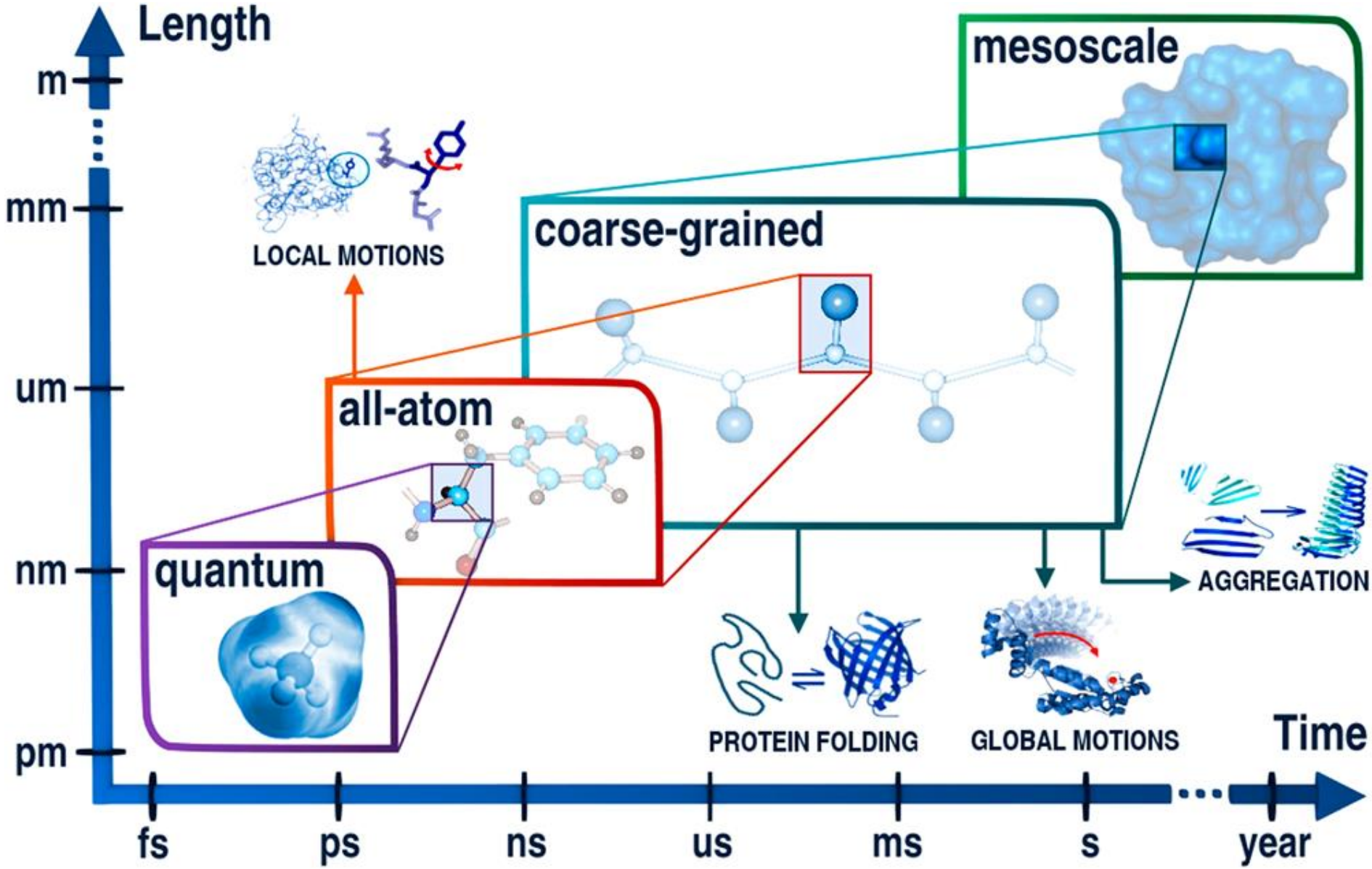
Wykład 3

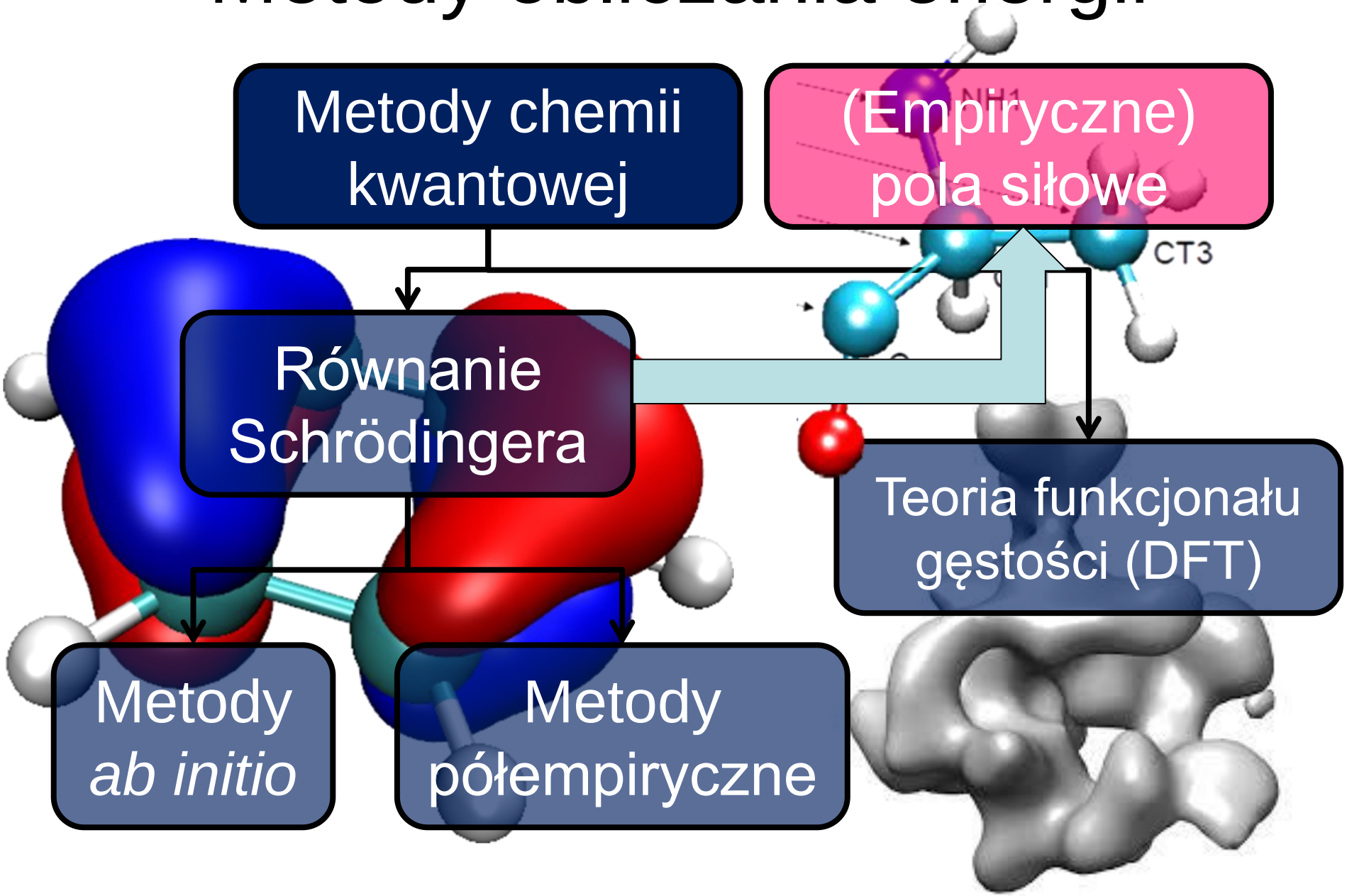
Empiryczne pola siłowe, czyli co robić gdy chemia kwantowa jest za droga

Dokładność opisu w zależności od rozmiaru układu i skali czasowej zjawisk



S. Kmiecik et al., *Chem. Rev.*, **116**, 7898–7936 (2016)

Metody obliczania energii



Hiperpowierzchnia energii potencjalnej w przybliżeniu Borna-Oppenheimera

$$\Psi(\mathbf{R_1},\mathbf{R}_2,...,\mathbf{R}_N;\mathbf{r}_1,\mathbf{r}_2,...,\mathbf{r}_n)=$$

$$\Psi_N(\mathbf{R_1},\mathbf{R}_2,...,\mathbf{R}_N)\Psi_{el}(\mathbf{R_1},\mathbf{R}_2,...,\mathbf{R}_N;\mathbf{r}_1,\mathbf{r}_2,...,\mathbf{r}_n)$$

$$\Psi_N(\mathbf{R_1},\mathbf{R}_2,...,\mathbf{R}_N)= \delta(\mathbf{R}_1;\mathbf{R}_1^*)\cdots\delta(\mathbf{R}_N;\mathbf{R}_N^*)$$

$$E_p=\overbrace{\sum_{a<b}\frac{Z_aZ_b}{r_{ab}}}^{E_{p,NN}}+\overbrace{\left\langle\Psi_{el}\left|-\Delta_i-\sum_{ai}\frac{Z_a}{r_{ai}}+\sum_{i<j}\frac{1}{r_{ij}}\right|\Psi_{el}\right\rangle}^{E_{el}}=$$

$$E_{p,NN}+E_{el}=E(\mathbf{R_1},\mathbf{R}_2,...,\mathbf{R}_N)$$

$$\hat{H}_{el}\Psi_{el}=E_{el}\Psi_{el}$$

Charakterystyka metod chemii kwantowej

Zalety:

