

# Лекция 1. Введение в структуру белка, молекулярная механика и квантовая химия

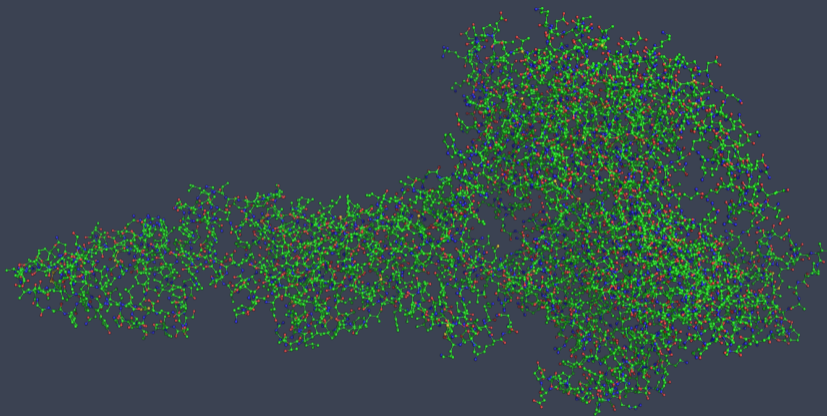
Курс: Машинное обучение в структурной биологии

Головин А.В. <sup>1</sup>

<sup>1</sup>МГУ им М.В. Ломоносова, Факультет Биоинженерии и Биоинформатики

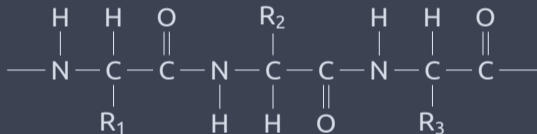
Москва, 2021

## » Структура рецептора



## » Что такое белок?

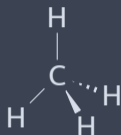
**Белки** — высокомолекулярные органические вещества, состоящие из соединённых в цепочку пептидной связью альфа-аминокислот. (wikipedia)



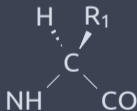
**Или:** белок это линейный полярный полимер, где мономерами является выборка из примерно 20 L-альфа-аминокислот.



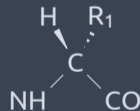
# » Что такое L альфа-аминокислота?



атом углерода в  $sp^3$  гибридизации имеет тетраэдрическое окружение



L-аминокислота



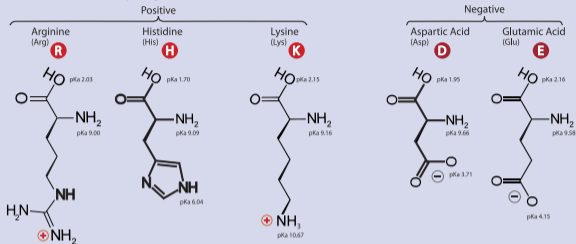
D-аминокислота



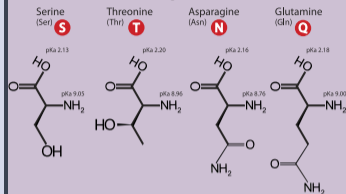


# » АМИНОКИСЛОТЫ

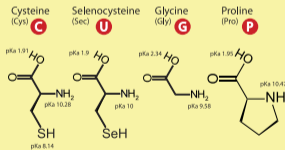
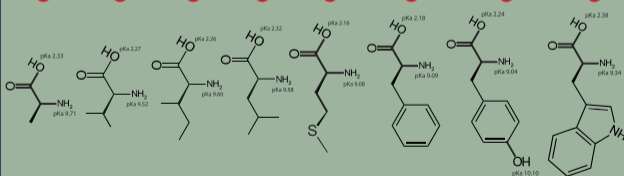
## A. Amino Acids with Electrically Charged Side Chains



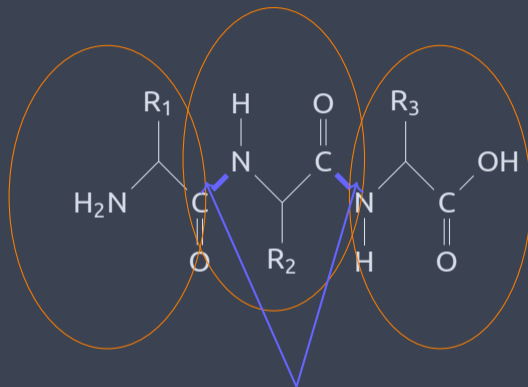
## B. Amino Acids with Polar Uncharged Side Chains



