

Лекция 1. Молекулярная механика. Силовые поля.

Курс: Молекулярное моделирование

Головин А.В. ¹

¹НТУ Сириус

Сириус, 2022

Содержание

Введение

Силовые поля

Ковалентные взаимодействия

Нековалентные взаимодействия

Варианты ММ

Уравнение Шредингера

$$\left(-\frac{\hbar^2}{m} \left[\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right] + V \right) \Psi(r, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi(r, t)}{\partial t}$$

Или:

$$H\Psi = E\Psi; \quad H = \frac{-\hbar^2}{m} \nabla^2 - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r}$$

Современные базисы предполагают примерно 60 функций на атом. Итого: 900 функций на аминокислоту.

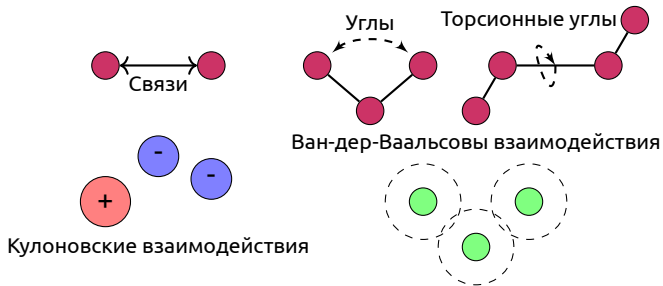
- Можно аппроксимировать электронную плотность уравнениями классической физики.

Молекулярная механика (ММ)

- В ММ электронная структура атома замещается на достаточно простые уравнения с параметрами.
- Наборы параметров называются силовыми полями.
- Используется допущение Борна-Оппенгеймера (электроны быстро адаптируются к движению ядер)
- Расчёт энергии происходит на основе положения ядер.
- Упрощения позволяют работать с большими системами
- В некоторых случаях ММ подходы могут давать результаты, сравнимые по точности с методами QM.

Простое уравнение силового поля (СП)

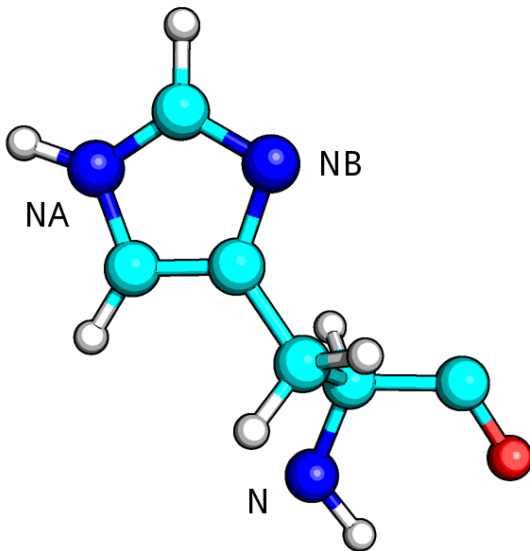
$$\begin{aligned}
 U = & \sum_{bonds} \frac{k_i}{2} (l_i - l_0)^2 + \sum_{angles} \frac{k_i}{2} (\phi_i - \phi_0)^2 + \sum_{torsions} \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\omega - \gamma)) + \\
 & + \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \left(4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right)
 \end{aligned}$$



Основные особенности силовых полей

- Большинство параметров неотделимо от поля.
- Параметризация ММ сильно зависит от целей исследования.
- Большинство силовых полей параметризованы для воспроизведения структуры.
- Силовые поля — это результат оптимизации параметров.
- Силовые поля — это эмпирически найденные данные.