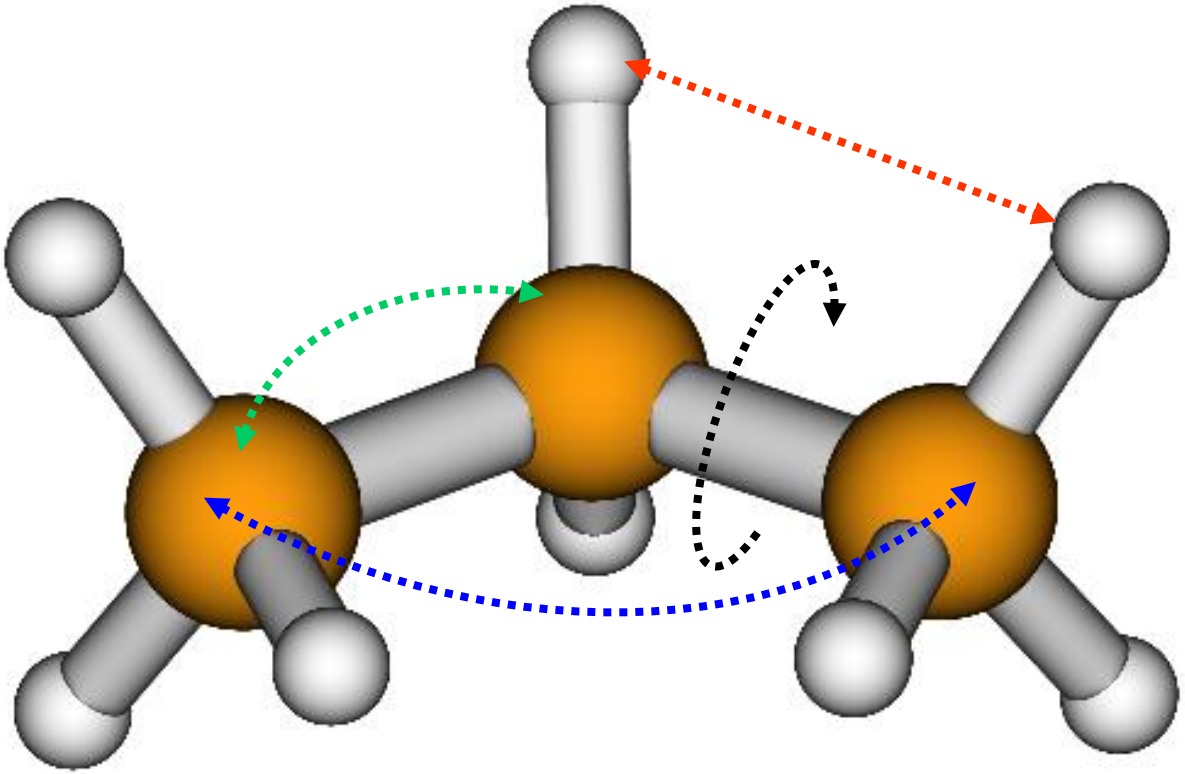
- Możliwość badania zarówno reakcji chemicznych jak i przemian konformacyjnych.
- Uniwersalność.
- Wysoka wiarygodność wyników.

Wady:

- Energia jest niejawną funkcją współrzędnych.
- Wysoki lub bardzo wysoki koszt obliczeń.

<u>Empiryczne pola siłowe:</u> przybliżone analityczne wyrażenia na energię potencjalną cząsteczki (cząsteczek) poprzez wielkości geometryczne wraz z odpowiednimi parametrami.

Cząsteczka jest traktowana jako układ kulek połączonych sprężynkami.



Charakterystyka empirycznych pól siłowych

Zalety:

- Energia jest jawną funkcją współrzędnych.
- Niski koszt obliczania energii.

Wady:

- Umożliwiają badanie jedynie przemian konformacyjnych i oddziaływań niekowalencyjnych.
- Mogą być stosowane tylko w klasie związków na które je sparametryzowano (nieprzenaszalność).
- Niska wiarygodność obliczonych energii.

Zastosowania empirycznych pól siłowych

- **Mechanika molekularna** (znajdowanie stabilnych konformacji)
- **Metody Monte Carlo** (znajdowanie średnich, badanie termodynamiki układu)
- **Dynamika molekularna** (badanie ewolucji czasowej cząsteczki lub układu cząsteczek, znajdowanie średnich, badanie termodynamiki układu)

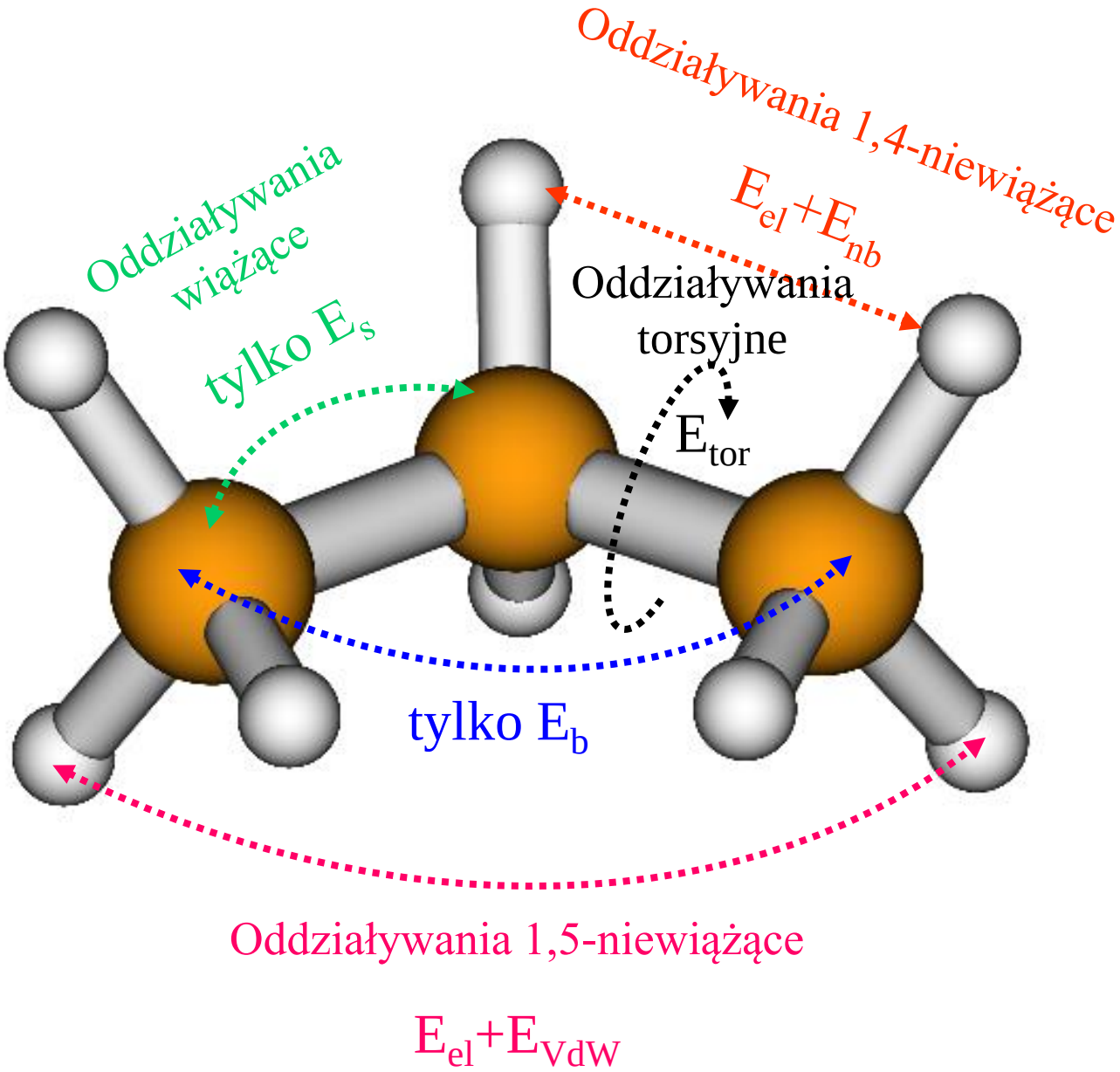
Wybór zmiennych

- **Współrzędne kartezjańskie**
  - pola MM Allingera (węglowodory, alkohole, estry)
  - AMBER (biomolekuły)
  - CHARMM (biomolekuły)
  - CFF (biomolekuły)
  - XPLOR (udokładnianie struktur krystalograficznych)
- **Kąty dwuścienne**
  - ECEPP (peptydy i białka)

Pola siłowe zwykle do symulacji biomolekuł

Nazwa	Charakterystyka	Literatura
AMBER/OPLS	pełnoatomowe, atomy zjednoczone	Weiner et al., 1984; 1986; Cornell et al., 1995; Jorgensen et al., 1996 http://ambermd.org/
CHARMm	pełnoatomowe	Brooks et al., 1983; MacKerrel et al., 1998; 2001 http://www.charmm.org/
GROMOS	pełnoatomowe	van Gunsteren & Berendsen, 1987; Scott et al., 1999 http://www.gromos.net/
ECEPP/3	pełnoatomowe; sztywna geometria walencyjna	Nemethy et al., 1995; Ripoll et al., 1995 http://cbsu.tc.cornell.edu/software/ecep pak/ http://www.icm.edu.pl/kdm/ECEPPAK
DISCOVER (CVFF)	pełnoatomowe	Dauber-Osguthorpe, 1988; Maple et al., 1998

Podział energii oddziaływań w mechanice molekularnej ze względu na topologiczną odległość atomów



Typy atomów w emipirycznych polach siłowych

Typ atomu zależy nie tylko od jego położenia w układzie okresowym ale także od otoczenia

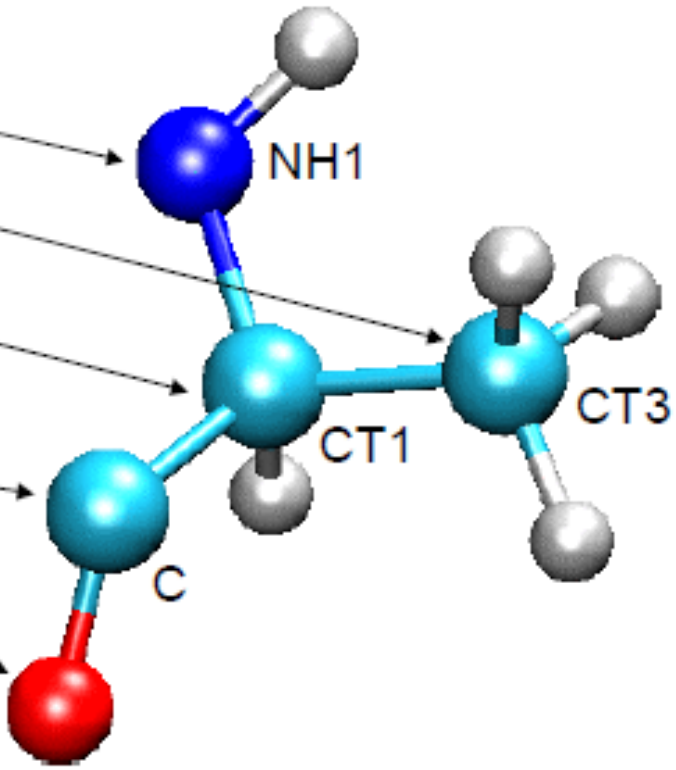
N (azot grupy peptydowej)