## C. Special Cases



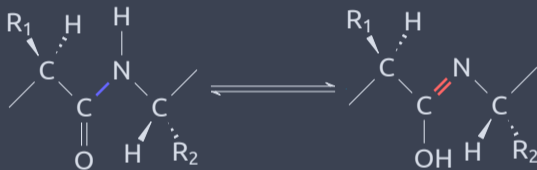
## » Пептидная связь



Пептидные связи



# » Пептидная связь, таутомерия

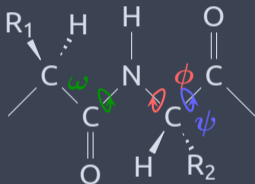


## » Пептидная связь, свойства

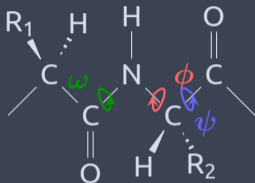
- \* Пептидная связь прочнее, чем другие амиды
- \* Атомы пептидного звена ( $C_{\alpha}$ -C-N-  $C_{\alpha}$ ) лежат в одной плоскости
- \* Валентные углы у атомов C и N примерно равны  $120^{\circ}$
- \* Вращение вокруг связи C-N затруднено
- \* Возможны cis- и trans-конфигурации; в белках преобладают trans
- \* Карбонильный кислород – хороший акцептор водорода
- \* Амидный азот – хороший донор водорода



# » Вращения вокруг связей в осто́ве белка



## » Вращения вокруг связей в осто́ве белка



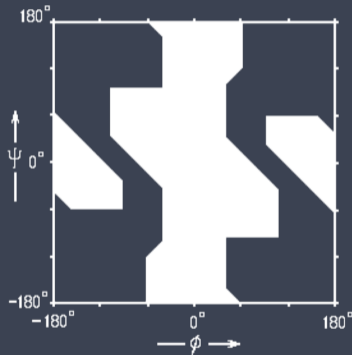
$\phi$  } теоретически могут быть: от  $-180^0$  до  $+180^0$   
 $\psi$  }

а  $\omega$ ?

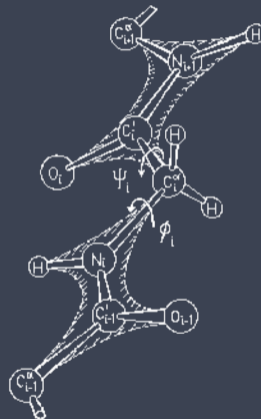


## » Карта Рамачандрана

даже в полиглициновой цепи существуют стерические ограничения



Карта запрещенных (■) конформаций глицина



## » Уровни организации структуры белка

- \* Первичная структура
- \* Вторичная структура
- \* Укладка (fold)
- \* Третичная структура
- \* Четвертичная структура





## » Первичная структура

Первичная структура – это аминокислотная последовательность:

Met-Ala-Gly-Trp-Ala-Val-Asp ...

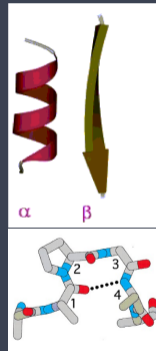


## » Вторичная структура

**Вторичная структура белка** - это упорядоченные расположения атомов основной цепи полипептида, безотносительно к типам боковых цепей (групп) и их конформациям.

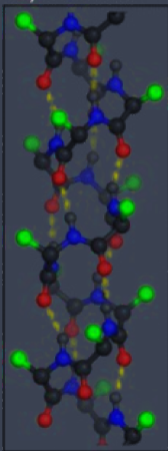
Если упорядоченность такова, что двугранные углы одинаковы у всех остатков, то говорят о регулярной вторичной структуре. Регулярными вторичными структурами являются спирали и  $\beta$ -структуры.

Пример нерегулярной вторичной структуры  $\beta$ -поворот ( $\beta$ -изгиб, реверсивный поворот).

