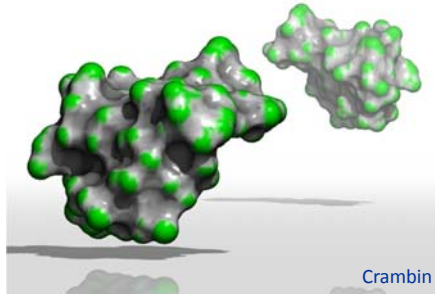


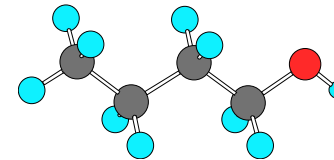
Μοριακά πρότυπα



Δ.Γ. Παπαγεωργίου

Στα μοριακά συστήματα:

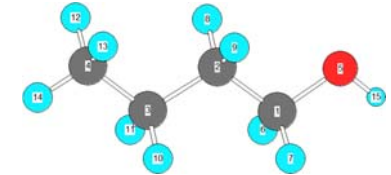
- Η φύση του δεσμού είναι διαφορετική (ομοιοπολικός δεσμός).
- Υπάρχει συγκεκριμένη συνδεσιμότητα η οποία δεν αλλάζει κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης.
- Συναντάμε κατά κανόνα αρκετά διαφορετικά χημικά στοιχεία.



Βουτανόλη

Πως προσδιορίζουμε το μόριο:

- Τα άτομα αριθμούνται και επιπλέον σε καθένα ανατίθεται ένας «τύπος» ατόμου.
- Η συνδεσιμότητα καθορίζεται ρητά.



Η έννοια του τύπου ατόμου

- Δεν απαιτείται όταν κάνουμε υπολογισμούς πρώτων αρχών.
- Γνωρίζοντας ότι όλα τα άτομα (πχ. άνθρακα) δεν είναι ίδια όσον αφορά τις ιδιότητές τους, σε διαφορετικά μόρια, μπορούμε να ορίσουμε τις ιδιότητες ενός υποσυνόλου ατόμων (π.χ. άνθρακες με δεσμούς sp³) που είναι γενικές.
- Το κλειδί είναι η έννοια του «υποσυνόλου», αλλιώς κάθε άτομο σε κάθε διαφορετική δομή θα είχε το δικό του χαρακτήρα και ιδιότητες.

Γιατί δεν αρκεί μόνο ο χημικός τύπος του στοιχείου ;

- Διαφορετικός αριθμός (και τύπος) δεσμών. Πχ.
$$\text{H}_3\text{C} - \text{C} \text{H}_3$$
$$\text{H}_2\text{C} = \text{C} \text{H}_2$$
- Διαφορετικός αριθμός (και τύπος) ατόμων με τα οποία σχηματίζει δεσμό.

Ο τύπος ατόμου χρησιμεύει:

- Για διαχωρισμό των χημικών ιδιοτήτων.
- Για διαχωρισμό γεωμετρικών ιδιοτήτων.
- Σαν βοήθεια στην ταξινόμηση και κατάταξη.

Παραδείγματα τύπων ατόμων

Στο πεδίο δυνάμεων MM3 χρησιμοποιούνται **αριθμοί** για να δηλωθούν οι διαφορετικοί τύποι ατόμων.

Παράδειγμα τύπων άνθρακα:

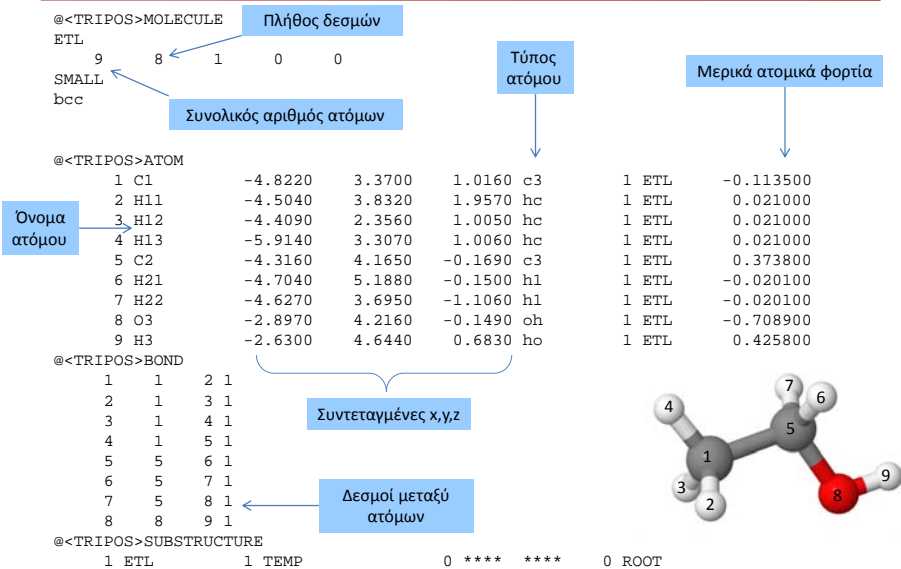
- Τύπος **1**: Τετραεδρικός άνθρακας sp³
- Τύπος **2**: Άνθρακας sp² (αλκένια)
- Τύπος **3**: Άνθρακας sp² (καρβονυλικός)
- Τύπος **4**: Άνθρακας sp (αλκίνια)

Στο πεδίο δυνάμεων AMBER χρησιμοποιούνται **σύμβολα** για να δηλωθούν οι διαφορετικοί τύποι ατόμων .

Παράδειγμα τύπων άνθρακα:

- Τύπος **CT**: Τετραεδρικός άνθρακας sp³
- Τύπος **CA**: Αρωματικός άνθρακας sp²
- Τύπος **CM**: Άνθρακας sp² (διπλός δεσμός)
- Τύπος **C**: άνθρακας sp² (καρβονυλικός)

Παράδειγμα: Αρχείο εισόδου .mol2



Τμήμα Μηχανικών Επιστήμης Υλικών
Τεχνικές Προσομοίωσης και Σχεδιασμού Υλικών σε HY

Μοριακά πρότυπα 5

Εσωτερικές συντεταγμένες

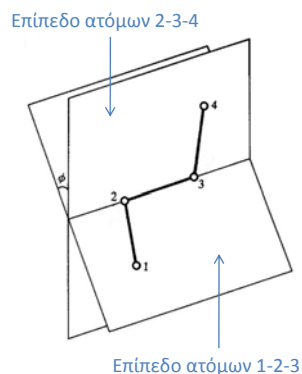
- Οι καρτεσιανές συντεταγμένες δίνουν την **απόλυτη θέση** ενός ατόμου στο χώρο.
- Εναλλακτικά, η θέση κάθε ατόμου μπορεί να οριστεί **σε σχέση** με τη θέση κάποιων άλλων ατόμων.
- Ο ορισμός αυτός είναι βολικός όταν υπάρχει συνδεσιμότητα.
- Για να ορίσουμε τη θέση του ατόμου χρησιμοποιούμε:
 - Μήκος δεσμού
 - Γωνία μεταξύ δεσμών
 - Διέδρη γωνία
- Το σύνολο μηκών δεσμών, γωνιών και διέδρων γωνιών ονομάζονται **εσωτερικές συντεταγμένες**.

Τμήμα Μηχανικών Επιστήμης Υλικών
Τεχνικές Προσομοίωσης και Σχεδιασμού Υλικών σε HY

Μοριακά πρότυπα 6

Τι είναι διέδρη γωνία

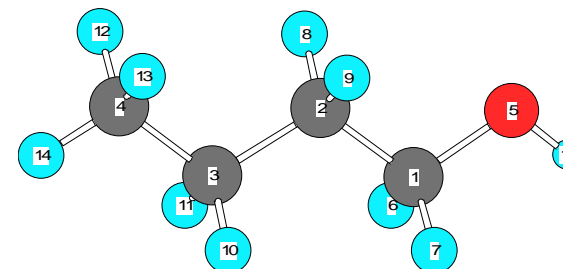
- Έστω τέσσερα άτομα 1-2-3-4 όπως στο σχήμα.
- Τα τρία πρώτα (1-2-3) βρίσκονται σε ένα επίπεδο.
- Τα τρία τελευταία (2-3-4) βρίσκονται σε άλλο επίπεδο.
- Η γωνία φ μεταξύ των επιπέδων ονομάζεται διέδρη γωνία.