CT (węgiel alifatyczny sp^3)

CT (węgiel alifatyczny sp^3)

C (węgiel karbonylowy sp^2)

O (tlen karbonylowy sp^2)



Wyrażenie na energię konformacyjną w empirycznych polach siłowych

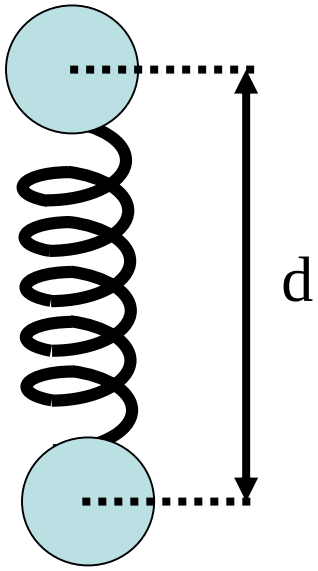
$$E = \overbrace{\sum_i \frac{1}{2} k_i^d \left(d_i - d_i^0\right)^2}^{E_s} + \overbrace{\sum_i \frac{1}{2} k_i^\theta \left(\theta_i - \theta_i^0\right)^2}^{E_b} +$$

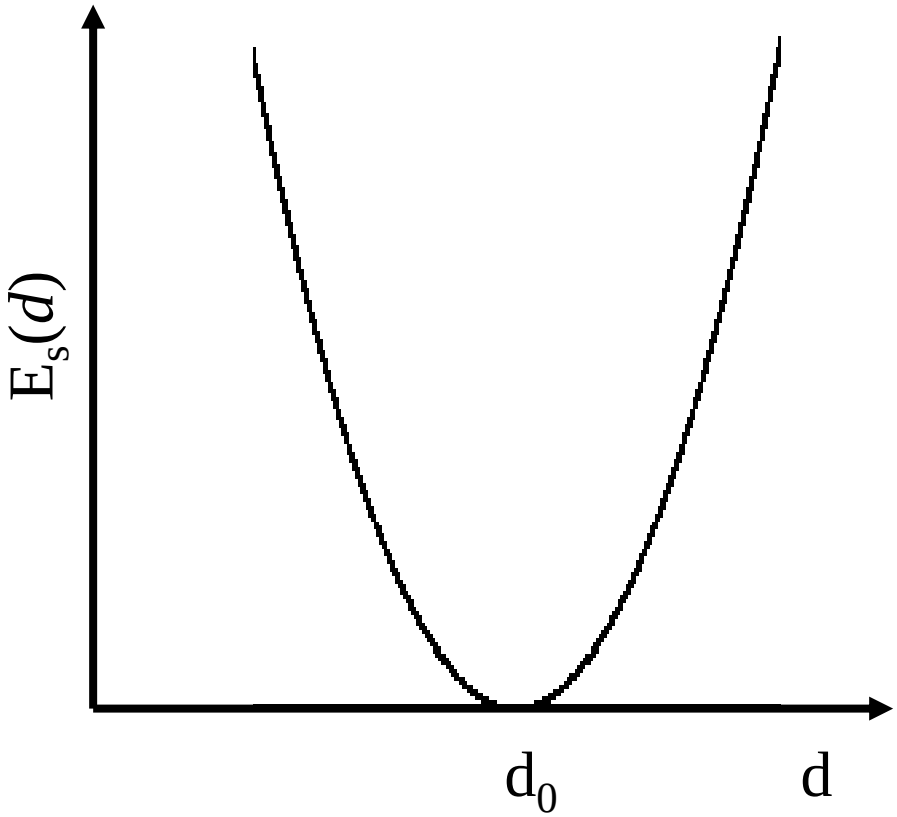
$$\overbrace{\sum_i \sum_{j<i} 332 \frac{q_i q_j}{D r_{ij}}}^{E_{el}} + \overbrace{\sum_i \sum_{j<i} \varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right)^6 \right]}^{E_{nb}} +$$

$$\overbrace{\sum_i \frac{V_i^{(1)}}{2} \left(1 + \cos \tau_i\right) + \frac{V_i^{(2)}}{2} \left(1 \pm \cos 2\tau_i\right) + \frac{V_i^{(3)}}{2} \left(1 + \cos 3\tau_i\right)}^{E_{tor}}$$

Energia odkształcenia wiązania

$$E_s(d) = \frac{1}{2} k^d \left(d - d^0\right)^2$$

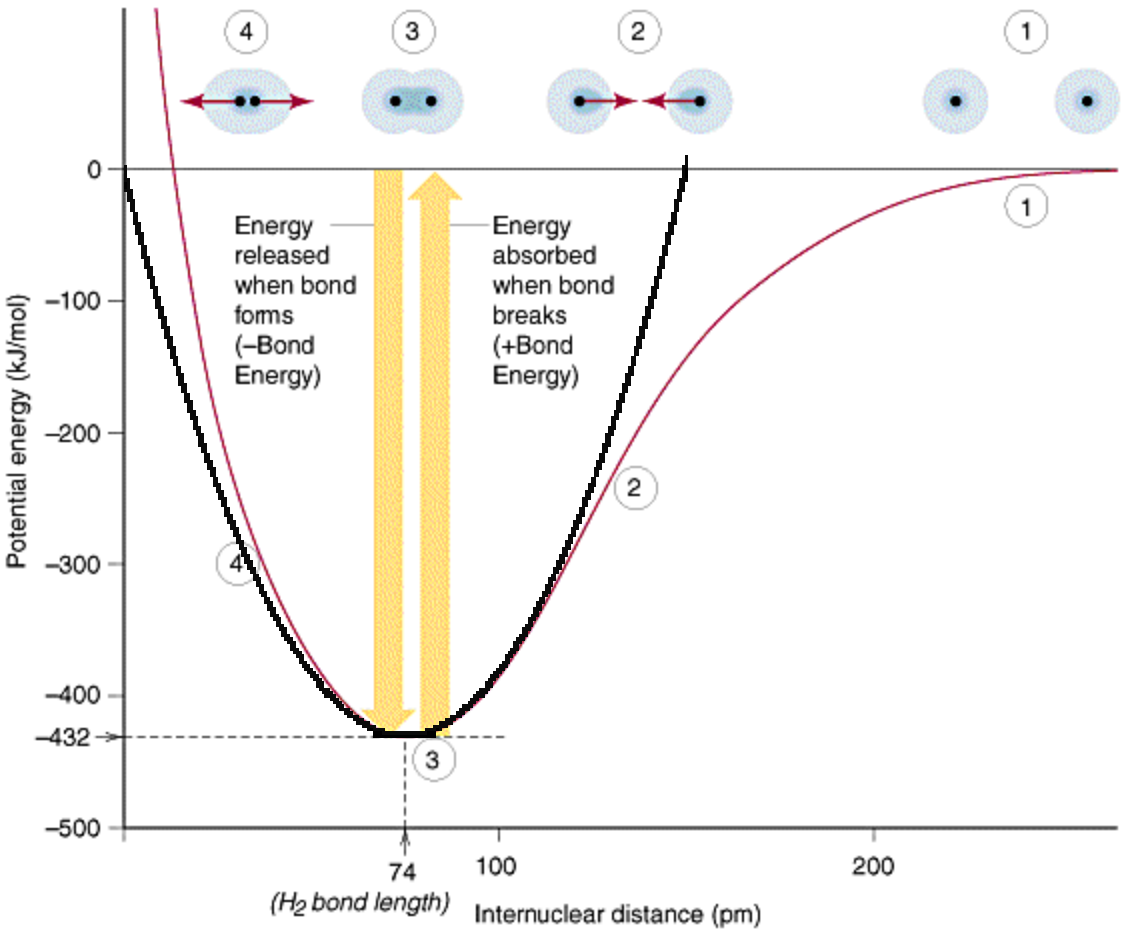




Typowe wartości stałych d^0 i k^d

Wiązanie	d^0 [A]	k^d [kcal/(mol A^2)]
Csp^3-Csp^3	1.523	317
Csp^3-Csp^2	1.497	317
Csp^2=Csp^2	1.337	690
Csp^2=O	1.208	777
Csp^2-Nsp^3	1.438	367
C-N (amid)	1.345	719

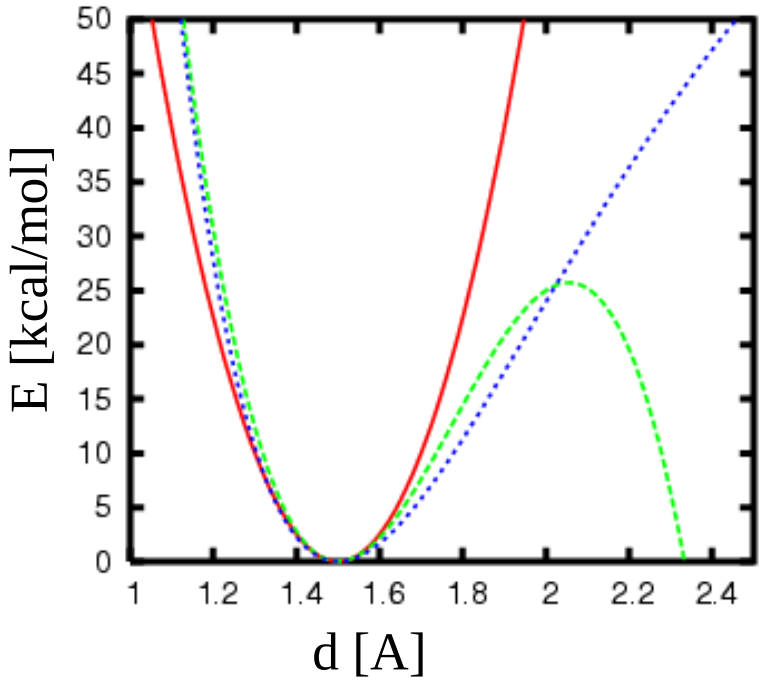
Porównanie krzywej energii potencjalnej cząsteczki wodoru z krzywą odpowiadającą energii odkształcenia wiązania H-A w mechanice molekularnej