Типы атомов в СП



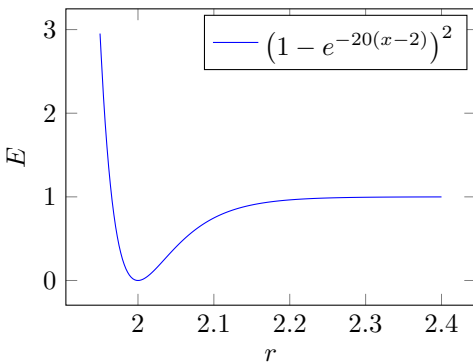
Потенциал для описания связи

Потенциал Морзе

$$U(l) = D_e \{1 - e^{-a(l-l_0)}\}^2$$

Более распространённый

$$U(l) = \frac{k_i}{2} (l_i - l_0)^2$$

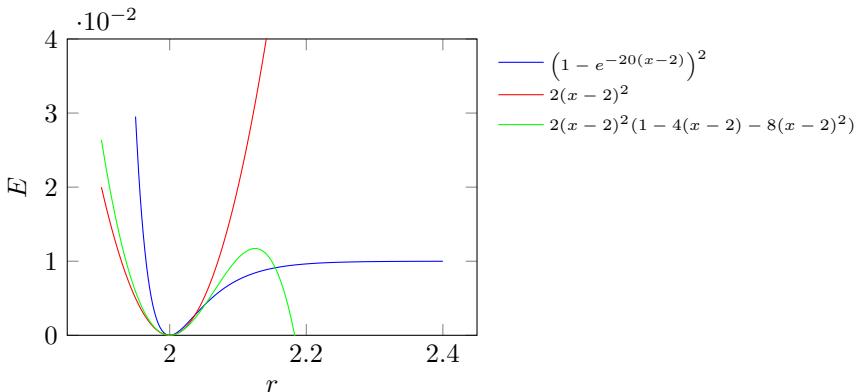


Параметры при описании связи

$$E = \frac{k}{2}(r - r_0)^2$$

связь	$r_0, \text{Å}$	$k, \text{kcal mol}^{-1}\text{Å}^{-2}$
Csp ₃ -Csp ₃	1.523	317
Csp ₂ -Csp ₂	1.337	690
Csp ₂ -Osp ₂	1.208	777
Csp ₃ -Nsp ₃	1.438	367

Кубический и прочие варианты



$$U = \frac{k_i}{2} (l_i - l_0)^2 (1 - k'(l_i - l_0) - k''(l_i - l_0)^2 - k'''(l_i - l_0)^3 - k''''(l_i - l_0)^4 \dots)$$

Потенциал валентного угла

$$U(\phi) = \frac{k_i}{2}(\phi_i - \phi_0)^2$$

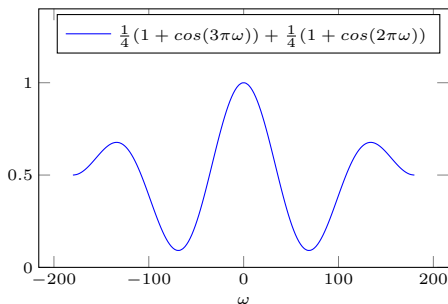
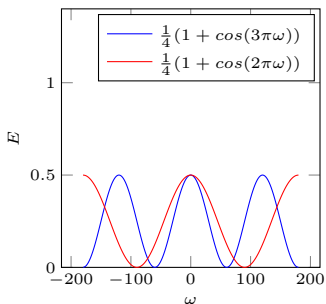
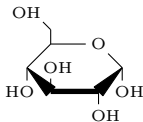
или

$$U(\phi) = \frac{k_i}{2}(\phi_i - \phi_0)^2(1 - k'(\phi_i - \phi_0) - k''(\phi_i - \phi_0)^2 - \\ - k'''(\phi_i - \phi_0)^3 - k''''(\phi_i - \phi_0)^4 \dots)$$

Потенциал торсионного угла

$$U(\omega) = \sum_{\text{torsions}} \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\omega - \gamma))$$

Сложный угол О-С-С-О (сахар в ДНК)



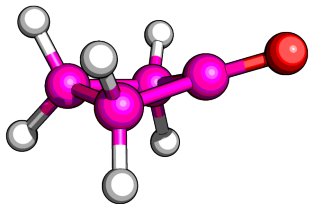
Потенциал торсионного угла

$$U(\omega) = \frac{V_1}{2}(1 + \cos\omega) + \frac{V_2}{2}(1 + \cos 2\omega) + \frac{V_3}{2}(1 + \cos 3\omega) \dots$$

- Для поля MM2 используют три члена.
- Поле OPLS использует ряды с 4-ю слагаемыми.

$$U(\omega) = \frac{1}{2} [F_1(1 + \cos\omega) + F_2(1 - \cos 2\omega) + F_3(1 + \cos 3\omega) + F_4(1 - \cos 4\omega)]$$

"Неправильные" торсионные углы



$$U(\omega) = V_1(1 - \cos\omega)$$

$$U(\omega) = V_1(\omega - \omega_0)^2$$

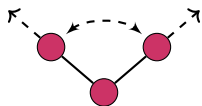
Для циклобутанона кислород должен находиться в одной плоскости с с1,с2,с3.

Используют потенциал, где перечисление не 1-2-3-4, а 1-4-2-3

Кросс-составляющие в силовых полях

Кросс-составляющие отражают зависимость состояния одной связи или угла от состояния соседней связи.