Τμήμα Μηχανικών Επιστήμης Υλικών
Τεχνικές Προσομοίωσης και Σχεδιασμού Υλικών σε HY

Μοριακά πρότυπα 7

Παράδειγμα: Εσωτερικές συντεταγμένες



Για να ορίσουμε τη θέση του H(15) χρησιμοποιούμε:

- Την απόσταση O(5) – H(15)
- Τη γωνία C(1) – O(5) – H(15)
- Τη διέδρη γωνία C(2) – C(1) – O(5) – H(15)

Ή θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε κάποια από τις διέδρες γωνίες:

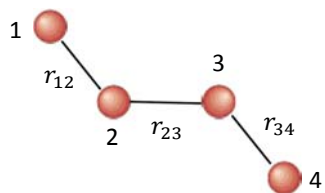
- H(7) – C(1) – O(5) – H(15)
- H(6) – C(1) – O(5) – H(15)

Τμήμα Μηχανικών Επιστήμης Υλικών
Τεχνικές Προσομοίωσης και Σχεδιασμού Υλικών σε HY

Μοριακά πρότυπα 8

Πόσες είναι οι εσωτερικές συντεταγμένες;

Θεωρήστε τέσσερα άτομα όπως στο σχήμα:



Συμβολίζουμε τα μήκη των τριών δεσμών ως r_{12} , r_{23} , r_{34}

Συμβολίζουμε τις δύο γωνίες θ_{123} , θ_{234}

Συμβολίζουμε τη μοναδική δίεδρη ως φ_{1234}

- Για να προσδιορίσουμε τη θέση του ατόμου 2 χρησιμοποιούμε την απόσταση r_{12} (1 αριθμός)
- Για να προσδιορίσουμε τη θέση του ατόμου 3 χρησιμοποιούμε την απόσταση r_{23} και τη γωνία θ_{123} (2 αριθμοί)
- Για να προσδιορίσουμε τη θέση του ατόμου 4 χρησιμοποιούμε την απόσταση r_{34} τη γωνία θ_{234} και τη δίεδρη γωνία φ_{1234} (3 αριθμοί)

Οι εσωτερικές συντεταγμένες είναι:

Άτομο	Μήκος	Γωνία	Διέδρη
2	r_{12}		
3	r_{23}	θ_{123}	
4	r_{34}	θ_{234}	φ_{1234}

Πόσες είναι οι εσωτερικές συντεταγμένες;

- Για N άτομα χρειαζόμαστε $3N-6$ εσωτερικές συντεταγμένες.
- Είναι 6 λιγότερες από τις καρτεσιανές συντεταγμένες αφού έχουν εξαλειφθεί 3 βαθμοί ελευθερίας παράλληλης μεταφοράς και 3 βαθμοί ελευθερίας περιστροφής του μορίου.
- Για κάθε δεδομένο σύνολο καρτεσιανών συντεταγμένων και συνδεσιμότητας υπάρχουν πολλά εναλλακτικά σύνολα εσωτερικών συντεταγμένων που ισοδύναμα περιγράφουν το μόριο.
- Στη γενική περίπτωση δεν είναι απαραίτητο να υπάρχει συνδεσιμότητα για να χρησιμοποιήσουμε εσωτερικές συντεταγμένες.

Πεδία δυνάμεων για οργανικά μόρια

AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement

J. Comput. Chem. 24: 1999–2012, 2003

$$U = \sum_{bonds} k_b (l - l_0)^2 + \sum_{angles} k_a (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{dihedrals} \sum_n \frac{1}{2} V_n [1 + \cos(n\varphi - \gamma)]$$

Παραμόρφωση δεσμών Κάμψη γωνιών Περιστροφή γύρω από δεσμό

$$+ \sum_{atompairs} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right] + \sum_{atompairs} \left[\frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right]$$

Αλληλεπιδράσεις VdW Ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις

μερικά ατομικά φορτία

Μονάδες μέτρησης ενέργειας

Είναι σύνηθες σαν μονάδα μέτρησης ενέργειας να χρησιμοποιείται το **kJ/mol** ή το **kcal/mol**

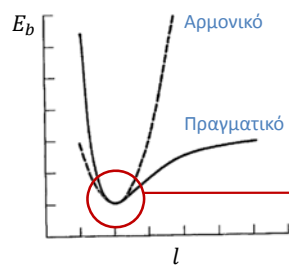
δηλαδή ενέργεια που αντιστοιχεί όχι σε ένα μόριο, αλλά σε N_A μόρια, όπου $N_A = 6.022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ είναι ο αριθμός Avogadro.