Potencjały które uwzględniają asymetrię krzywych energii wiązań

$$E_s(d) = \frac{1}{2}k^d\left(d-d^0\right)^2 - \frac{1}{6}\kappa\left(d-d^0\right)^3$$ potencjał anharmoniczny

$$E_s(d) = D_e\left[\left(1-e^{-b(d-d_e)}\right)^2 - 1\right]$$ potencjał Morse'a



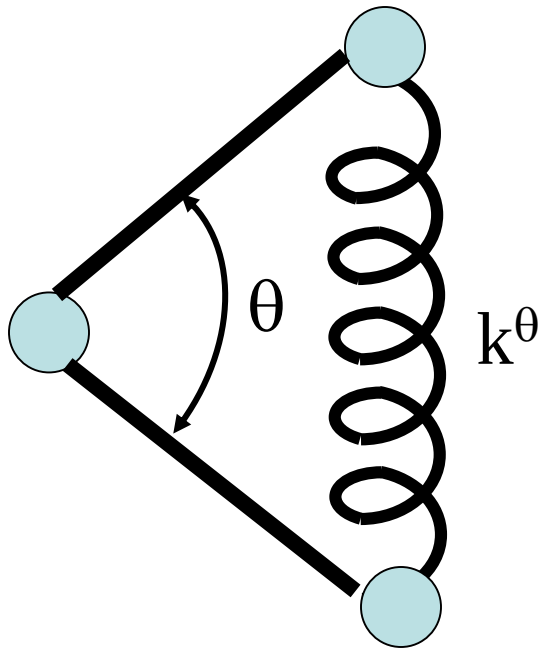
Potencjał harmoniczny

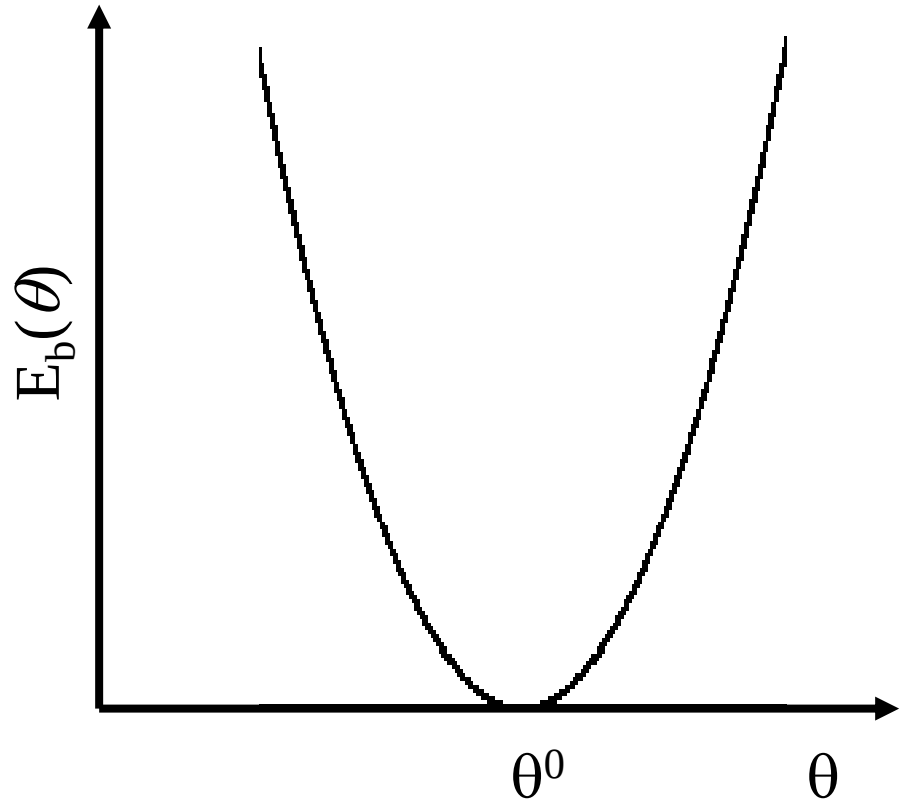
Potencjał anharmoniczny

Potencjał Morse'a

Energia odkształcenia kąta walencyjnego

$$E_b(\theta) = \frac{1}{2} k^{\theta} \left(\theta - \theta^0\right)^2$$



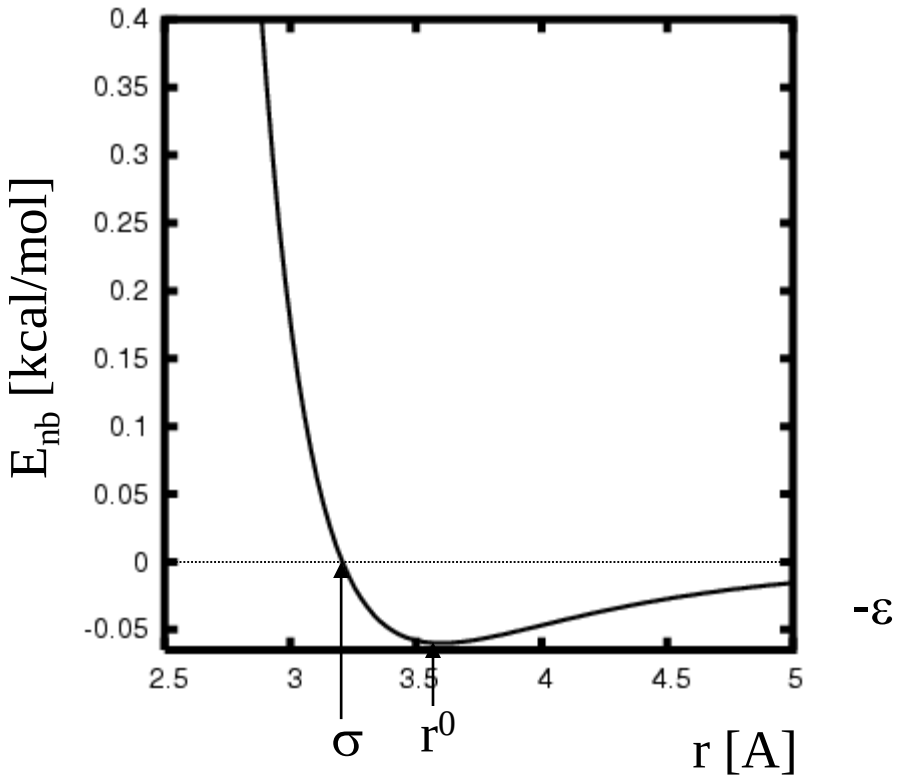


Typowe wartości stałych θ^0 i k^θ

Kąt	θ^0 [stopnie]	k^θ [kcal/(mol stopień^2)]
Csp^3-Csp^3-Csp^3	109.47	0.0099
Csp^3-Csp^3-H	109.47	0.0079
H-Csp^3-H	109.47	0.0070
Csp^3-Csp^2-Csp^3	117.2	0.0099
Csp^3-Csp^2=Csp^2	121.4	0.0121
Csp^3-Csp^2=O	122.5	0.0101

Potencjał niewiążący Lennarda-Jonesa (6-12)

$$E_{nb}(r) = \varepsilon\left[\left(\frac{r^0}{r}\right)^{12} - 2\left(\frac{r^0}{r}\right)^{6}\right] \qquad E_{nb}(r) = 4\varepsilon\left[\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{6}\right]$$



$$r^o = 2^{\frac{1}{6}}\sigma$$

$$r_{ij}^0 = r_i^0 + r_j^0$$

$$\varepsilon_{ij} = \sqrt{\varepsilon_i \varepsilon_j}$$

Przykładowe parametry ε_i i r^0_i

Typ atomu	r^0	ε
C(karbonyl)	1.85	0.12
C(sp^3)	1.80	0.06
N(sp^3)	1.85	0.12
O(karbonyl)	1.60	0.20
H(związany z C)	1.00	0.02
S	2.00	0.20

Inne potencjały niewiążące

$$E_{nb}(r) = A\exp\left(-\frac{r}{\rho}\right) - \frac{C}{r^6}$$

Potencjał Buckinghama

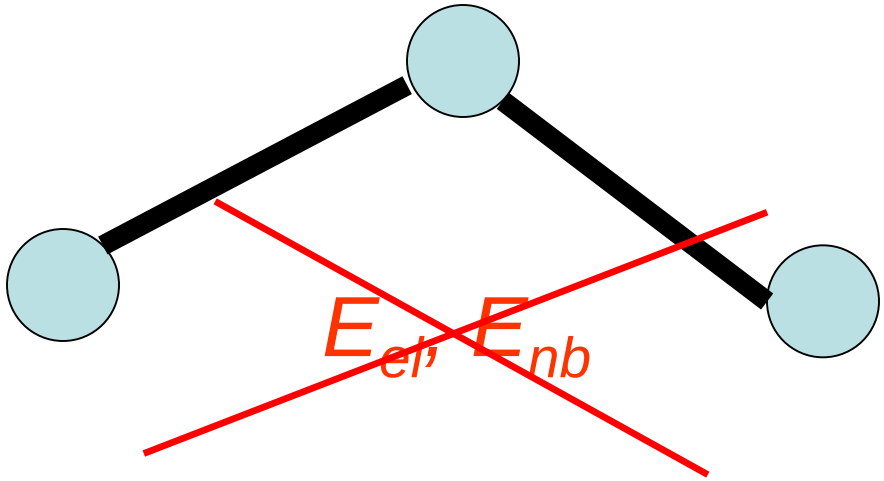
$$E_{hb}(r) = \frac{C}{r^{12}} - \frac{D}{r^{10}}$$

