

Kraftfält i molekylodynamik

kand. nat.

Thomas Sandberg

IFK vid Åbo Akademi

e-post: tsandber@abo.fi

webb: www.abo.fi/~tsandber

Förord

Med denna uppsats, skriven under vecka 52 år 2001, har jag velat få en klarhet i kraftfältsteorin och i synnerhet i dess användning inom molekylodynamik.

Uppsatsen fungerar samtidigt som examinering för professor Matti Hotokkas kurs Molecular Dynamics på Åbo Akademi hösten 2001.

Som bakgrund nämner jag även molekylmekanik och kraftfältens användning där samt Ab initio och semiempiriska metoder.

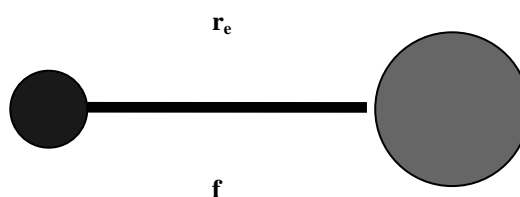
1. Molekylmekanik	4
1.1 Växelverknningar	5
1.2 Parametriseringar.....	6
2. Ab initio.....	7
3. Semiempiriska metoder	8
4. Simuleringar	9
4.1 Monte Carlo.....	9
4.2 Molekyldynamik.....	9
4.2.1 Kraftfält	10
4.3 Jämförelse.....	11
4.3.1 Monte Carlo (MC).....	11
4.3.2 Molekyldynamik (MD).....	11
5. Källor.....	12

1. Molekylmekanik

Molekylmekanik är en teoretisk metod för beräkning av molekylernas strukturer. Den baserar sig helt på klassisk fysik (mekanik) och försummar således helt elektronernas verkan i molekylen.

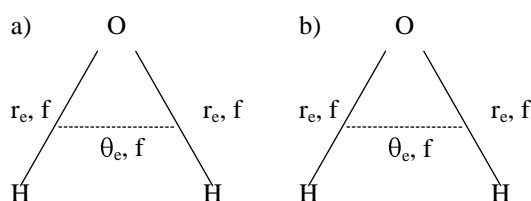
I kvantmekaniken håller elektroner atomerna bundna. I molekylmekaniken hålls atomerna ihop med hjälp av en **fjäder**.

Ex. 1 (se 2., s. 39)



Betrakta en tvåatomig molekyl. Den enda växelverknigen som behöver inkluderas är styvheten hos fjädern mellan atomerna. Fjädern har en naturlig **jämviktslängd**, r_e , då inga yttre krafter påverkar molekylen. Fjädern har också en karakteristisk styvhet som beskrivs av en **kraftkonstant**, f . När inga yttre krafter påverkar, är fjädern inte spänd. Fjäders **potentialenergi**, V , är lika med noll. Om man pressar ihop bindningen eller töjer på den, utför man ett arbete och detta betyder att man tillför potentialenergi i fjädern. Ju mera man töjer på bindningen desto mera växer potentialenergin ända tills bindningen bryts.

Ex. 2 (vattenmolekylen)



Betrakta vattenmolekylen i figurerna ovan. Om man beaktar endast O - H bindningarna (fig. a), kan molekylen uppnå en spänningslös geometri. Om det finns en växelverknig mellan väteatomerna (fig. b), antar molekylen en sådan geometri att den totala potentialenergin i hela systemet minimeras. Detta innebär att spänningen fördelas mellan alla fjädrar i systemet \Rightarrow ett optimeringsproblem.

1.1 Växelverkningar

Molekylmekanik baserar sig på **parpotentialer** eller bidrag från de potentiella energier som verkar mellan två atomer.

Växelverkningar som är relaterade till **kemiska bindningar** är: **töjning**, **böjning** och **torsion**. Man beaktar ofta effekten av en bindning på de övriga bindningarna med en gemensam atom i form av **krystermer**. De **steriska** växelverkningarna påverkar atomer som kommer nära varandra utan att det finns en vanlig kemisk bindning mellan dem (**genom rymden** eller **through space**). Bland dem kan nämnas: **van der Waals-krafterna**, **Coulombiska krafterna**, **dipol-dipol-växelverkningarna** samt **vätebindningen**. Härnäst följer en mer detaljerad beskrivning av de ovan nämnda växelverkningarna.