Παραμόρφωση δεσμών



$$E_b = k_b(l - l_0)^2$$

l_0 μήκος ισορροπίας
 k_b και l_0 εξαρτώνται από
 τους τύπους των δύο ατόμων

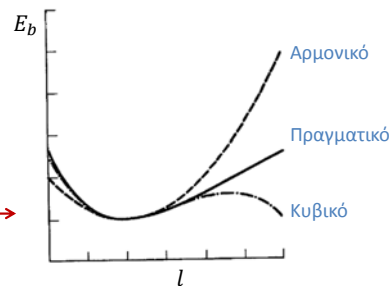


Καλύτερη προσέγγιση της καμπύλης
 μπορεί να γίνει με όρους υψηλότερης
 τάξης:

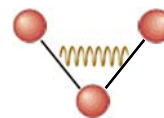
$$E_b(l) = k_b(l - l_0)^2 [1 - k'_b(l - l_0) - k''_b(l - l_0)^2 - k'''_b(l - l_0)^3 \dots]$$

ή άλλου τύπου συναρτήσεις, πχ. Morse

$$E_b(l) = D(1 - e^{a(l-l_0)})^2$$

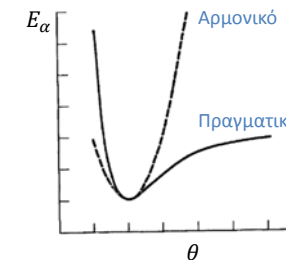


Κάμψη γωνιών



$$E_a = k_a(\theta - \theta_0)^2$$

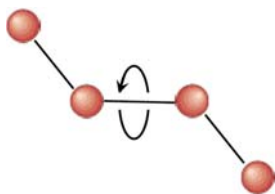
θ_0 γωνία ισορροπίας
 k_a και θ_0 εξαρτώνται από τους τύπους
 των τριών ατόμων



Καλύτερη προσέγγιση της καμπύλης μπορεί να γίνει με όρους υψηλότερης
 τάξης:

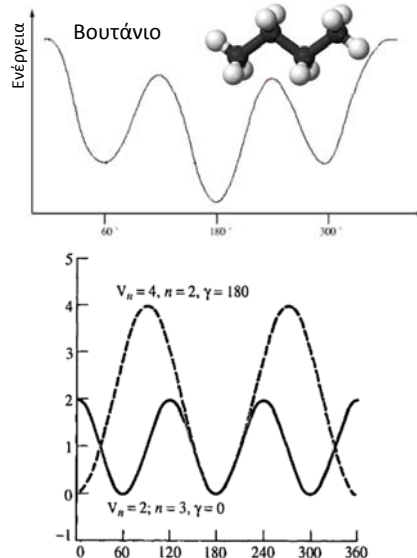
$$E_a(\theta) = k_a(\theta - \theta_0)^2 [1 - k'_a(\theta - \theta_0) - k''_a(\theta - \theta_0)^2 - k'''_a(\theta - \theta_0)^3 \dots]$$

Περιστροφή γύρω από δεσμό



$$E_d = \sum_n \frac{1}{2} V_n [1 + \cos(n\phi - \gamma)]$$

n πολλαπλότητα
 V_n φράγμα δυναμικού
 γ φάση
 n, V_n και γ εξαρτώνται από τους
 τύπους των τεσσάρων ατόμων.