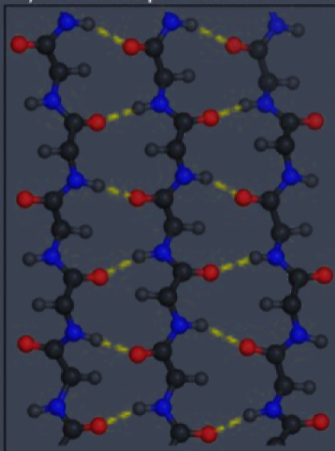


## » Регулярные вторичные структуры

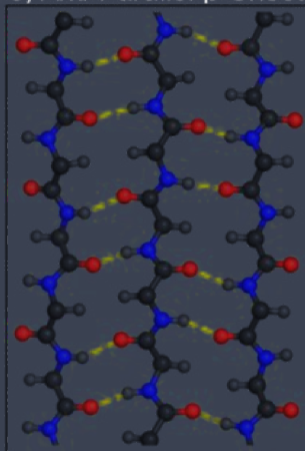
a)  $\alpha$ -Helix



b) Parallel  $\beta$ -Sheet



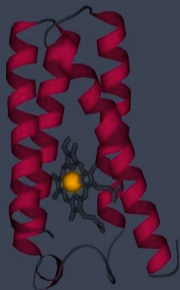
c) Anti-Parallel  $\beta$ -Sheet



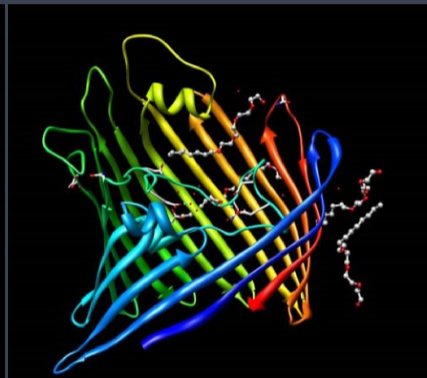
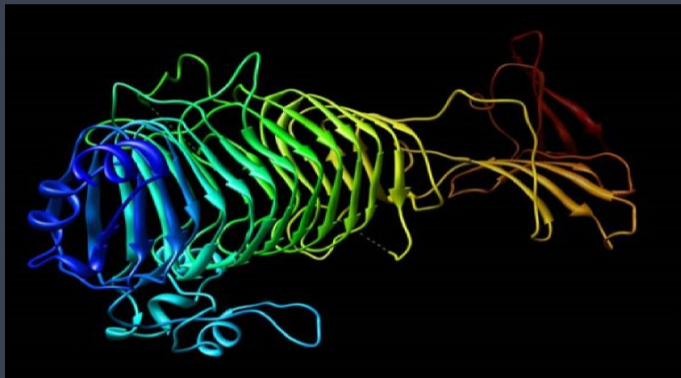
## » Укладка (fold)

Укладкой называют организацию в пространстве элементов регулярной вторичной структуры.

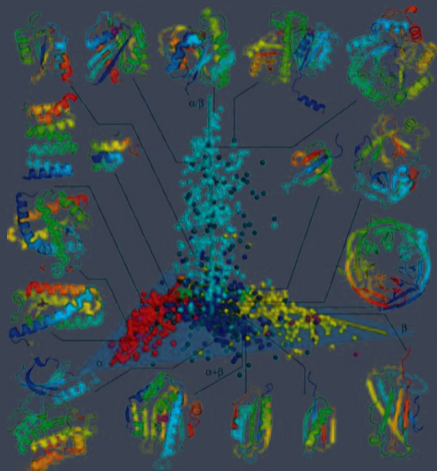
Пример:  $\alpha$ -спиральные белки



## » $\beta$ структурные белки



## » Распределение в природе



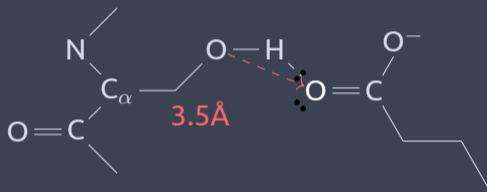
## » Третичная структура

Третичной структурой называют расположение в пространстве всех атомов одной полипептидной цепи.

Т.е. описание третичной структуры включает в себя:

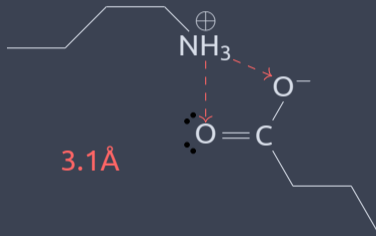
- \* описание элементов вторичной структуры,
- \* описание типа укладки,
- \* описание структуры петель,
- \* описание конформаций боковых групп всех аминокислотных остатков.