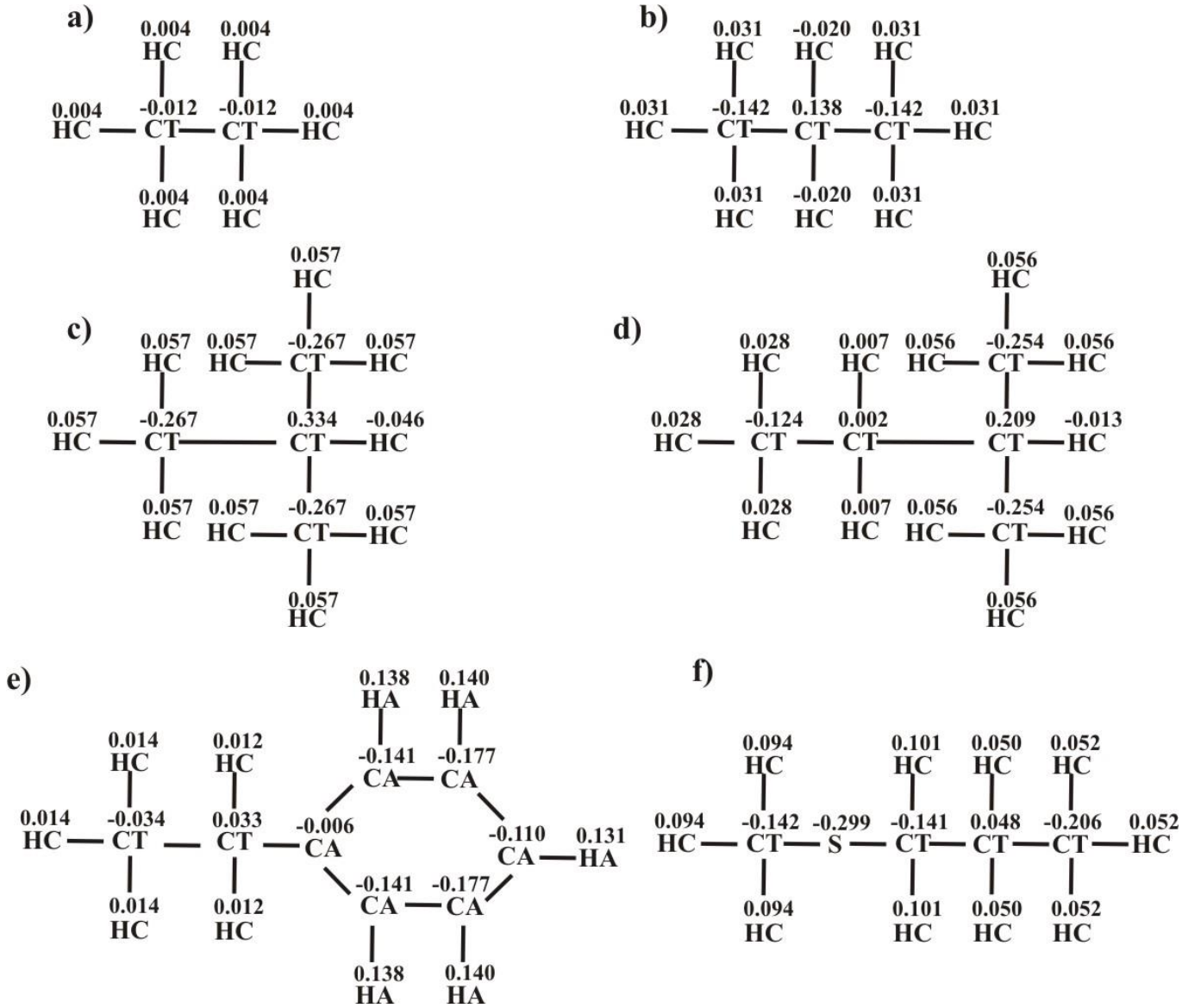
Potencjał 10-12 używany w niektórych polach siłowych do opisu wiązań wodorowych

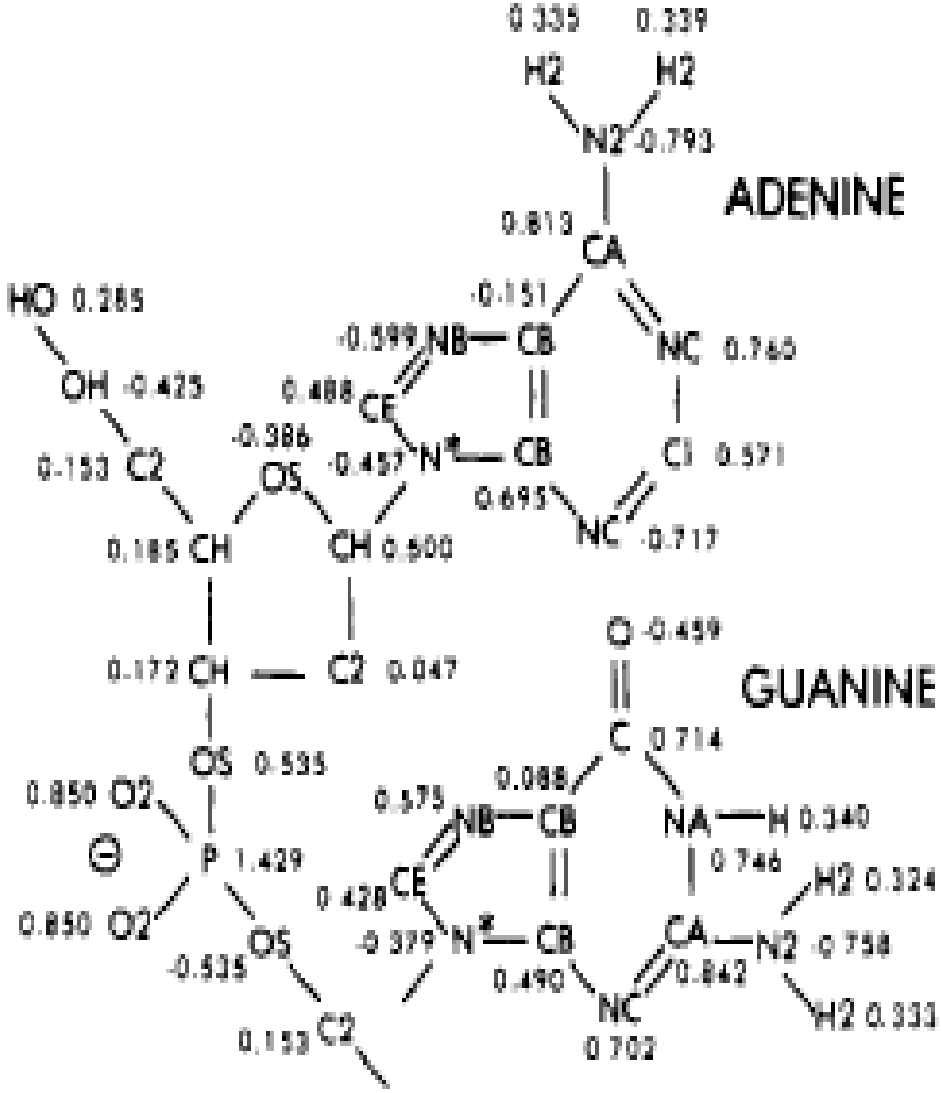
Energia oddziaływań elektrostatycznych

$$E_{el} = \sum_{i} \sum_{j<i} 332 \frac{q_i q_j}{D r_{ij}}$$

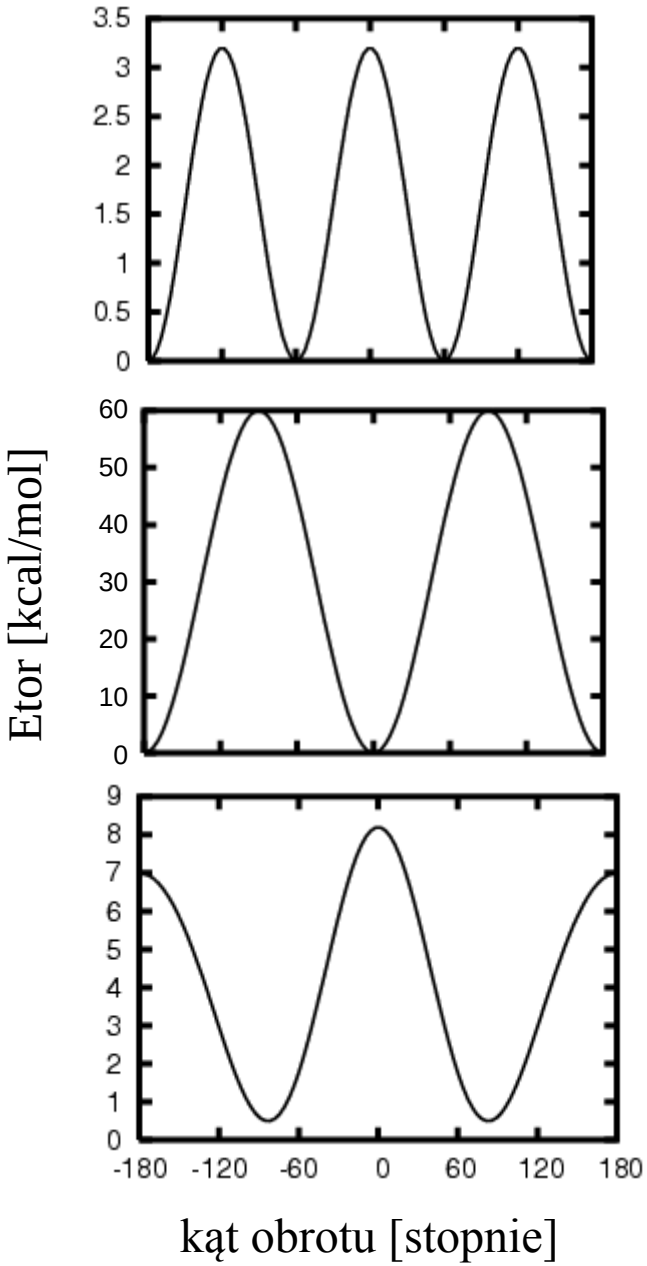
E_{el} i E_{nb} NIE OBLICZAMY dla par atomów związanych albo dołączonych do wspólnego atomu. Energia tych oddziaływań jest opisywana przez E_s (energia odkształcenia wiązań) i E_b (energia odkształcenia kątów walencyjnych).