Σειρές Fourier

Μια περιοδική συνάρτηση μπορεί να αναλυθεί σε σειρά Fourier:

$$f(x) = \frac{1}{2} a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} a_n \cos(nx) + \sum_{n=1}^{\infty} b_n \sin(nx)$$

όπου:

$$a_0 = \frac{1}{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} f(x) dx$$

$$a_n = \frac{1}{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} f(x) \cos(nx) dx$$

$$b_n = \frac{1}{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} f(x) \sin(nx) dx$$

Άρτιες συναρτήσεις έχουν $b_n = 0$ (υπάρχουν μόνο οι όροι $\cos(nx)$)

Περιττές συναρτήσεις έχουν $a_n = 0$ (υπάρχουν μόνο οι όροι $\sin(nx)$)

Περιστροφή γύρω από δεσμό

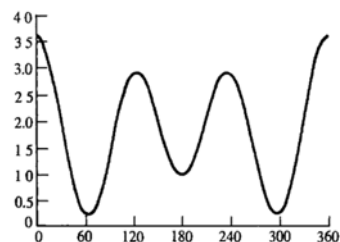
Παράδειγμα:

Δυναμική ενέργεια περιστροφής

O-C-C-O

σε τμήμα

-O-CH₂-CH₂-O-

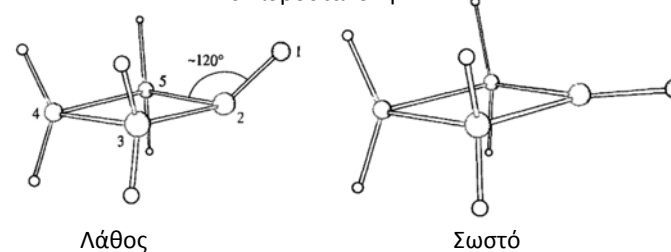


Άλλες προσεγγίσεις:

$$E_d(\varphi) = \sum_{n=0} C_n (\cos \varphi)^n$$

Κάμψη εκτός επιπέδου

Κυκλοβουτανόνη



Για να πετύχουμε τη σωστή γεωμετρία πρέπει να προσθέσουμε επιπλέον όρους στο πεδίο δυνάμεων.

Μη κανονικές (improper) διέδρες γωνίες:

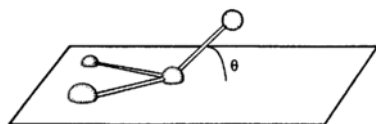
Θεωρούμε τη διέδρη γωνία που σχηματίζουν τα άτομα 1-5-3-2

Προσθέτουμε ένα επιπλέον όρο της μορφής:

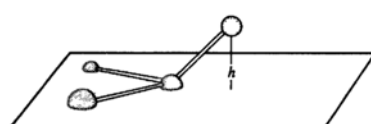
$$E_i(\varphi) = k(1 - \cos 2\varphi)$$

Κάμψη εκτός επιπέδου

Άλλοι τρόποι :

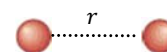


$$E_i(\theta) = \frac{k}{2} \theta^2$$



$$E_i(h) = \frac{k}{2} h^2$$

Αλληλεπιδράσεις VdW



$$E_{vdw} = 4\varepsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] = \frac{A}{r^{12}} - \frac{B}{r^6}$$

Οι σταθερές A και B εξαρτώνται από τους τύπους των ατόμων.

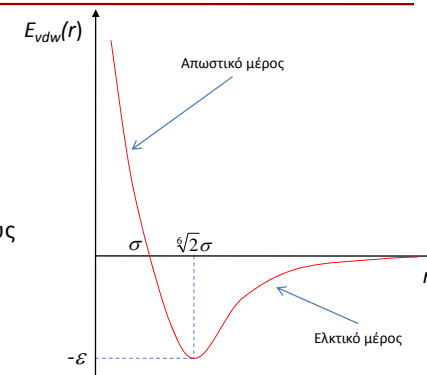
Άλλες μορφές:

Δυναμικό Buckingham:

$$E_{vdw} = \varepsilon \left[\frac{6}{a-6} e^{-a\left(\frac{r}{r_m}-1\right)} - \frac{a}{a-6} \left(\frac{r_m}{r}\right)^6 \right]$$

Δυναμικό Hill:

$$E_{vdw} = -2.25\varepsilon \left(\frac{r_m}{r}\right)^6 + 8.28 \times 10^5 \varepsilon e^{-\frac{r}{0.0736r_m}}$$



Αλληλεπιδράσεις VdW σε πολυατομικά συστήματα

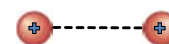
Σε περίπτωση ανόμοιων ατόμων χρησιμοποιούνται συνδυαστικοί κανόνες για την εκτίμηση των ϵ και σ .