Töjning av en bindning beskrivs antingen med den **harmoniska approximationen**:

$$V(r) = \frac{1}{2} f (r - r_e)^2$$

eller med en formel innehållande en korrektion för **anharmonicitet**:

$$V(r) = \frac{1}{2} f (r - r_e)^2 - x_e f (r - r_e)^3$$

Böjning av bindningsvinklar beskrivs också med en **harmonisk potential**:

$$V(\theta) = \frac{1}{2} f (\theta - \theta_e)^2$$

Torsionsvinkeln, τ , anger hur mycket två grupper i båda ändorna av en kemisk bindning är vridna i förhållande till varandra. Potentialenergin som beskriver **torsionsrörelser** är **Fourierserien**:

$$V(\tau) = V_0 + V_1 \cos(\tau) + \frac{1}{2} V_2 \cos(2\tau) + \frac{1}{6} V_3 \cos(3\tau) + \dots$$

För en funktionell grupp med trefaldig symmetri såsom t.ex. en metylgrupp, CH_3 , använder man en förenklad form:

$$V(\tau) = V_0 + \frac{1}{6} V_3 \cos(3\tau)$$

Krystermerna som kopplar ihop flera bindningar är oftast kvadratiska:

$$V_{\text{cross}} = f_{12} (q_1 - q_{e1}) (q_2 - q_{e2})$$

där den generaliserade koordinaten, q_i , står för ett bindningsavstånd, en bindningsvinkel eller en torsionsvinkel beroende på fallet.

van der Waals-krafterna är ett gemensamt namn för en rad växelverkningar: repulsion, dipol–dipol, induktion och London dispersion. I molekylmekanik inför man oftast en modellpotential som beskriver i huvudsak repulsion, induktion och dispersion. Dipol–dipol–växelverkningarna behandlas explicit. Den vanligaste modellpotentialen är **Lennard-Jones**potential med exponenterna (12, 6):

$$V_{\text{vdW}} = A / r^{12} - B / r^6$$

De Coulombiska krafterna är växelverkningar mellan atomernas nettoladdningar i molekylerna. De leder till följande potentialenergibidrag:

$$V_{\text{Coulomb}} = 1 / (4\pi\epsilon_0) * (Q_1 Q_2) / r_{12}$$

där atomernas nettoladdningar, $Z_i = Q_i / e$, beräknas på basis av de relativa elektronegativiteterna.

1.2 Parametriseringar

Formlerna för de olika växelverkningarna som förekommer i molekylmekanikberäkningar innehåller en rad parametrar. Uttrycket för den harmoniska approximationen har parametrarna f och r_e . Dessa parametrar är de samma för alla kemiska bindningar mellan t.ex. två sp^3 -hybridiserade kolatomer men för paret C - N måste man givetvis ha andra parametrar. Även en enkel bindning mellan paret C - C, där den ena kolatomen är sp^2 -hybridiserad, måste ha en annan parameteruppsättning.

En parameteruppsättning definierar vilka krafter som verkar mellan atomerna. Därför kallas en parameteruppsättning för ett **kraftfält**.

En parametrisering konstrueras så att man väljer en mängd molekyler med känd struktur. Parametrarna optimeras så att molekylmekanikprogrammet reproducerar strukturerna för de valda molekylerna så noggrant som möjligt. Forskarens subjektiva bedömning i denna process samt val av molekyler leder till att parametriseringarna blir olika. De måste dock vara internt kompatibla.

Kollmanns forskargrupp har utvecklat parametriseringen **AMBER** som är speciellt användbar i simuleringar (se kap. 4!).

2. Ab initio

I föregående kapitel behandlades beräkningsmetoden molekylmekanik, som är en helt klassisk modell och inte beskriver elektronernas beteende i molekylerna.

Ab initio-metoderna baserar sig helt på kvantmekanikens grundprinciper utan några som helst experimentella inslag. Modellen baserar sig helt på elektronernas beteende. Molekylens alla elektroner ingår i beräkningarna. Alla integraler beräknas.

