

3. Molekulaarmehaanika

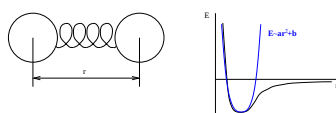
Kui me eeldame, et tuumad on klassikalised (mitte-kvant) osakesed, siis saame rääkida tuumade asukohtadest (koordinaatidest). Energia kui tuumade koordinaatide funktsioon annab meile *potentsiaalse energia (hüper)pinna* (PES, Potential Energy Surface).

Molekulid on lokaalsed miinimumid potentsiaalse energia pinnal.

Aktiveeritud olekud on sadulpunktid potentsiaalse energia pinnal.

Hoiatus: arvutuskeemias räägitakse sageli "aatomidest", mis praktikas tähendab tuuma koordinaate. Molekuli jagamine aatomiteks on mudelist sõltuvalt rohkem või vähem tinglik.

Molekulaarmehaanikas ignoreeritakse elektrone ja nende kvantomadusi ning käsitletakse tuumi massipunktidenä, mille vahel mõjuvad nii- või teistsugused potentsiaalse energia funktsioonid. Analoogia: "palli ja vedru" mudelid:



Molekulaarmehaanika põhineb tähelepanekul, et sidemepikkused ja nende vastavad jõukonstandid on suhteliselt sarnased eri molekulides. Nii näiteks C–H side on 1,06...1,10 Å pikk ja vastav pikivõnkumise sagedus on 2900...3300 cm⁻¹.

Suurema täpsuse saavutamiseks jagatakse aatomid "tüüpidesse", näiteks sp³-süsinik, sp²-süsinik, karbokatioon (C⁺), aromaatses tsükli süsinik, jne. Metallide aatomid ja ioonid võivad olla jagatud oksüdatsiooniastmete ja koordinatsiooniarvude kaupa (näit. Fe(II), koord-arv 6; Fe(II), koord-arv 5, jne).

Jõuvälja energia

Molekulaarmehaanika ehk jõuvälja (force field) mudelis arvutatakse molekuli või molekulikogumi energia tüüpiliselt kui

$$E_{FF} = E_{str} + E_{bend} + E_{tors} + E_{vdw} + E_{el} + E_{cross} \quad (3.1)$$

Siin

E_{str} — sideme venitamise (*stretch*) energia

E_{bend} — sidemenurga painutamise (*bend*) energia

E_{tors} — vääندنurga muutmise (*torsion*) energia

E_{vdw} — van der Waalsi vastasmõjude energia

E_{el} — elektrostaatiline energia

E_{cross} — eelnimetatud liikmete omavahelise mõju (*cross-terms*) energia

Esimesed kolm kirjeldavad omavahel seotud aatomite vastasmõju, neljas ja viies aga molekulidevahelisi jõude.

Sõltuvalt konkreetsest jõuväljast võivad osad liikmed puududa või mudelisse lisanduda täiendavad liikmed.

Mõnede energialiikmete tüüpilised arvutusvalemid:

Sideme venitamise energia, harmooniline lähendus:

$$E_{\text{str}}(R^{\text{AB}} - R_0^{\text{AB}}) = k^{\text{AB}}(R^{\text{AB}} - R_0^{\text{AB}})^2 = k^{\text{AB}}(\Delta R^{\text{AB}})^2 \quad (3.2)$$

Jõukonstant k ja optimaalne aatomitevaheline kaugus R_0 leitakse eksperimendiandmetest (*parametriseeritakse*) iga aatomitüüpi paari jaoks.

Kui on tarvis arvestada, et side võib laguneda, kasutatakse näit. Morse potentsiaali:

$$E_{\text{Morse}}(\Delta R) = D[1 - e^{\alpha \Delta R}]^2 \quad (3.3)$$

kus D on dissotsiatsiooni (sideme lõhkumise) energia ja $\alpha = \sqrt{k/2D}$.