Κανόνας Lorentz-Berthelot :

$$\sigma_{\alpha\beta} = \frac{\sigma_{\alpha\alpha} + \sigma_{\beta\beta}}{2}$$

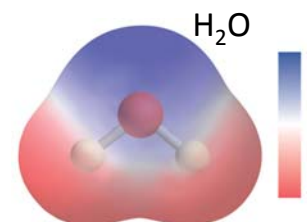
$$\epsilon_{\alpha\beta} = \sqrt{\epsilon_{\alpha\alpha}\epsilon_{\beta\beta}}$$

Ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις



$$E_{el} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

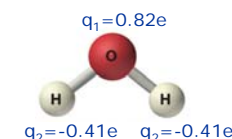
$q_i q_j$ Μερικά ατομικά φορτία



Ηλεκτροστατικό δυναμικό από κατανομή φορτίου $Q(r)$

$$\Phi(r) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int \frac{dQ(r)}{r}$$

Τα μερικά ατομικά φορτία q_i τίθενται έτσι ώστε να αναπαράγουν στο χώρο το πραγματικό ηλεκτροστατικό δυναμικό.

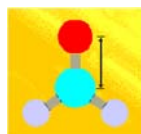


Προσδιορισμός των παραμέτρων

Ο προσδιορισμός των παραμέτρων (k_b , k_a κλπ) γίνεται με προσαρμογή (data fit) σε πειραματικά δεδομένα, αλλά κυρίως σε υπολογισμούς πρώτων αρχών (ab initio).

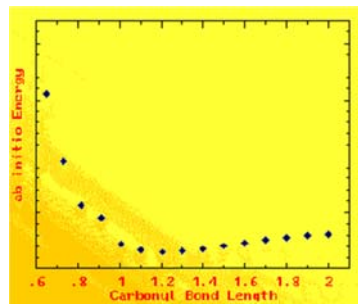
Παράδειγμα:

Ενέργεια παραμόρφωσης δεσμού του καρβονυλικού δεσμού C=O της φορμαλδεΐδης.



Κατασκευάζουμε την καμπύλη της ενέργειας σε συνάρτηση της απόστασης του δεσμού C=O

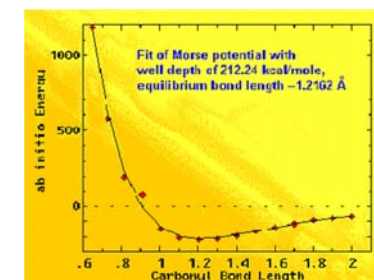
Η ενέργεια υπολογίζεται με μεθόδους πρώτων αρχών.



Προσδιορισμός των παραμέτρων

Στη συνέχεια γίνεται προσαρμογή των δεδομένων σε συνάρτηση πχ. τύπου Morse (προσδιορισμός των k_b και A).

$$E_b = k_b (1 - e^{-A(r-r_0)})^2$$



Βέλτιστο μήκος δεσμού C=O όπως προβλέπεται από το δυναμικό 1.2162 Å

Διαφορετικά πεδία δυνάμεων

MM2/MM3/MM4 (Allinger et al.)

Μικρά οργανικά μόρια.

AMBER (Cornell et al.)

Πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα (όχι τόσο ακριβές όσο τα MMx).

CHARMM (Carplus et al.)

Παραμετροποιημένο για μικρά οργανικά έως και μεγάλα βιολογικά μακρομόρια.

MMFF94 (Halgren)

Παρόμοιο με το MM3, εστιάζει περισσότερο σε συμπυκνωμένες δομές.

Ταξινόμηση πεδίων δυνάμεων

Τα πεδία δυνάμεων μπορούν να ταξινομηθούν ως:

Πεδία τύπου I

Περιέχουν αρμονικούς όρους και μόνο διαγώνια στοιχεία.
Πρόβλεψη δομής.

Πεδία τύπου II

Περιέχουν μη αρμονικούς όρους και μη διαγώνια στοιχεία.
Πρόβλεψη δομής και δονητικών συχνοτήτων.