Molekylorbitalerna beskrivs i ab initio-metoden med **MO-LCAO** (Molecular Orbitals as Linear Combinations of Atomic Orbitals) principen. Den matematiska formen för riktiga atomorbitaler är besvärlig och i många fall faktiskt okänd. Därför kan atomorbitalfunktionerna, ϕ_{μ} , inte vara exakta atomorbitaler utan i stället använder man funktioner, som å ena sidan liknar atomorbitalerna så mycket som möjligt men å andra sidan är matematiskt hanterliga. Sådana funktioner kallas **basfunktioner**.

Ex. (etan, C_2H_6)

Atomorbitalerna: totalt 16 st.

Basfunktionerna: 3 * 16 st = 48 st.

Integralerna: Enelektronintegraler: 48 * 48 = 2304 st.

 Tvåelektronintegraler: 48 * 48 * 48 * 48 = 5 308 416 st.

Den totala elektroniska vågfunktionen omfattar molekylens alla elektroner. Den bildas från de enskilda molekylorbitalerna som en **Slaters determinant** (se källa 2, s. 81 eller 3., s. 10).

Att beräkna samtliga integraler är besvärligt och kräver mycket datortid. Dessutom visar det sig att det matematiska problemet är ännu mer komplicerat, eftersom ekvationssystemet, som används då man skall lösa formen på molekylorbitalerna, inte är linjärt. Detta medför att man, för att kunna lösa ekvationssystemet, måste beräkna integralerna och för att kunna beräkna integralerna, måste känna lösningen. Därför löser man ekvationssystemet iterativt tills man uppnår en **självkonsistent** lösning (self-consistent field). Denna beräkningsmetod kallas efter uppfinnarna för **Hartree-Fock metoden**.

Ab initio-metoder används för bestämning av molekylernas **optimala strukturer**, för kartläggning av kemiska **reaktionsvägar** och de tillhörande energierna samt för bestämning av de exakta **elektronfördelningarna**. Från de sistnämnda kan man beräkna molekylernas egenskaper såsom bl.a.:

- **parametrar för molekylmekanik**, som kan härledas från noggranna ab initio-beräkningar. De svaga växelverkningarna är ett viktigt tillämpningsområde.
- **växelverknin med omgivningen**, som kan beräknas med ab initio-metoder. T.ex. molekylens beteende i vattenlösning (**hydratisering**, se kap. 4) kan nämnas.

3. Semiempiriska metoder

Det beräkningsmässigt besvärliga steget i en ab initio-beräkning är att bestämma integralerna. I de **semiempiriska metoderna** har man undanröjt största delen av de problemen genom att helt enkelt försumma integralerna. De integraler som är så viktiga att de absolut inte kan strykas har man ersatt med parametrar som härletts från experimentella data.

De empiriska parametrarna har liksom i molekylmekanik (se kap. 1.2.) bestämts på basis av en begränsad mängd "inlärningsmolekyler". De semiempiriska metoderna fungerar givetvis bra för dessa molekyler och oftast bra för molekyler som är nära besläktade med inlärningsmolekylerna men man måste alltid kontrollera att resultatet är förnuftigt och motsvarar kemistens intuitiva förväntningar.

Termen **parametrisering** betyder i det här fallet valet av de integraler som stryks och de som inkluderas i beräkningen som parametrar samt valet av experimentella data som används för att bestämma parametrarna. Detta kan givetvis genomföras på många olika sätt, vilket leder till en rad semiempiriska metoder. Några av de mest kända är MNDO, Austin model 1 (AM1) och PM3, vilka alla ingår i programpaketet MOPACK.

Semiempiriska metoder kräver inte särskilt mycket beräkningsresurser (d.v.s. de är billiga), eftersom alla de beräkningstunga delarna i ab initio-metoderna har strukits. Ändå är de relativt pålitliga. De är därför en mycket populär kompromiss mellan de noggranna men dyra ab initio-metoder och molekylmekanik. De ger en beskrivning av molekylens elektroniska tillstånd, vilket de klassiska metoderna inte förmår, och samtidigt en nästan lika bra struktur som de klassiska metoderna.