Существуют: stretch-strech, stretch-bend, stretch-torsion



$$U(l_1, l_2) = \frac{K_{l_1 l_2}}{2} (l_1 - l_{1,0})^2 (l_2 - l_{2,0})^2$$

$$U(l_1, l_2, \phi) = \frac{K_{l_1 l_2 \phi}}{2} [(l_1 - l_{1,0})^2 + (l_2 - l_{2,0})^2] (\phi - \phi_0)$$

Нековалентные взаимодействия

- Нековалентные взаимодействия являются определяющими в формировании структуры биополимеров.
- Так как эти взаимодействия реализуются через пространство, то часто они описываются как функции, обратно пропорциональные расстоянию между двумя атомами.

Электростатические взаимодействия

Допустим, что поверхность единичного потенциала можно представить зарядами в центрах атомов.

Тогда электростатические взаимодействия будут описываться по закону Кулона:

$$U(q_1, q_2) = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{ij}};$$

$$U = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{ij}}$$

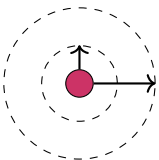
Электростатические взаимодействия

Очевидно, что количество вычислений растет значительно быстрее количества частичных зарядов.

Существуют следующие упрощения:

- Разрастание центрального мультиполя (ММ малых молекул)
- Двойное обрезание
- Потенциал реакционного поля
- Суммирование Эвальда

Двойное обрезание



Для сферы А мы считаем все частичные заряды, а для сферы А-В мы будем считать взаимодействие групп зарядов с нашим атомом.

$$U_1 = \sum_{i=1}^{N_A} \frac{q_1 q_i}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{1i}} + \sum_{j=1}^{N_{group}} \frac{q_1 q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{1j}}$$

Потенциал реакционного поля

Основная идея: мы считаем, что за некоторым расстоянием плотность заряда одинаковая, и, следовательно, известна некая диэлектрическая проницаемость среды.

$$U_{ij} = \frac{q_1 q_i}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{1i}} \left[1 + \frac{\epsilon_{rf} - \epsilon_r}{2\epsilon_{rf} + \epsilon_r} \frac{r_{ij}^3}{r_c^3} \right] - \frac{q_1 q_i}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_c} \frac{3\epsilon_{rf}}{2\epsilon_{rf} + \epsilon_r}$$

Суммирование Эвальда

Основная идея: нам нужно учитывать не только заряды в ближайшем окружении, но и, как в кристалле, заряды, находящиеся в соседних ячейках.

$$U_{ij} = \sum_{x=1}^{N_x} \sum_{y=1}^{N_y} \sum_{z=1}^{N_z} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N N \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{ij}}$$

Это сходится, но очень медленно.

Суммирование Эвальда

Эвальд предложил перевести этот ряд в сумму 2-ух быстро сходящихся рядов и константы.

$$U = U_{dir} + U_{rec} + U_0$$

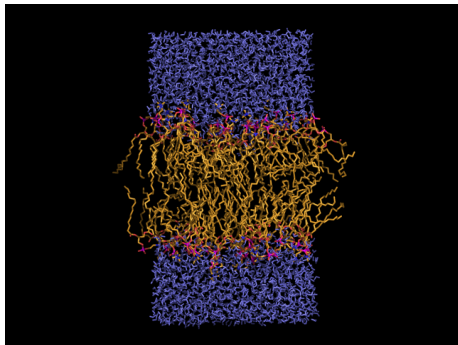
$$U_{dir} = f/2 \sum_{i,j}^N \sum_{x=1}^{N_x} \sum_{y=1}^{N_y} \sum_{z=1}^{N_z} q_i q_j \frac{\operatorname{erfc}(\beta r_{ij,n})}{r_{ij,n}}$$

$$U_{rec} = \frac{f}{2} \pi V \sum_{i,j}^N q_i q_j \sum_{m_x} \sum_{m_y} \sum_{m_z} \frac{\exp(-\pi m/\beta)^2 + 2\pi i m (r_i \cdot r_j)^2}{m}$$

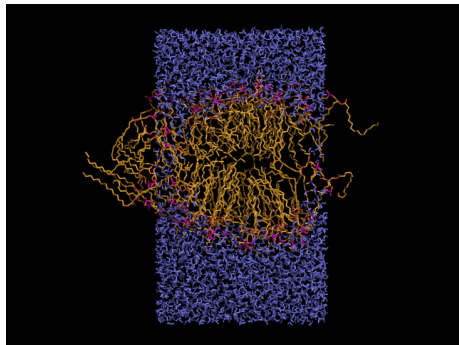
$$U_0 = \frac{f\beta}{\sqrt{\pi}} \sum_i^N q_i^2$$

Где бета - это параметр, определяющий соотношение прямого и обратного взаимодействий

