [10] R.E. Bank, A. Weiser: Some a posteriori error estimates for elliptic partial differential equations. Math. Comp. 44, pp. 283–301 (1985).
- [11] P. Bastian, K. Birken, K. Johannsen, S. Lang, N. Neuss, H. Rentz-Reichert, C. Wieners: UG: A flexible software toolbox for solving partial differential equations. Computing and Visualization in Science, Vol. 1, pp. 27–40 (1997).
- [12] P. Bastian, G. Wittum: Adaptive multigrid methods: The UG concept. In: W. Hackbusch, G. Wittum (eds.), Adaptive Methods – Algorithms, Theory and Applications, Series Notes on Numerical Fluid Mechanics, Vol. 46, pp. 17– 37, Vieweg, Braunschweig (1994). 53

- [3] R. Beck, P. Deuflhard, R. Hiptmair, B. Wohlmuth, R.H.W. Hoppe: Adaptive Multilevel Methods for Edge Element Discretizations of Maxwell's Equations. Surveys of Mathematics for Industry, accepted for publication (1999).
- [4] R. Beck, B. Erdmann, R. Roitzsch: KASKADE 3.0 – User's Guide. <http://ftp.zib.de/pub/kaskade> (1996).
- [5] J. Bey: Tetrahedral Grid Refinement. Computing, Vol. 55, No. 4, pp. 355–378 (1995).
- [6] F.A. Bornemann, B. Erdmann, R. Kornhuber: Adaptive multilevel methods in three space dimensions. Int. J. Num. Meth. in Eng. 36, pp. 3187–3203 (1993).
- [7] F.A. Bornemann, B. Erdmann, R. Kornhuber: A posteriori error estimates for elliptic problems in two and three space dimensions. SIAM J. Numer. Anal. 33, pp. 1188–1204 (1996).
- [8] F. Bornemann: An adaptive multilevel approach to parabolic equations I. General theory and implementation. IMPACT Comput. Sci. Engrg. 2, pp. 279–317 (1990).
- [9] F. Bornemann: An adaptive multilevel approach to parabolic equations II. Variable-order time discretization based on a multilevel error correction. IMPACT Comput. Sci. Engrg. 3, pp. 105–122 (1991).
- [10] F. Bornemann, P. Deuflhard: The Cascadic Multigrid Method for Elliptic Problems. Numer. Math. 75, Springer International, pp. 135–152 (1996).
- [11] A. Bossavit: Solving Maxwell's equations in a closed cavity and the question of spurious modes. IEEE Trans. Mag., 26(2), pp. 702–705 (1990).
- [12] R. Bradel, A. Kleinke, K.-H. Reichert: Molar Mass Distribution of Microbial Poly (D-3-Hydroxybutyrate) in the Course of Intracellular Synthesis and Degradation. Makromol. Chem. Rapid Commun. 12, p. 583 (1991).
- [13] D. Braess, W. Hackbusch: A new convergence proof for the multigrid method including the cycle. SIAM J. Numer. Anal., 20, pp. 967–975 (1983).
- [14] J. Bramble, J. Pasciak, J. Xu: Parallel multilevel preconditioners. Math. Comp. 55, pp. 1–19 (1990).
- [15] J. Bramble, J. Pasciak, J. Wang, J. Xu: Convergence estimates for multigrid algorithms without regularity assumptions. Math. Comp. 57, pp. 23–45 (1991).