4. Simuleringar

Med en **simulering** strävar man efter att beskriva molekylerna i normala kemiska förhållanden utgående från teoretiska växelverkningsenergier. I många fall ingår det i simuleringen hundratals vattenmolekyler, som omringar molekylen, för att beskriva hydratiseringseffekterna.

4.1 Monte Carlo

En **Monte Carlo (MC) simulering** beskriver molekyler i ett stationärt tillstånd, alltså utan krafter som skulle tvinga systemet att ändras i någon riktning. Målet med MC simuleringar är att räkna molekylens termodynamiska egenskaper, för att kunna förstå och tolka experimentella mätresultat.

Även om systemet är stationärt så, att ett långtidsmedelvärde inte ändras, lever dock systemet i en kort tidskala. Vattenmolekyler byter hela tiden plats och olika snabba svängningar pågår i molekylen.

4.2 Molekyldynamik

En **molekyldynamisk (MD) simulering** beskriver molekyler som ändrar form eller påverkas av yttre krafter. Målet med MD simuleringar är att följa med ändringar i tiden och räkna ut termodynamiska data, hastigheter, vibrationsfrekvenser, ändringar i strukturen och annan data som kan jämföras med experimentella mätresultat.

En MD simulering börjar med att man placerar molekylen och de eventuella lösningsmedelsmolekylerna i en kub. Man beräknar de krafter som påverkar atomerna på basis av exakt samma växelverkningsenergier som används i molekylmekanik (se kap. 1.1.). Krafterna anger i vilken riktning en atom skulle åka, om den vore fri. Man låter varje atom åka fritt under en mycket kort tidsperiod. Steglängden är av storleksordningen femtosekunder ($1 \text{ fs} = 10^{-15} \text{ s}$). Därefter räknar man om krafterna för atomerna i sina nya lägen och tar ett nytt steg. På detta sätt följer man systemets liv under några tiotals pikosekunder eller tar m.a.o. 10^{-5} steg.

Simuleringar är oftast mycket beräkningstunga, eftersom ett stort antal atomer ingår i modellen, antalet växelverkningar som måste beräknas är betydligt större än i en vanlig molekylmekanikkörning och beräkningen av växelverkningarna upprepas så många gånger. Simuleringar kan göras för stora system upptill proteinklassen med tusentals vattenmolekyler.

4.2.1 Kraftfält

Många av de problem man önskar angripa i molekylmodellering är tyvärr för stora för att behandlas med kvantmekaniska metoder (alltså inkluderande elektronernas inverkan). Semiempiriska metoder (kap. 3) används för att minska den erforderliga beräkningstiden men ännu bättre approximationer behövs för att modellera större system såsom proteiner. **Kraftfältsmetoderna** erbjuder en kompromiss i noggrannhet och beräkningstid. Kraftfältsmetoderna ignorerar elektronernas rörelser och beräknar energin för systemet som en funktion endast av kärnornas positioner. Även om enkla approximationer (t.ex. den harmoniska potentialen, se kap. 1.1.) används för att beskriva systemet, kan kraftfältsmetoderna prestera alldeles goda resultat.

Såsom nämnts i kap. 1 betraktas en molekyl som en samling atomer, vilka hålls ihop genom klassiska krafter. Dessa krafter beskrivs med potentialenergifunktioner av strukturella egenskaper, såsom bindningslängder, bindningsvinklar, torsionsvinklar, etc. Kraftfältsmetoderna som används i molekylmodellering är från början avsedda för att reproducera strukturella egenskaper men de kan också användas för att förutsäga andra egenskaper såsom molekylära spektra. Molekylens energi beräknas som en summa av termer. De ekvationer och parametrar som definierar potentialenergiytan hos en molekyl kallas ett **kraftfält** (jfr kap. 1.2.):

$$E = E_{\text{töjning}} + E_{\text{böjning}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{vdW}} + E_{\text{Coulomb}} + E_{\text{vätebindning}} + \text{krysstermer}.$$