a)
0.004 HC
0.004 HC
0.004 HC
-0.012 CT
-0.012 CT
0.004 HC
0.004 HC
0.004 HC
b)
0.031 HC
-0.020 HC
0.031 HC
0.031 HC
-0.142 CT
0.138 CT
-0.142 CT
0.031 HC
0.031 HC
-0.020 HC
0.031 HC
c)
0.057 HC
0.057 HC
0.057 HC
-0.267 CT
0.057 HC
0.057 HC
-0.267 CT
0.334 CT
-0.046 HC
0.057 HC
0.057 HC
-0.267 CT
0.057 HC
0.057 HC
d)
0.056 HC
0.028 HC
0.007 HC
0.056 HC
-0.254 CT
0.056 HC
0.028 HC
-0.124 CT
0.002 CT
0.209 CT
-0.013 HC
0.028 HC
0.007 HC
0.056 HC
-0.254 CT
0.056 HC
0.056 HC
e)
0.138 HA
0.140 HA
0.014 HC
0.012 HC
-0.141 CA
-0.177 CA
0.014 HC
-0.034 CT
0.033 CT
-0.006 CA
-0.110 CA
0.131 HA
-0.141 CA
-0.177 CA
0.014 HC
0.012 HC
0.138 HA
0.140 HA
f)
0.094 HC
0.101 HC
0.050 HC
0.052 HC
0.094 HC
-0.142 CT
-0.299 S
-0.141 CT
0.048 CT
-0.206 CT
0.052 HC
0.094 HC
0.101 HC
0.050 HC
0.052 HC


ADENINE
GUANINE
0.335
0.339
H2
H2
N2
-0.793
0.813
CA
-0.151
-0.599
NB
CB
NC
0.765
HO
0.285
OH
-0.425
0.488
CE
-0.386
OS
-0.457
N*
CB
CI
0.571
0.153
C2
0.695
NC
-0.717
0.185
CH
CH
0.500
O
-0.459
0.172
CH
C2
0.047
C
0.714
OS
0.535
0.088
0.575
NB
CB
NA
H
0.340
0.850
O2
P
1.429
0.746
H2
0.324
0.428
CE
0.850
O2
-0.379
N*
CB
CA
N2
-0.758
-0.535
OS
0.490
0.842
NC
H2
0.333
0.153
C2
0.702

Podstawowe typy potencjałów torsyjnych



Pojedyncze wiązanie pomiędzy atomami węgla lub węgla sp^3 i azotu sp^3.

Przykład: ugrupowanie C-C-C-C

$$E_{tor}(\tau) = 1.6[1 + \cos 3\tau]$$

Wiązania podwójne lub częściowo podwójne.

Przykład: ugrupowanie C-C=C-C

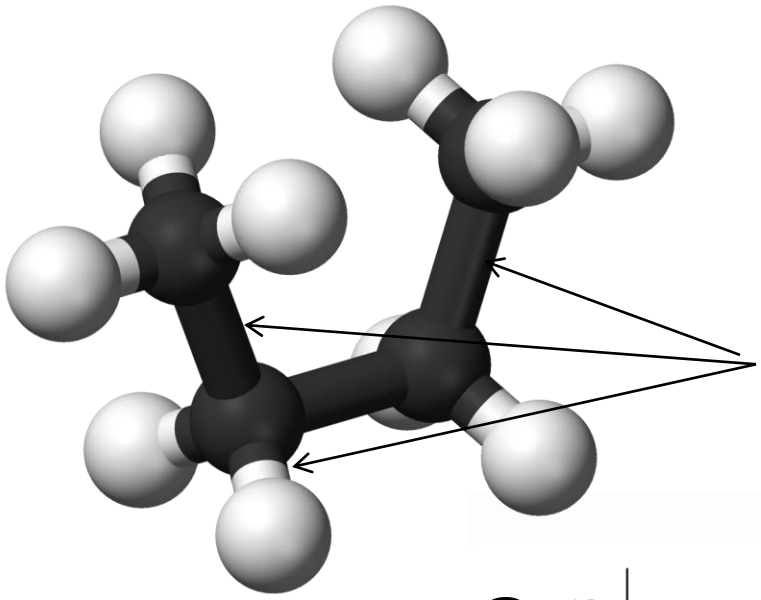
$$E_{tor}(\tau) = 30[1 - \cos 2\tau]$$

Wiązanie pojedyncze między atomami elektroujemnymi.

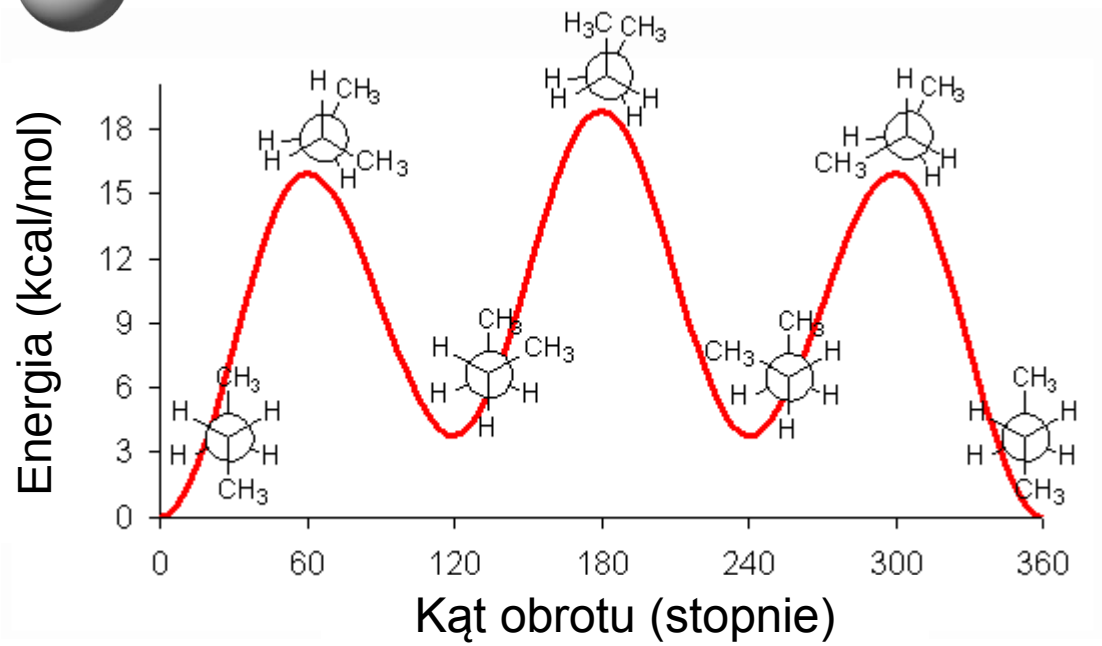
Przykład: ugrupowanie C-S-S-C

$$E_{tor}(\tau) = 3.5[1 + \cos 2\tau] + 0.6[1 + \cos \tau]$$

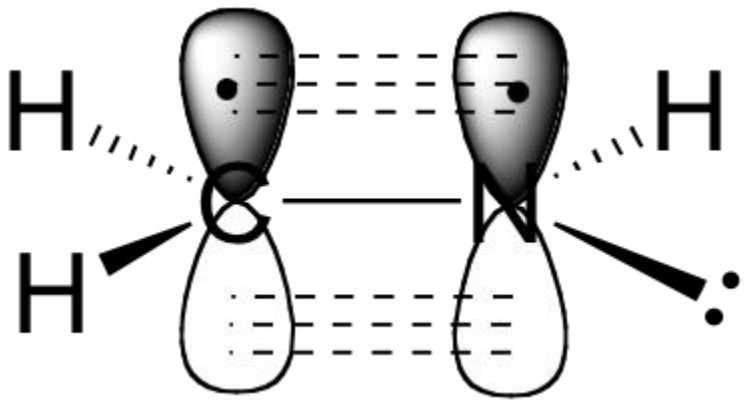
Pochodzenie trójkrotnej bariery obrotu wokół wiązań pojedynczych