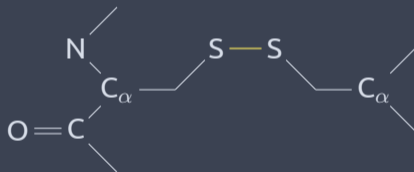
» **Вспомогательные взаимодействия: водородные связи**



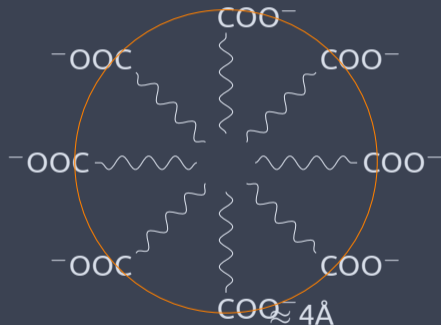
## » Ионные пары



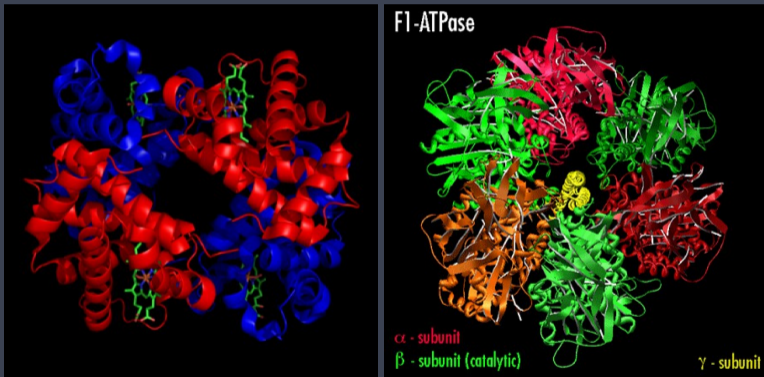
## » Дисульфидные мостики характерны для секретиремых белков



## » Гидрофобные взаимодействия – главный фактор, заставляющий глобулу свертываться



## » От четвертичной структуры к молекулярным машинам



## » Волновая функция

### Wikipedia \* :

Волновая функция — комплекснозначная функция, используемая для описания чистого квантового состояния системы. Обычно функция имеет комплексные значения, а для одной частицы это функция пространства и времени. Изменение волновой функции сравнимо с поведением волны.

**Физический смысл волновой функции** заключается в том, что согласно копенгагенской интерпретации квантовой механики плотность вероятности нахождения частицы в данной точке пространства в данный момент времени считается равной квадрату абсолютного значения волновой функции этого состояния в координатном представлении.



## » Уравнение Шредингера

Итак обзовем оператором  $H$  (Гамильтониан):

$$H = \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V$$

тогда :

$$H\Psi = E\Psi$$

Для решения этого уравнения надо найти значения  $E$  и волновой функции. Это уравнение относится к типу дифференциальных уравнений с собственными значениями, где оператор действующий на функцию возвращает произведение скалярной величины на функцию.



## » Операторы

**Ожидаемое значение** (можно рассматривать как среднее значение) какого либо свойства: энергии, положения, линейного момента, можно определить с помощью оператора.

**Пример:** гамильтониан это оператор для энергии можно сказать, что зная волновую функцию:

$$E = \frac{\int \dot{\Psi} H \Psi \partial r}{\int \dot{\Psi} \Psi \partial r}$$

Интегрировать надо по всем осям от  $-\infty$  до  $+\infty$ .

Надо учитывать, что волновая может быть сложным числом и поэтому комплексная составляющая указывается явно.



## » Одно-электронный атом

$$H = \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r} \text{ или в упрощенных единицах: } H = \frac{1}{2} \nabla^2 - \frac{Z}{r}$$

Так как система имеет сферическую симметрию, то можно представить волновую функцию в сферических координатах.

$$\left( -\frac{\hbar^2}{2} \nabla^2 - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r} \right) \psi(r, \theta, \psi) = E\psi(r, \theta, \psi)$$

раскроем оператор Лапласа:

$$\frac{\hbar^2}{2} \left[ \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial \psi}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left( \sin \theta \frac{\partial \psi}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2 \psi}{\partial \phi^2} \right] - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r} \psi = E\psi$$





## » Одно-электронный атом

разделив переменные :  $\Psi(r, \theta, \phi) = R(r)Y(\theta, \phi)$

$$\left[ \frac{\hbar^2}{2} \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial \psi}{\partial r} \right) - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r} \right] R(r) = \lambda R(r)$$

$$\frac{\hbar^2}{2} \left[ \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left( \sin \theta \frac{\partial \psi}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2 \psi}{\partial \phi^2} \right] Y(\theta, \phi) = -\lambda Y(\theta, \phi)$$

Накладывая стандартные условия (периодичность и нормировку), переходим к следующему слайду



## » Одно-электронный атом водорода

Итак решения :

- \* Радиальная функция

$$R_{n,l}(r) = R_{\infty}(r)b_0 \exp\left(\frac{\mu Z e^2 r}{2\pi\epsilon_0 \hbar^2 n}\right)$$

- \* Зенитная часть

$$P_l^m = (1 - x^2)^{\frac{m}{2}} \left( a_0 \sum_{n=0}^{\infty} \frac{a_{2n}}{a_0} x^{2n} + a_1 \sum_{n=1}^{\infty} \frac{a_{2n+1}}{a_1} x^{2n+1} \right)$$