Суммирование Эвальда vs двойное обрезание



Самосборка с PME



Самосборка с Cut-off

Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия

- В основе природы Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий лежат электронные эффекты: дисперсионные и обменные.
- В принципе, рассчитать такие эффекты можно в QM, но это далеко не тривиальная задача.
- В ММ нам надо считать такие взаимодействия быстро, на сегодняшний день наиболее часто используют потенциал Леонарда-Джонса:

$$U_{VdW} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$

Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия

Наряду с потенциалом Леонарда-Джонса используют потенциал Букингама:

$$U_{bh}(r_{ij}) = A_{ij} \exp(-B_{ij} r_{ij}) - \frac{C_{ij}}{r_{ij}^6}$$

или для описания ионов металлов 4-6-12

$$U(r_{ij}) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N -\frac{C_{ij}}{r^4} + 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$

Взаимодействия между разными типами атомов

Константы для разных типов атомов будут разные. Для их определения существуют правила смешивания:

$$\sigma_{AB} = \frac{1}{2} (\sigma_{AA} + \sigma_{BB})$$

$$\epsilon_{AB} = \sqrt{\epsilon_{AA}\epsilon_{BB}}$$

Это не единственный вариант правила смешивания, но такой подход наиболее распространён для моделирования биологических систем

Различия для 1-4 взаимодействий

- Так как 1-4 взаимодействия могут быть уже учтены в описании торсионного угла, то может быть, что силовых полях такие нековалентные взаимодействия не учитываются.
- В полях семейства AMBER, 1-4 VdW взаимодействия всё-таки учитываются, но их потенциал делится на 2.

Водородные связи

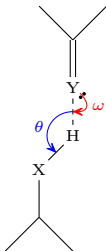
- В силовых полях водородная связь часто описывается как комбинация Ван-дер-Ваальсовых и Кулоновских взаимодействий
- Существуют силовые поля, где водородная связь задаётся своим потенциалом на основе потенциала Леонарда-Джонса 10-12:

$$U_{HB} = \frac{A^{10}}{r} - \frac{C^{12}}{r}$$

Водородные связи

Для точного описания водородной связи вносят поправки, учитывающие геометрию водородной связи:

$$U_{HB} = \left(\frac{C}{d^6} - \frac{D}{d^4} \right) \cos^m \theta$$



$$U_{HB} = \left(\frac{A}{r_{H...Ac}^{10}} - \frac{C}{r_{H...Ac}^{12}} \right) \cos^2 \theta_{Don-H...Acc} \cos^4 \omega_{LP-Acc...H}$$

Эффективный парный потенциал

Для системы из 1000 частиц существует 499500 парных взаимодействий и 166167000 тройных взаимодействий.

Выход есть:

- Использование парного потенциала с 'правильной' параметризацией.
- Пример: использовать большие частичные заряды для фазы, чем для одной молекулы.
- Это работает для воды. 1.85 D vs 2.6 D

Модели воды

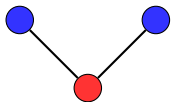
- Вода - достаточно сложный объект.
- Важно, что модель воспроизводила как свойства одной молекулы, так и свойства фазы.

Существуют три основных класса моделей:

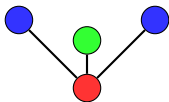
- Простые модели
- Поляризуемые модели
- Ab initio модели

Модели воды

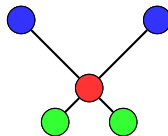
Простые модели



SPC,TIP3P



TIP4P



ST2,TIP5P

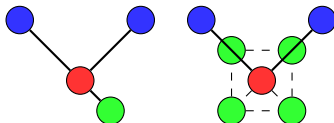
В большинстве случаев применяют так называемые rigid body варианты моделей, хотя и существуют модели, где связи представлены потенциалами.

Модели воды

Поляризуемые модели

Есть два подхода:

- Смещать центр заряда кислорода относительно центра атома
- Добавить точки вокруг кислорода, в которых может меняться заряд

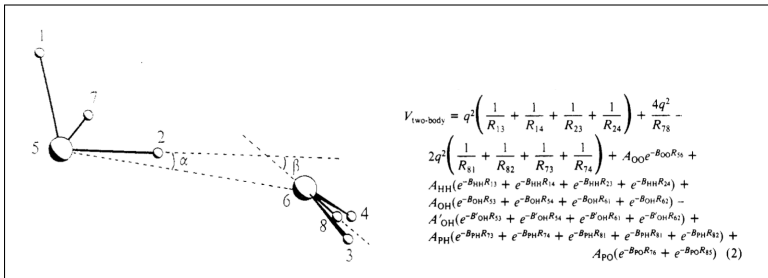


Модели воды

Ab initio модели

Базируются на квантовомеханических вычислениях как одной, так и нескольких молекул воды.