Oddziaływania między parami elektronowymi wiązań

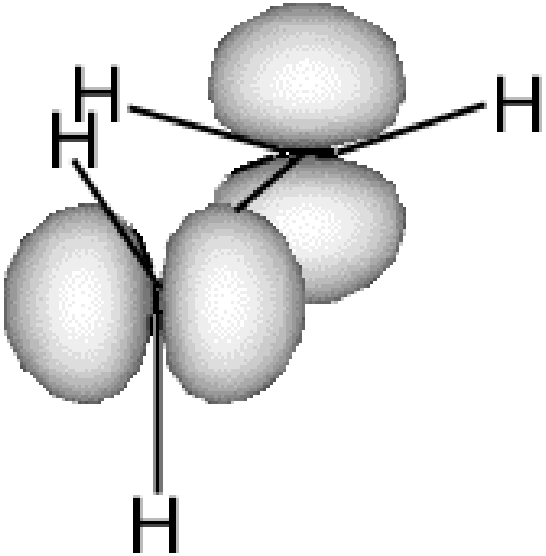


Pochodzenie bariery obrotu wokół wiązania podwójnego



Wiązanie nieobrócone

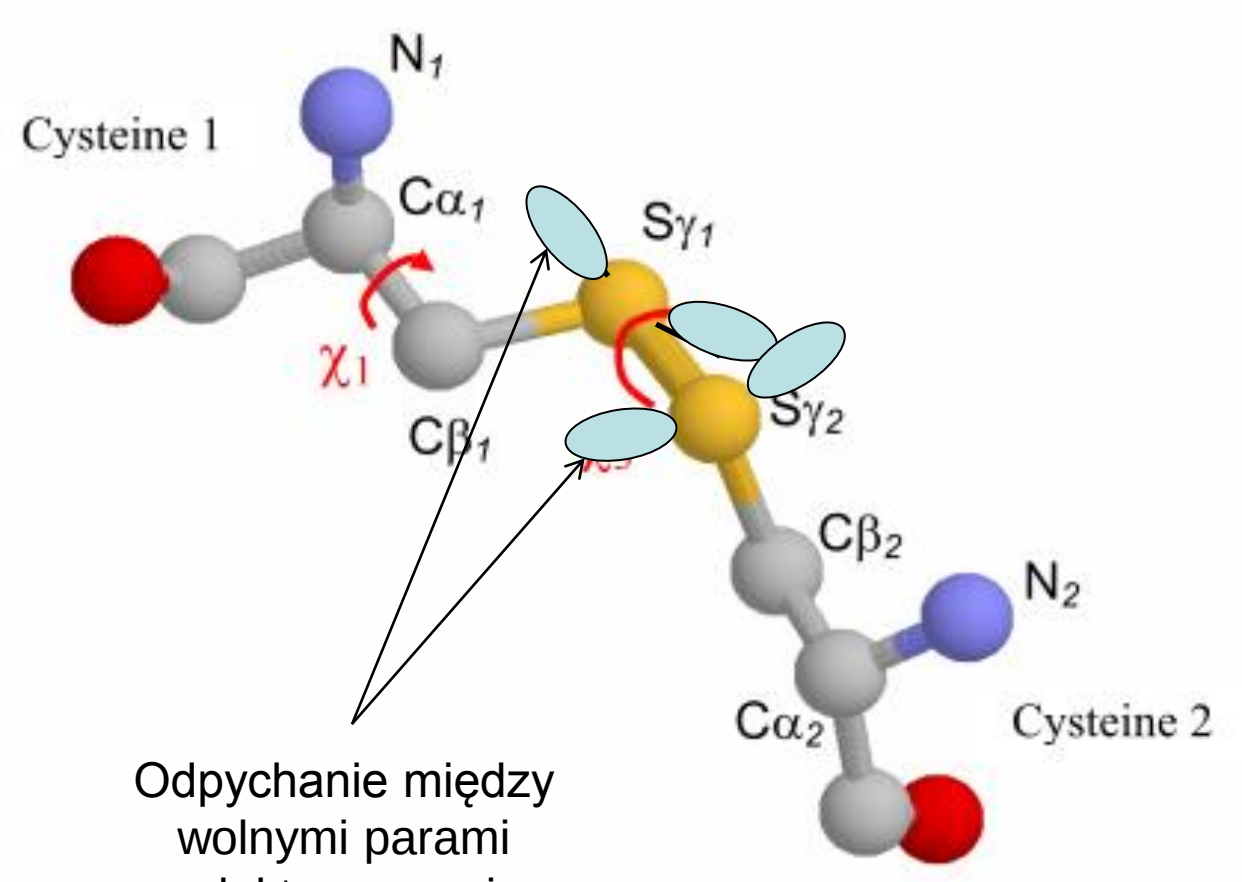
Stan zamkniętopowłokowy
(para wiążąca elektronów π)



Obrót o 90°

Stan otwartopowłokowy
(2 niesparowane elektrony)

Pochodzenie bariery obrotu wokół wiązań pomiędzy atomami elektroujemnymi



Odpychanie między wolnymi parami elektronowymi

Porównanie krzywych energii torsyjnej disiarczku dimetylu obliczonych metodą ab initio mechaniki kwantowej oraz na podstawie modelu elektrostatycznego

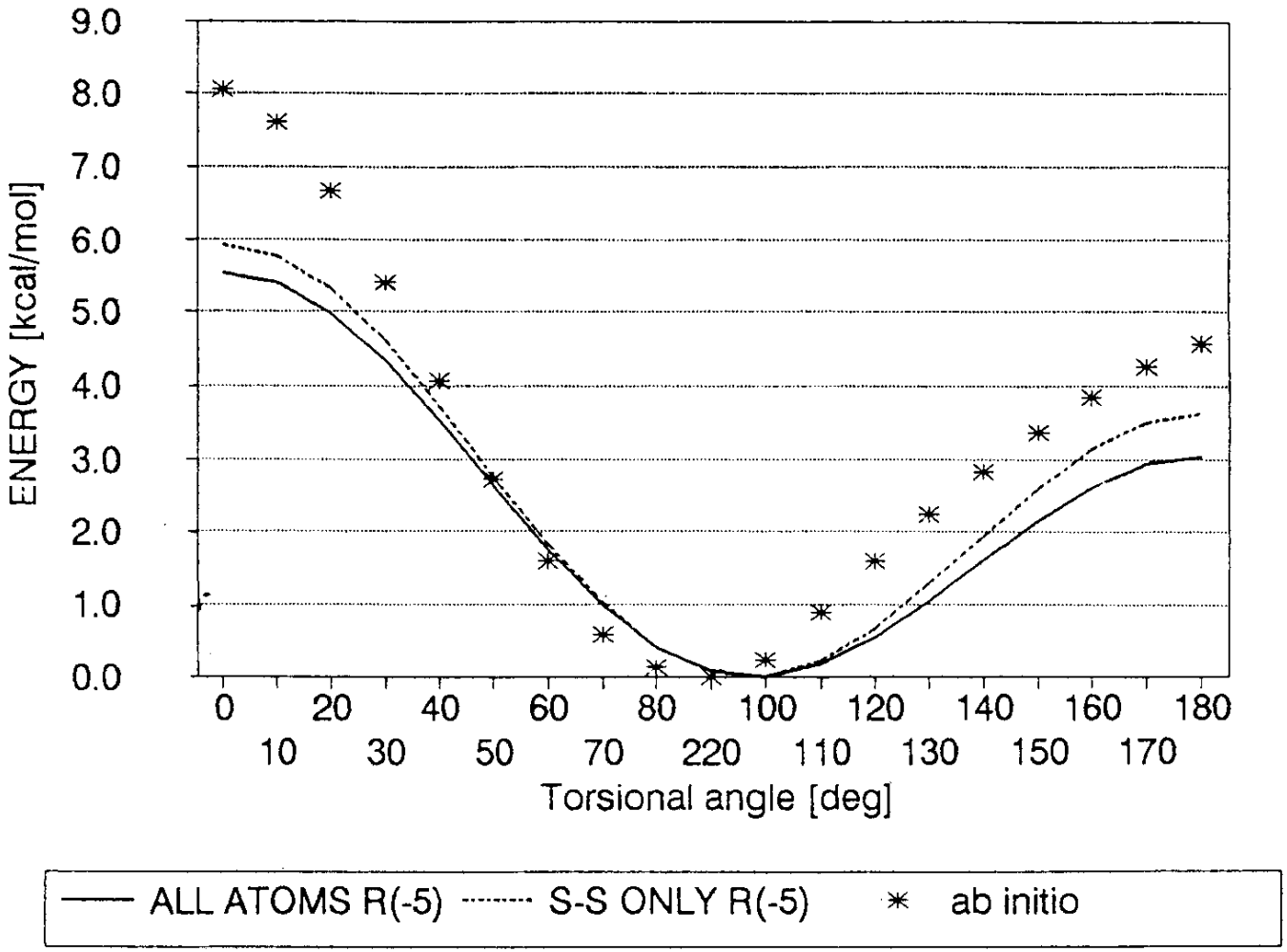
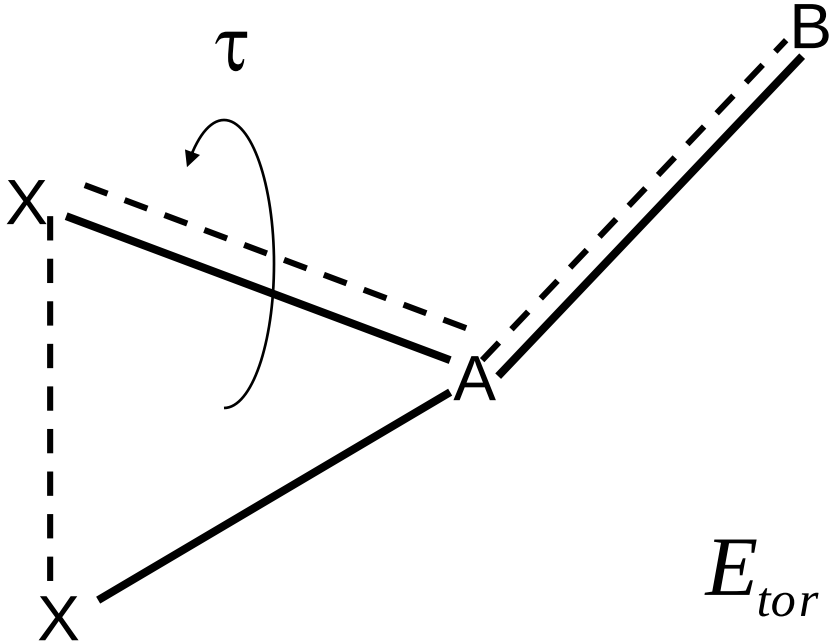


Figure 4. Torsional barriers for $CH_3S—SH$ obtained from Eq. (1) up to R^{-5} with the use of CAMM for all atomic centers (. . .) and S—S only (——). Cumulative atomic multipoles taken from equilibrium $CH_3S—SCH_3$ conformer.