где

$$a_{n+2} = \frac{(n+m)(n+m+1) - A}{(n+1)(n+2)} a_n .$$

- \* Азимутальная часть

$$\Phi_m(\phi) = c_1 e^{im\phi}$$



## » Одно-электронный атом водорода

$$\psi_{nlm}(r, \vartheta, \varphi) = \sqrt{\left(\frac{2}{na_0}\right)^3 \frac{(n-l-1)!}{2n(n+l)!}} e^{-\rho/2} \rho^l L_{n-l-1}^{2l+1}(\rho) Y_l^m(\vartheta, \varphi);$$

$L_{n-l-1}^{2l+1}(\rho)$  - Обобщённый полином Лагерра степени  $n-l-1$ ;  $\rho = \frac{2r}{na_0}$

$Y_l^m(\vartheta, \varphi)$  - Сферическая гармоника;

Где  $n, l, m$  это основные квантовые числа

- \*  $n$  - основное число (1,2,3..)
- \*  $l$  - орбитальное число (0,1,2..  $n-1$ )
- \*  $m$  - магнитное число ( $-l..+l$ )



## » Одно-электронный атом, волновые функции

n	l	m	функция
1	0	0	$\frac{1}{\sqrt{\pi}} \left(\frac{1}{a_0}\right)^{3/2} e^{-r/a_0}$
2	0	0	$\frac{1}{4\sqrt{2\pi}} \left(\frac{1}{a_0}\right)^{3/2} \left(2 - \frac{r}{a_0}\right) e^{-r/2a_0}$
2	1	0	$\frac{1}{4\sqrt{2\pi}} \left(\frac{1}{a_0}\right)^{3/2} \frac{r}{a_0} e^{-r/2a_0} \cos \theta$
2	1	-1;1	$\frac{1}{8} \sqrt{\frac{1}{\pi}} \left(\frac{1}{a_0}\right)^{3/2} \frac{r}{a_0} e^{-r/2a_0} \sin \theta e^{\pm i\phi}$



## » Метод самосогласованного поля, SCF

Межэлектронное отталкивание вычисляется как влияние общего (среднего) поля на данный электрон, и это зависит только от положения данного электрона.

Это приближение позволяет повторить разделение переменных в сферических координатах.

$$H_i = \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r_i} + \sum_{j \neq i}^N \left\langle \left( \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right) \right\rangle_j$$

Эти уравнения называют одноэлектронными.

Суть решения состоит в итеративном изменении параметров в функциях, до тех пор пока изменение энергии не станет незначительным.



## » Перейдём к молекулам:

Решать напрямую уравнения ХФ по отношению к молекулам, тяжело. Одной из успешных стратегий является введение базисных функций, т.е. волновая функция это комбинация одноэлектронных базисных функций и некоторых коэффициентов.

$$\psi_i = \sum_{\nu=1}^K c_{\nu i} \psi_{\nu}; \quad \frac{\partial E}{\partial c_{\nu i}} = 0$$



## » Базис

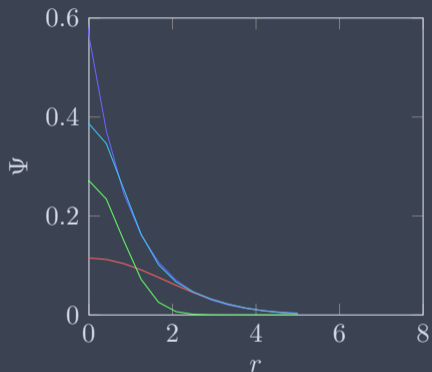
- \* **Базисный набор это:** набор математических функций используемых для описания электронных орбиталей атомов в молекуле.
- \* **Ограниченный базис:** базисные функции в которых **не происходит** изменение параметров в функции в ходе расчёта молекулярных орбиталей.
- \* **Неограниченный базис:** базисные функции в которых **происходит** изменение параметров в функции в ходе расчёта молекулярных орбиталей.

Часто такими математическими функциями является гауссиан:

$$\psi = de^{-\alpha r^2}$$



## » Пример STO-2G для H:



$\epsilon = -0.4665819$  а.е. = 12.697 eV.