Πεδία τύπου III

Όπως τα πεδία τύπου II, επιπλέον λαμβάνουν υπόψη περισσότερες χημικές ιδιότητες όπως ηλεκτραρνητικότητα.

Η ανωτέρω πρόοδος σημαίνει και **αυξημένη περιπλοκότητα** στις συναρτήσεις ενέργειας.

Αδροποιημένη περιγραφή

- Στα πεδία δυνάμεων που εξετάσαμε ονομάζονται **ατομιστικά πεδία δυνάμεων** (all atom force fields) αφού οι αλληλεπιδράσεις υπολογίζονται άτομο-προς-άτομο.
- Σε ορισμένες περιπτώσεις μεγάλων μορίων η περιγραφή των αλληλεπιδράσεων άτομο-προς-άτομο είναι υπολογιστικά ασύμφορη.
- Έτσι ομάδες ατόμων θεωρούνται ως ένα σωματίδιο (με νέο τύπο) που αλληλεπιδρούν με καθένα από τα υπόλοιπα άτομα.
Πχ. ομάδες CH₂ ή CH₃
- Η περιγραφή αυτή χρησιμοποιείται σε πρωτεΐνες, πολυμερή, αλλά και σε πιο απλά μόρια, πχ. H₂O
- Πεδία δυνάμεων που χρησιμοποιούν αυτή τη σύμβαση ονομάζονται **πεδία δυνάμεων ομάδων** (united atom force fields).
- Έχουν εφαρμογή σε μακρομόρια (πολυμερή, πρωτεΐνες).

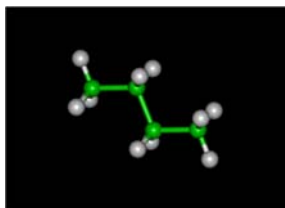
Τι υπολογισμούς μπορούμε να κάνουμε;

- Στατικοί υπολογισμοί δομής (εύρεση ελάχιστης ενέργειας, προτιμητέα δομή)
- Προσομοίωση Μοριακής Δυναμικής
- Προσομοίωση Monte Carlo

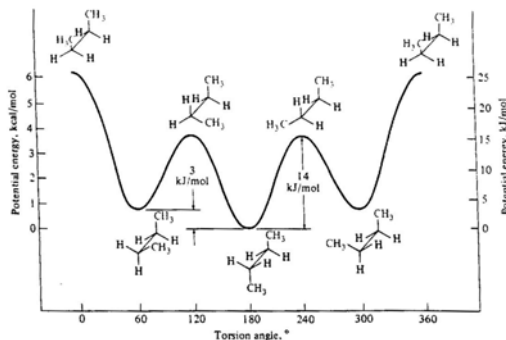
Το πρόβλημα των πολλαπλών ελαχίστων

Εξ' αιτίας των δυναμικών περιστροφής γύρω από δεσμό και των αλληλεπιδράσεων VdW η συνάρτηση ενέργειας μπορεί να έχει **παραπάνω από ένα ελάχιστα** που αντιστοιχούν το καθένα σε σταθερές διαμορφώσεις του μορίου.

Παράδειγμα: Βουτάνιο



Τρεις διαμορφώσεις
180°, 60°, -60°



Το πρόβλημα των πολλαπλών ελαχίστων

Αν μια διεδρη γωνία παρουσιάζει 3 ελάχιστα τότε κατ' αρχήν για n διέδρες θα έχω 3^n πιθανές διαμορφώσεις.

Παράδειγμα:

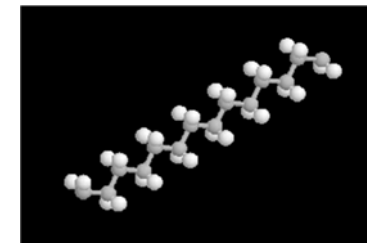
Δεκατετράνιο $C_{14}H_{30}$

11 διέδρες γωνίες μεταξύ των ατόμων άνθρακα

$3^{11} = 177147$ πιθανές

διαμορφώσεις

Δεκατετράνιο



Ο προσδιορισμός όλων των ελαχίστων ονομάζεται **καθολική βελτιστοποίηση** και είναι πολύ δυσκολότερο πρόβλημα από την τοπική βελτιστοποίηση (εντοπισμός ενός ελαχίστου).