Sokalski et al., Int. J. Quant. Chem., 1991, 18, 61-71

Potencjały “niewłaściwych” kątów torsyjnych



$$E_{tor} = \begin{cases} V_2\left[1-\cos 2\tau\right] \\ V_3\left[1+\cos 3\tau\right] \end{cases}$$

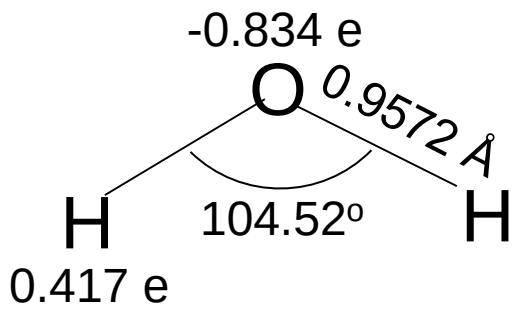
Źródła parametrów empirycznych pól siłowych

Wkład do energii	Źródła parametrów
Odkształcenia wiązań i kątów walencyjnych	Dane krystalograficzne i neutronograficzne, spektroskopia IR
Energia torsyjna	Spektroskopia NMR i FTIR
Energia oddziaływań niewiążących	Polaryzowalności, dane krystalograficzne i neutronograficzne
Energia elektrostatyczna	Molekularne potencjały elektrostatyczne
Wszystkie	Powierzchnie energii układów modelowych obliczone metodami chemii kwantowej

Uwzględnienie rozpuszczalnika

- Modele dyskretne wody
  - TIP3P
  - TIP4P
  - TIP5P
  - SPC
- Modele ciągłe wody
  - modele powierzchni dostępnej dla rozpuszczalnika
  - modele powierzchni molekularnej
  - uogólniony model Borna
  - model PCM).

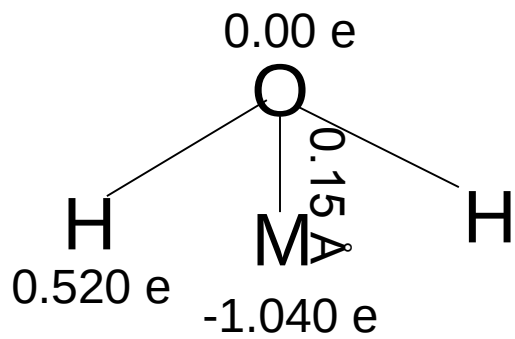
Model TIP3P



σ_O=3.1507 Å

ε_O=0.1521 kcal/mol

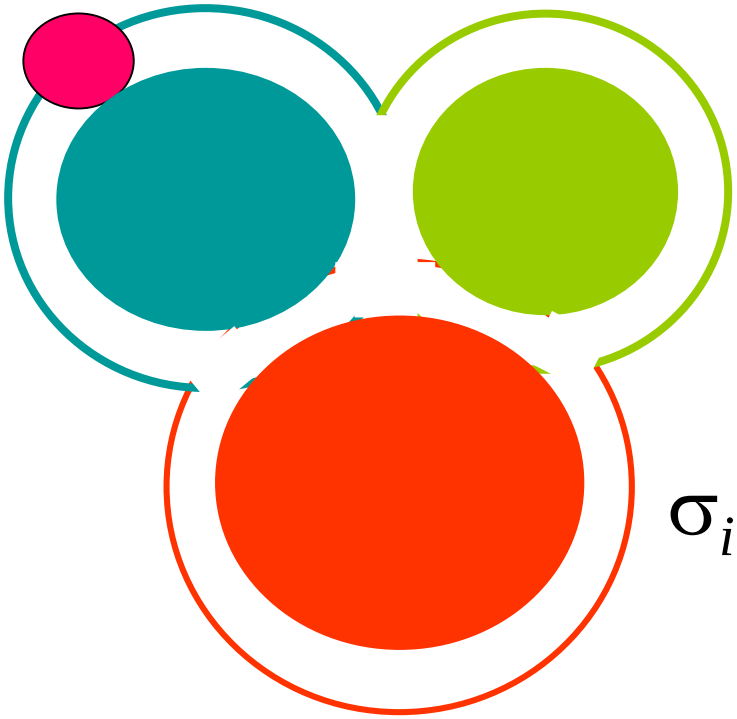
Model TIP4P



σ_O=3.1535 Å

ε_O=0.1550 kcal/mol

Model powierzchni dostępnej dla rozpuszczalnika (SASA; solvent-accessible surface area)



$$F_{solw} = \sum_{atomy} \sigma_i A_i$$

σ_i energia swobodna solwatacji atomu *i* na jednostkę powierzchni,

A_i powierzchnia atomu *i* dostępna dla rozpuszczalnika

TABLE Ib. Radii and Solvation Parameters for the SRFOPT and ZRSS Hydration Models*

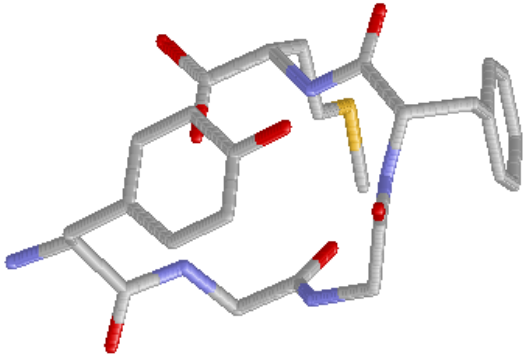
		Envelope model			
		SRFOPT		ZRSS	
	Atom type	Radius (Å)	$\sigma^{\dagger}$	Radius (Å)	$\sigma^{\dagger}$
1	Hydroxyl, carboxyl H	2.40	0.0498	1.00	0.312
2	Amine, or amide H	2.40	−0.00830	1.00	−0.00829
4	Thiol H	1.40	0.000453	0.00	0.000453
5	Aliphatic CH_3	3.59	0.00119	2.200	0.00984
6	Aliphatic CH_2	3.59	−0.00154	2.200	0.00505
7	Aliphatic CH	3.56	0.0321	2.161	0.0375
8	Aliphatic or alicyclic C	3.53	0.000448	2.13	0.00630
9	Alicyclic CH_2 or CH	3.59	−0.0301	2.19	−0.0440
10	Aromatic CH	3.50	−0.00510	2.10	−0.00837
11	Aromatic C	0.946	−0.137	2.10	−0.0996
12	Aromatic C of fused ring	3.50	−0.0917	2.10	−0.0942
13	Aromatic CH of fused ring	3.56	0.0219	2.16	0.0472
14	Carbonyl or carboxylic C	3.50	0.162	2.10	0.573
15	N of primary amine	3.22	−0.105	1.82	−0.289
17	N of secondary amine	3.22	−0.364	1.82	−0.637
19	N of cyclic amine	3.22	−0.228	1.82	−0.493
20	N of aromatic system	3.22	−0.171	1.82	−0.365
22	N of amide	3.22	−0.142	1.82	−0.439
23	Ether or hydroxyl O	3.12	−0.125	1.72	−0.329
24	Carboxylic O	3.06	−0.116	1.66	−0.409
25	Carbonyl O of ester	3.06	−0.151	1.66	−0.637
26	Amide carbonyl O	3.06	−0.138	1.66	−0.560
28	Thiol or sulfide S	3.39	−0.0216	1.99	−0.0716

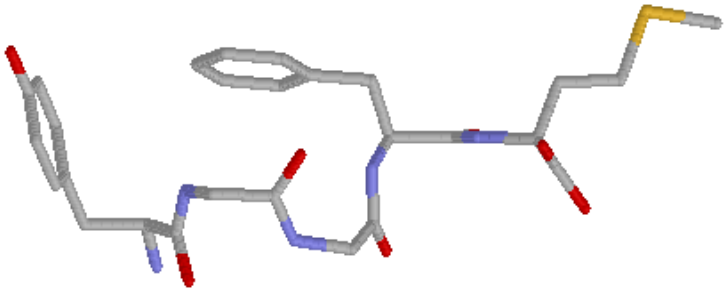
*The numbering of the atom types is that of Kang et al.[6] Types 3, 18, 21, and 27 are used for charged species. No charged species were used in the present work.

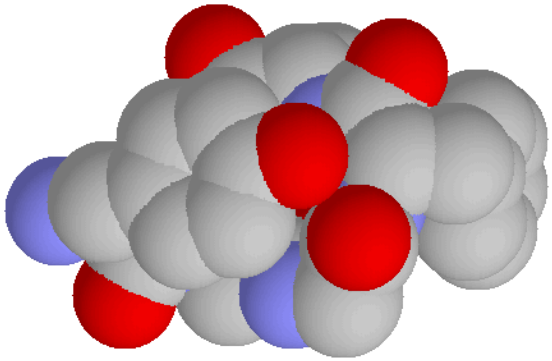
†Atomic solvation parameter (kcal/mol/Å^2).

Vila et al., *Proteins: Structure, Function, and Genetics*, **1991**, 10, 199-218.

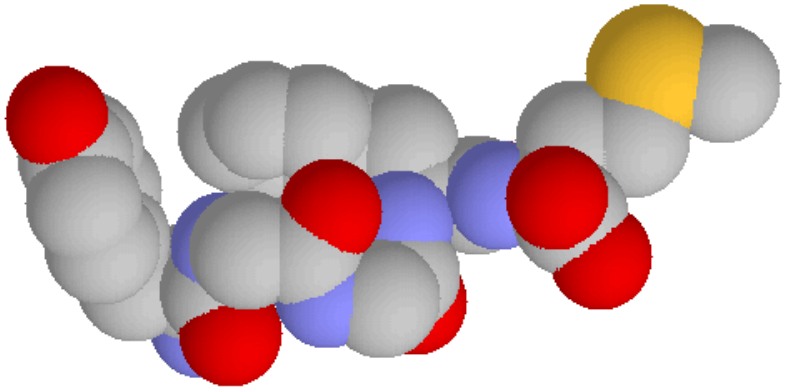
Porównanie konformacji [Met5]enkefaliny uzyskanej przy pomocy pola siłowego ECEPP/3 w próżni i w wodzie







Próżnia



Woda (model SRFOPT)

Model powierzchni molekularnej (molecular surface area)

$$F_{cav} = \sigma A$$

σ napięcie powierzchniowe rozpuszczalnika

A powierzchnia molekularna

Uogólniony model Borna i powierzchni molekularnej (GBSA; Generalized Born Surface Area model)

$$F_{solw} = F_{cav} + E_{pol}^{GB}$$

$$E_{pol}^{GB} = -332 q_i q_j \left(\frac{1}{\varepsilon_{in}} - \frac{1}{\varepsilon_{out}} \right) \frac{1}{f_{GB}(r_{ij})}$$

$$f_{GB}(r_{ij}) = \sqrt{r_{ij}^2 + R_i R_j \exp\left(-\frac{r_{ij}^2}{4 R_i R_j} \right)}$$