De första fyra termerna i summan är de energier som uppstår p.g.a. avvikelser i bindningslängder, bindningsvinklar, torsionsvinklar och obundna avstånd utgående från deras referensvärden. Även om en stor del av vätebindningen inkluderas i den elektrostatiske energikomponenten, E_{Coulomb} , inkluderar många MM-metoder en extra vätebindningsterm för att optimera donor–acceptor-avståndet. Mer avancerade kraftfält inkluderar krysstermer såsom töjningsböjning, böjningsböjning, torsionstöjning, etc. Dessa termer har betydelse vid noggranna beräkningar av geometriska egenskaper hos små ringar (töjningsböjning) och vid beräkning av vibrationsfrekvenser (böjningsböjning). I vissa kraftfält har kubiska (MM2) eller kvartiska (MM3) termer adderats för att förbättra töjningstermens beteende. Torsionsenergitermen representeras vanligen av den i kap. 1.1. beskrivna Fourierserieutvecklingen med tre termer och för att beskriva van der Waals-växelverknningar har i många MM-formuleringar använts Lennard-Jonespotential med exponenterna (12, 6) (se kap. 1.1.).

En allmän förutsättning som följts under utvecklingen av makromolekylära kraftfält är att parametrarna bör vara överförbara mellan system. Parametrar som härletts från spektroskopiska och kvantmekaniska studier på små molekyler tillämpas på motsvarande fragment i stora molekyler. Överförbarhet innebär att samma parameteruppsättning kan användas för att modellera en serie av relaterade molekyler, i stället för att vara tvungen att definiera en ny parameteruppsättning för varje enskild molekyl.

Det finns ett antal modeller för att simulera en vattenomgivning. Se t.ex.:

<http://www.sbu.ac.uk/water/models.html>

En av flera för närvarande populära stela vattenmodeller är TIP4P, där syrets negativa laddning flyttats till en punkt på bisektrisen av HOH-vinkeln mellan väteatomerna, se källa 1, s. 206.

Antalet lägen för växelverknig kan minskas genom att använda ett "förenad atom" - kraftfält såsom i Kollmanns parametrering AMBER samt i GROMACS. Några eller alla atomer (vanligen väten) i en funktionell grupp (t.ex. metyl, CH₃) betraktas som en enda atom. Väteatomer som är bundna till polära atomer beräknas dock vanligen explicit i "förenad atom" - kraftfält, eftersom dessa behövs för en bättre beskrivning av vätebindningar. En av nackdelarna med "förenad atom" - kraftfält är beskrivningen av kirala centra, vilka dock undviks genom användning av icke-tillåtna torsioner.

4.3 Jämförelse

4.3.1 Monte Carlo (MC)

- Molekylerna placeras i ett kärl slumpmässigt tusentals gånger, växelverknigarna beräknas.
- Provets egenskaper kan beräknas som ett medelvärde av alla experiment.
- Ger termodynamiska data för systemet i jämvt.

4.3.2 Molekyldynamik (MD)

- Parpotentialerna ger krafterna som bestämmer molekylernas rörelser.
- Molekylerna flyger fritt under ett kort steg, varefter nya krafter beräknas.
- Steglängd 1 fs, 10⁵ - 10⁶ steg.
- Ger termodynamiska data även för reaktioner.

5. Källor

1. Rapaport, D. C., *The Art of Molecular Dynamics Simulation*. Cambridge University Press, Cambridge 1995.
2. Hotokka, M., *Molekylmodellering, kompendium*. Rapport B329, Institutionen för Fysikalisk kemi, Åbo Akademi, Åbo 1993.
3. Päivärinta, J., *Theoretical Calculations on Aggregation of Molecules in Solution: Application on Surfactants, Aluminum Hydroxides and Pharmaceutical Compounds*, an Academic Dissertation. Åbo Akademis tryckeri, Åbo 2001.
4. Lahti, A., *Quantum Chemical Calculations on Urocanic Acid*, avhandling för teknologie doktorsexamen. Painosalama OY, Åbo 1998.
5. Atkins, P. W., *Physical Chemistry*, fifth ed., s. 581. Oxford University Press, Oxford 1994.