В реальности 13.606 eV. И ошибка 87.7 кДж/моль

$$\psi = \sum_1^2 c e^{-\alpha r^2}$$

$$\psi = c_1 g_1 + c_2 g_2$$

	$\alpha$	$c$
1	0.151623	0.678914
2	0.851819	0.430129





## » Гауссианы:

$$1s = Ne^{\alpha r^2}; \quad 2p_x = Ne^{\alpha r^2} x; \quad 2p_y = Ne^{\alpha r^2} y; \quad 2p_z = Ne^{\alpha r^2} z;$$

$$3d_{xx} = Ne^{\alpha r^2} x^2; \quad 3d_{xy} = Ne^{\alpha r^2} xy; \quad 3d_{xz} = Ne^{\alpha r^2} xz;$$

$$3d_{yy} = Ne^{\alpha r^2} y^2; \quad 3d_{yz} = Ne^{\alpha r^2} yz; \quad 3d_{zz} = Ne^{\alpha r^2} z^2;$$

$$4f_{xxx} = Ne^{\alpha r^2} x^3; \quad 4f_{xxy} = Ne^{\alpha r^2} x^2 y; \quad 4f_{xxz} = Ne^{\alpha r^2} x^2 z;$$

И так далее.



## » Описания базисных наборов для программы GAUSSIAN:

Общий вид обозначений от Поупл и коллег: **M-ijk..G**

- \* **M** – количество ограниченных гауссианов на один не валентный электрон
- \* Наличие двух и более букв после “-” означает, что валентные электроны описываются 2 и более функциями, каждая из которых состоит из линейной комбинации **i,j,k** гауссианов
- \* \* -Означает, что для тяжёлых атомов используются не только гауссианы характерные для конкретной орбитали, но и гауссианы следующей орбитали.

Например для углерода в **3-21\*G**: у валентных электронов с 3 гауссианами прибавляется 6 гауссианов для d-орбиталей.



## » Описания базисных наборов для программы GAUSSIAN:

- \* \*\* то же самое, что и \* ,но добавляются 3 гауссиана для p-орбиталей к гауссианам H и He.
- \* + Означает добавление дополнительных гауссианов тех же орбиталей, но с маленьким значением  $\alpha$ . Этот шаг нужен для точного счёта систем где значительная электронная плотность удалена от ядра: электронные пары, анионы.



## » 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.



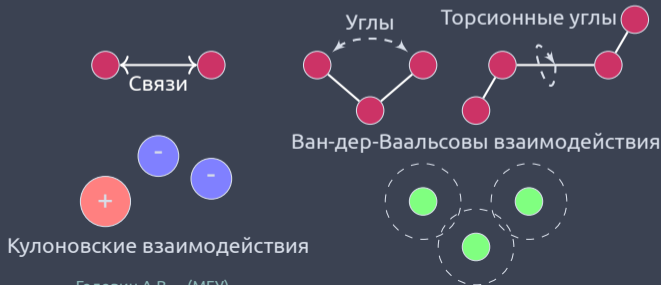
## » Молекулярная механика (ММ)

- \* 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)

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

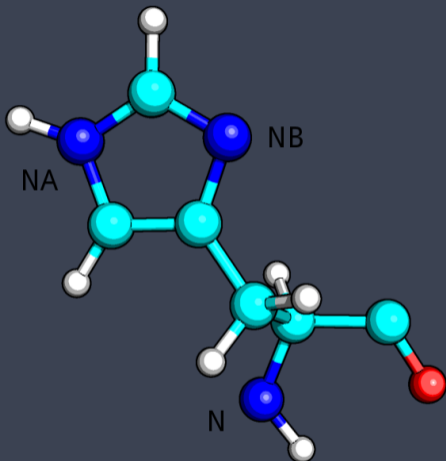


## » Основные особенности силовых полей

- \* 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





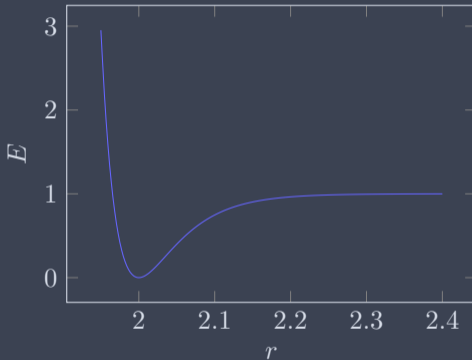
## » Потенциал для описания связи

Потенциал Морзе

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

Более распространённый

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



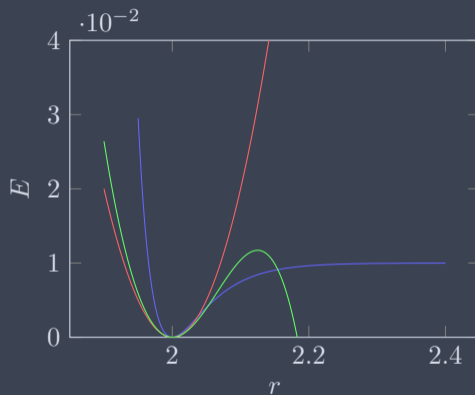
## » Параметры при описании связи

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

связь	$r_0, \text{Å}$	$k, \text{kcal mol}^{-1}\text{Å}^{-2}$
$\text{Csp}_3\text{-Csp}_3$	1.523	317
$\text{Csp}_2\text{-Csp}_2$	1.337	690
$\text{Csp}_2\text{-Osp}_2$	1.208	777
$\text{Csp}_3\text{-Nsp}_3$	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