NCC модель*:



* The Journal of Physical Chemistry, Vol. 94, No. 20, 1990

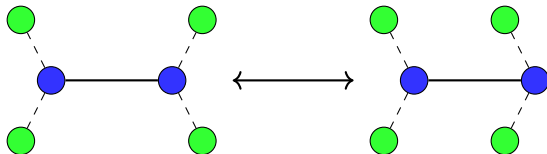
Conclusions

- ▶ No water model available is able to reproduce all the water properties with good accuracy. All empirical models are fitted to something and the ab initio models suck....
- ▶ It is, never the less, possible to describe the force field of water using simple empirical models, and predict nature in many fields.
- ▶ It is worth considering which models to use when performing any simulation including water. Computational cost vs accuracy.

Силловые поля с объединёнными атомами

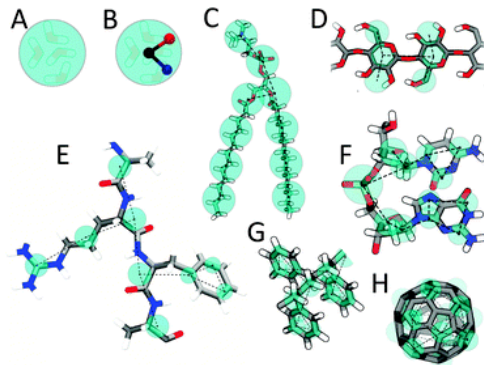
Основная идея: не учитывать атомы водорода, не принимающие участие в образовании водородной связи. К массе атома без водорода добавляется 1.

Есть проблема:



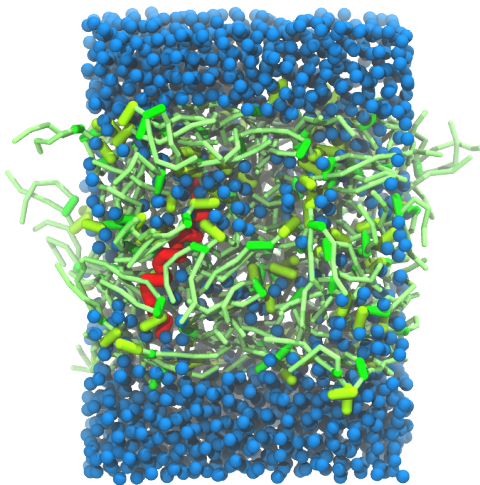
Силовое поле Martini с объединёнными атомами

Основная идея: объединять четыре тяжелых атома и связанные ими атомы водорода в одну частицу.

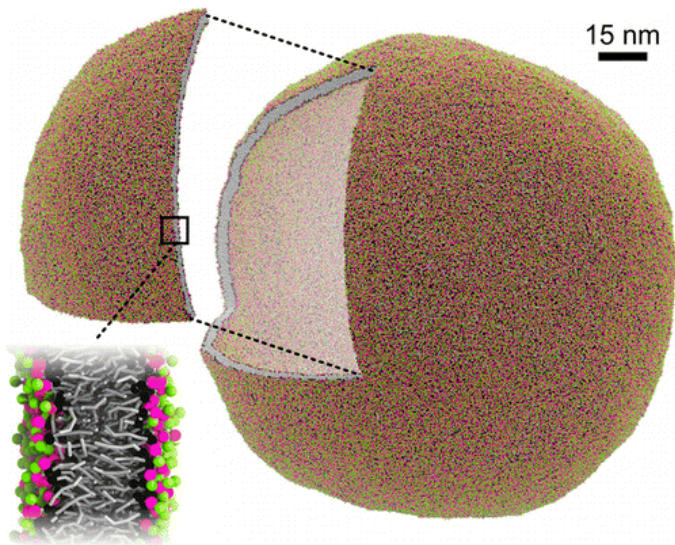


<http://md.chem.rug.nl/cgmartini/index.php/about>

Примеры систем из Martini



Примеры систем из Martini



Молекулярная механика твердого тела

SiO_2 - типичный объект подобных исследований. Часто бывает необходимо наблюдать дефекты в образовании кристаллической структуры.

Ковалентную составляющую заменяют на модифицированные нековалентные потенциалы:

$$U = \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \left(4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right)$$

GlassFF:

$$U = \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \left(D_0 \left[e^{r(1-r_{ij}/r_0)} - 2e^{\frac{r}{2}(1-r_{ij}/r_0)} \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right)$$