Sidemenurga arvutamiseks sobib enamasti harmooniline lähendus:

$$E_{\text{bend}}(\theta^{\text{ABC}} - \theta_0^{\text{ABC}}) = k^{\text{ABC}}(\theta^{\text{ABC}} - \theta_0^{\text{ABC}})^2 \quad (3.4)$$

Väändenurga jaoks kasutatakse Fourier' jada:

$$E_{\text{tors}}(\omega) = \sum_{n=1} V_n \cos(n\omega) \quad (3.5)$$

Kui $n = 1$, on pöörlemise periood 360° , $n = 2$ korral 180° ja $n = 3$ korral 120° . Nende kolme liikmega ka sageli piirduetakse.

Van der Waalsi energia lähendamiseks kasutatakse sageli *Lennard-Jones'i potentsiaali*:

$$E_{\text{LJ}}(R) = \frac{C_1}{R^{12}} - \frac{C_2}{R^6} \quad (3.6)$$

Aatomitevaheline tõmbejõud käitub ligikaudu proportsionaalselt R^{-6} -ga. Tõukejõu modelleerimisel astmenäitaja 12 kasutamine on seotud arvutusliku mugavusega. Samuti ei ole selle lähenduse kasutamisel tarvis leida aatomite vahetähtsust

$$R_{ij} = \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2 + (z_i - z_j)^2} \quad (3.7)$$

vaid üksnes selle ruutu, mis võimaldab arvutusaega kokku hoida.

Täpsemates lähendustes arvestatakse ka aatomite "mittesfäärilisust" (vabade elektronipaaride olemasolu). Eraldi tuleb samuti käsitleda vesiniksidemeid. Viimaste jaoks tuuakse spetsiifiliste aatomipaaride (näiteks O...H) jaoks sisse eriline "vesiniksideme potentsiaal".

Elektrostaatiline energia jaoks võib kasutada Coulomb'i seadust

$$E_{\text{el}}(R^{\text{AB}}) = \frac{Q^A Q^B}{\epsilon R^{\text{AB}}} \quad (3.8)$$

kus ϵ on dielektriline konstant. Aatomilaengud võivad olla parametriseeritud meetodi üldise parametriseerimise osana või eraldi, näiteks kvantkeemilistest arvutustest.

Mõnedes mudelites (näit. MM2, MM3) kasutatakse elektrostaatilise vastasmõju kirjeldamiseks *sidemete dipoolmomente*. On leitud, et selle meetodi arvutustäpsus ei erine oluliselt aatomilaengute kasutamisel saadavast.

Ristliikmed kajastavad eri parameetrite (näit. sidemepikkus ja -nurk) koosmõju. Nii, näiteks, sidemenurga vähendamisel ("kokkusurumisel") optimaalsega võrreldes kipuvad sidemepikkused kasvama. Seda efekti saab kirjeldada ristliikmega

$$E_{\text{str/bend}} = k^{\text{ABC}}(\theta^{\text{ABC}} - \theta_0^{\text{ABC}})[(R^{\text{AB}} - R_0^{\text{AB}}) + (R^{\text{BC}} - R_0^{\text{BC}})] \quad (3.9)$$

Kuna konstant k on põhimõtteliselt erinev iga aatomikolmiku ABC jaoks, kujuneks selliste parameetrite arv mudelis hiigelsuureks. Selle vältimiseks kasutatakse keskmisi või üldiseid k -sid, näiteks võib k olla erinev vaid iga aatomi B jaoks ning mitte sõltuda A-st ega C-st.

Mõningaid spetsiifilisi süsteeme, nagu konjugeeritud kaksiksidemed või väikesed tsüklid, ei ole otstarbekas eraldi kirjeldada, sest võimalikke erandeid on liiga palju ning nende äratundmine ja vastavate mudelite eraldi rakendamine on kulukas. Selle asemel rakendatakse mõnedes molekulaarmehaanika mudelites väga primitiivseid poolempiirilisi kvantkeemilisi lähendusi (näiteks PPP — Pariser-Parr-Pople mudel) kirjeldamiseks "keerukaid" juhtumeid, eriti suuremaid konjugeeritud tsüklilisi süsteeme.