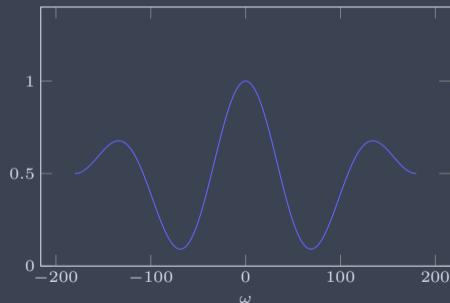
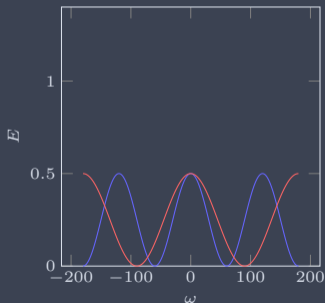
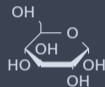
$$U(\phi) = \frac{k_i}{2}(\phi_i - \phi_0)^2(1 - k'(\phi_i - \phi_0) - k''(\phi_i - \phi_0)^2 - \\ - k'''(\phi_i - \phi_0)^3 - k''''(\phi_i - \phi_0)^4 \dots)$$



## » Потенциал торсионного угла

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

Рассмотрим O-C-C-O (сахар в ДНК)



## » Потенциал торсионного угла

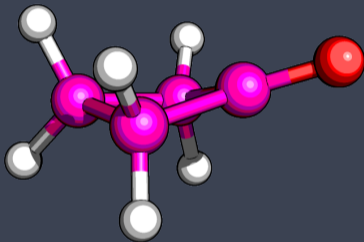
$$U(\omega) = \frac{V_1}{2}(1 + \cos\omega) + \frac{V_2}{2}(1 + \cos 2\omega) + \frac{V_3}{2}(1 + \cos 3\omega) \dots$$

- \* 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 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

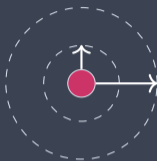
Очевидно, что количество вычислений растёт значительно быстрее количества частичных зарядов.

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.

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

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

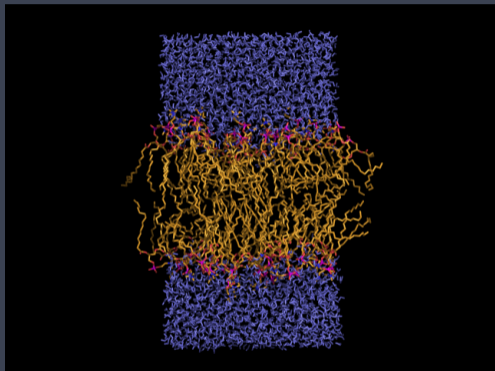
$$U_{rec} = \frac{f}{2} \pi V \sum_{i,j}^N q_i q_j \sum_{m_x} \sum_{m_y} \sum_{m_z} \frac{\exp(-\pi m/\beta)^2 + 2\pi i m (r_i \cdot r_j)}{m^2}$$

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

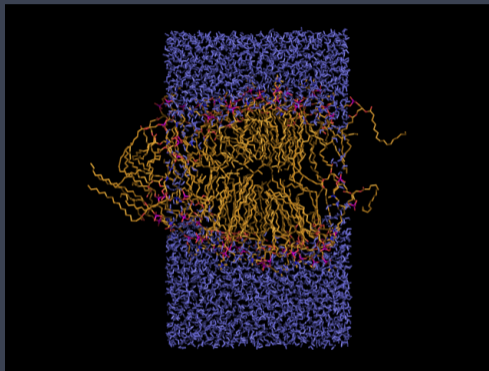
Где бета - это параметр, определяющий соотношение прямого и обратного взаимодействий



## » Суммирование Эвальда vs двойное обрезание



Self-assembly with PME



Self-assembly with 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:

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



## » 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:

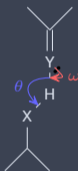
$$U_{HB} = \frac{A^{10}}{r} - \frac{C^{12}}{r}$$



## » 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 воспроизводит как свойства одной молекулы, так и свойства фазы.