Näiteid jõuväljadest

- MM2, MM3 — ajalooliselt ühed esimesed, seotud N. L. Allingeri nimega. Palju elemente, üldotstarbelised.
- MM4 — eelnimetatute edasiarendus/kitsendus, ainult 3 aatomitüüpi. Sobib süsivesinike jaoks.
- TRIPOS — 31 aatomitüüpi, ei sisalda ristliikmeid. Üldotstarbeline.
- AMBER — spetsiaalselt proteiinide ja nukleiinhapete jaoks.
- OPLS — spetsiaalselt proteiinide ja nukleiinhapete jaoks.
- CHARMM — proteiinide jaoks.
- GROMOS — proteiinide ja nukleiinhapete jaoks.
- UFF — "universaalne" jõuväli, 126 aatomitüüpi (st pea kõik elemendid). Parameetrid tuletatud aatomite üldistest omadustest.

Erinevaid jõuvälju on kasutusel palju, neist osad saadaval vaid kommertsiaalselt vastava tarkvara sisse programmeerituna. Üldreeglina on spetsiifilisemad jõuväljad oma aineklassis täpsemad, universaalsemad jõuväljad jäävad neile kitsastes rakendusvaldkondades alla.

Proteiinide ja nukleiinhapete jaoks mõeldud jõuväljad on sageli lisaks arvestatud suurte süsteemide arvutamiseks, mistõttu energia funktsionaalne vorm püütakse hoida võimalikult lihtne. Äärmuslikel juhtudel võib sidemepikkused ja nurgad fikseerida konstantsetele väärtustele, ristliikmed ära jätta, jne. Selliseid jõuvälju nimetatakse "I tüüpi" (*class I*) jõuväljadeks.

Teine suund jõuväljade arengus ("II tüüp") on täpsuse suurendamise poole keerukamate liikmete lisamisega, nagu aatomite polariseeritavust kirjeldavad või ristliikmeid sisaldavad avaldised. See toob kaasa arvutusaja suurenemise ja sellest tingitud piirangud arvutatava molekuli suurusele.

III tüüpi jõuväljades esinevad eeltoodutele lisaks keemilisi efekte, näiteks hüperkonjugatsiooni, kirjeldavad liikmed.

II või III tüüpi alla võib liigitada ka "reaktiivsed" jõuväljad, millega on võimalik kirjeldada sidemete moodustumist ja katkemist.

I klassi jõuvälju saab täiendavalt lihtsustada, kui loobuda osa või kõigi vesinike eraldi kujutamisest ning tuua sisse parameetrid tervikmolekulide (H_2O) või rühmade (CH_2 , CH_3 , jne) jaoks. Selline võimalus on olemas enamikes kaasaegsetes I tüübi jõuväljades.

Äärmuslikul juhul võib ühe parameetrikomplektiga kirjeldada tervet amino- või nukleiinhapet vm molekuli osa. Selliste mudelite täpsus on üsna väike, kiirus seevastu suur.

Arvutusmaht

Seotud aatomite vaheliste liikmete hulk kasvab ligikaudu lineaarselt süsteemi suuruse kasvuga. Suuremaks probleemiks on mitteseotud ("molekulidevahe-
liste") liikmete leidmine. Näide: eri liikmete osakaal alkaanide $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CH}_3)$ arvutamisel.

n	N_{atoms}	E_{str}	E_{bend}	E_{tors}	E_{vdw}
10	32	31 (5%)	60 (10%)	81 (14%)	405 (70%)
20	62	61 (3%)	120 (6%)	171 (8%)	1710 (83%)
50	152	151 (1%)	300 (3%)	441 (4%)	11025 (93%)
100	302	301 (1%)	600 (1%)	891 (2%)	44550 (96%)
$N \quad (N-1) \quad 2(N-2) \quad 3(N-5) \quad N(N-1)/2 - 3N + 5$					

Allikas: F. Jensen, "Introduction to Computational Chemistry", lk 42.

Suurte molekulide puhul kasvab arvutusaeg ligikaudu proportsionaalselt aatomite arvu ruuduga.

Arvutusaja piiramiseks kasutatakse mitteseotud aatomite vaheliste van-der-Waalsi jõudude "äralõikamist" (*cutoff*), vältimaks paljude nullilähedaste suuruste arvutamist. Tüüpilised äralõikamise raadiused on 10...20 Å. Vältimaks hüppeid energias ja mittepidevaid potentsiaalse energia pindu, kasutatakse äralõikeraadiusest väljaspool sujuvalt nullile lähenevaid energiafunktsioone.

Kuna ka aatomitevahelise kauguse arvutamine kõigi paaride jaoks on küllalt aeganõudev ning mahult ruutsõltuvuses aatomite arvust, siis kasutatakse *lähinaabrite nimekirju*. Eeldatakse, et molekuli geomeetria muutub aeglaselt ning aatom, mis oli arvutuse mingil hetkel äralõikeraadiusest oluliselt väljas, ei satu selle raadiuse sisse kuigi kergesti. Lähinaabrite nimekirju tuleb aeg-ajalt uuendada.

Elektrostaatilised jõud on pikematoimelised ja neid ei tohi kergekäeliselt ära lõigata. Van-der-Waalsi vastasmõju kustub kui R^{-6} , laengute elektrostaatiline vastasmõju kui R^{-1} , dipoolide vahel kui R^{-3} . Neutraalsete molekulide korral võib sageli kasutada dipool-dipool lähendust. Elektrostaatilise vastasmõju piisavalt täpne ja samas kiire arvutamine on jõuväljade üks olulisi arendussuundi.

Praktiline kasutamine

Jõuvälju kasutatakse:

- algeomeetria leidmiseks (mh graafilistes programmides);
- konformatsioonide leidmiseks ja võrdlemiseks, sh mitmesugused valkude pakkimisega seotud rakendused;
- statistilise mehaanika arvutusteks (molekulaardünaamika, Monte Carlo);
- molekulide, tahkiste, vedelike, jm dünaamika uurimiseks;
- kombineeritud (QM/MM) arvutustes, mh solvendi modelleerimiseks;
- "kihilistes" meetodites (ONIOM jt) suurte molekulide kaugemate osade modelleerimiseks;
- ligand-retseptor vastasmõjude uurimiseks (dokkimine);
- jt

Peamisteks piiranguteks on elektronide käitumise (sidemete moodustumine ja katkemine, ergastused, jne) modelleerimise puudumine, samuti parametrisatsioonilisest olemusest tulenevad paratamatud ebatäpsused.

Tuleb jälgida, et jõuvälja ei kasutataks molekuliklasside jaoks, mille tarvis see ei ole parametriseeritud. Kunagi ei maksa jõuvälja kasutada põhimõtteliselt uute molekulitüüpide jaoks, mida ei saanud arvesse võtta parametriseerimisel.

Jõuvälja meetodil saadud tulemust ei saa iseloomustada suhtelise täpsuse, standardhälbe, vms parameetriga. Meetodi täpsus ilmneb selle võrdlemisel eksperimentaandmetega või teiste arvutusmeetoditega.

Arvutuse teostamiseks tuleb anda ette:

- Algeomeetria (biomolekulide korral sageli PDB failina)
- Aatomite tüübid
- Info sidemete kohta

Paneme tähele, et teine ja kolmas neist on spetsiifilised jõuvälja meetodil arvutustele, kvantkeemias ei ole need vajalikud. Samas sageli omistab programm sidemed ja aatomitüübid, ja isegi lisab vesiniku aatomid, automaatselt, mis võib keerukamatel juhtudel anda valesid tulemusi. Kahtluste korral kontrollida!