### Существуют три основных класса моделей:

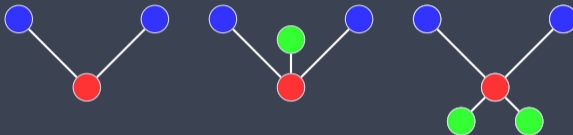
- \* Простые модели
- \* Поляризуемые модели
- \* Ab initio модели





## » 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.

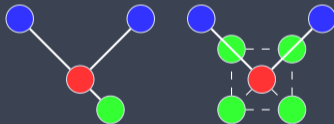


## » Модели воды

### Поляризуемые модели

Есть два подхода:

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



## » Силловые поля с объединёнными атомами

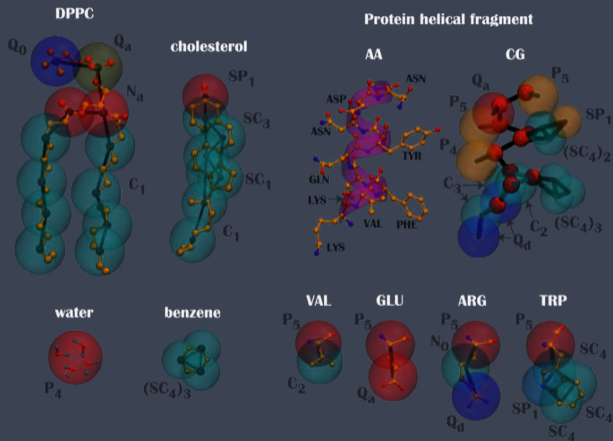
Основная идея: не учитывать атомы водорода, не принимающие участие в образовании водородной связи. К массе атома без водорода добавляется 1.

Есть проблема:



## » Силовое поле Martini с объединёнными атомами

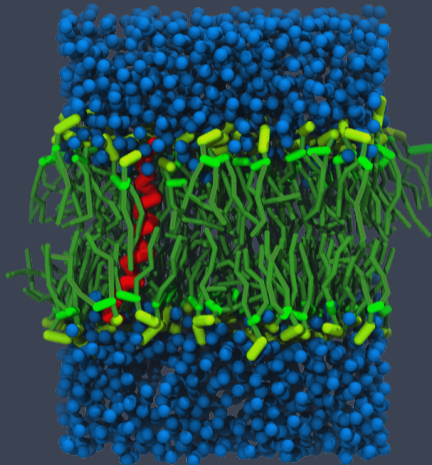
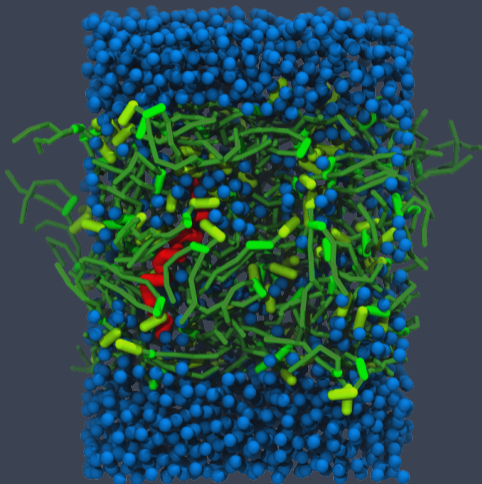
Основная идея: объединять четыре тяжелых атома и связанные ими атомы водорода в одну частицу.



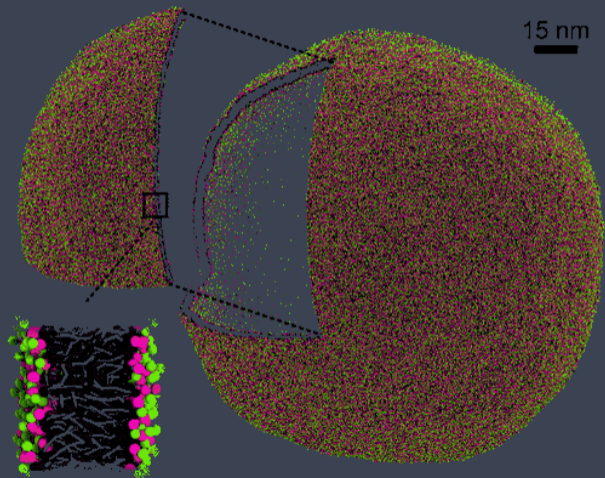
<http://md.chem.rug.nl/cgmartini/index.php/about>



## » 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:

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

