

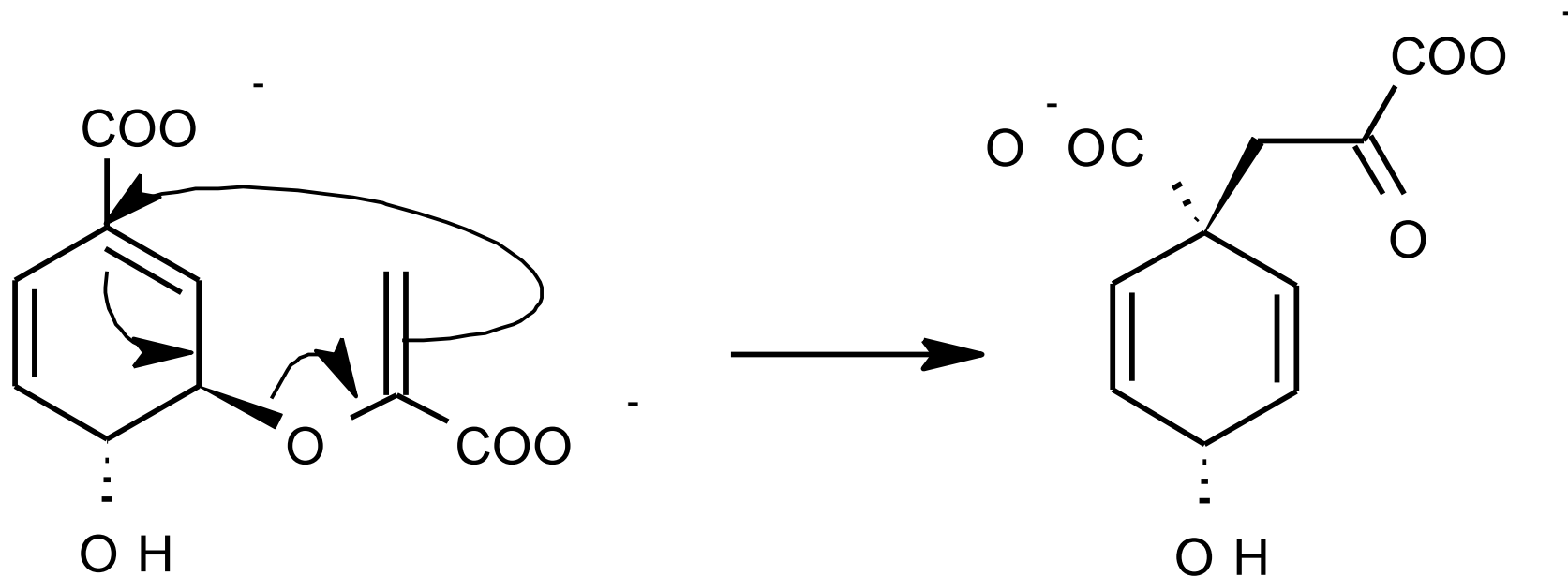
Studium enzymatické reakce metodami výpočetní chemie

2. kolo

Petr Kulhánek, Zora Střelcová

kulhanek@chemi.muni.cz

CEITEC - Středoevropský technologický institut
Masarykova univerzita, Kamenice 5, 625 00 Brno



**Přeměna chorismátu na prefenát
(modelování reakce ve vakuu)**

I. část

(prerekvizity)

II. část

(molekulová mechanika)

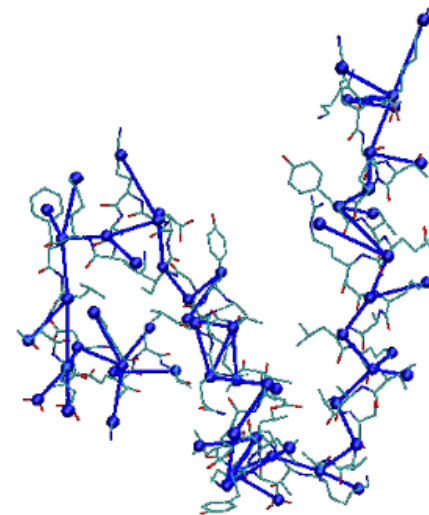
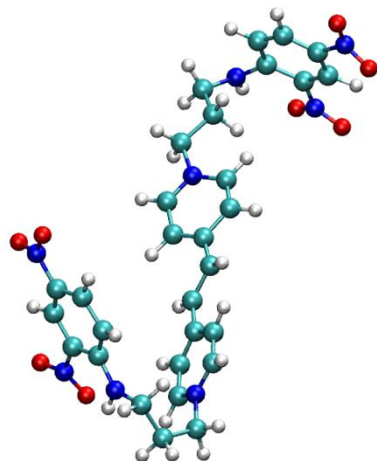
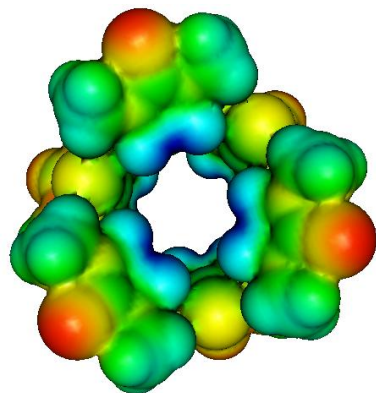
III. část

(klastr WOLF)

IV. část

(kvantová mechanika)

Skupiny metod



Kvantová mechanika

Molekulová mechanika

***Coarse-grained* mechanika**

atomové rozlišení

bead resolution

reaktivita

konformační pohyby

pohyb domén, folding

až 1'000 atomů *

až 1'000'000 atomů *

až 1'000'000 beads *

až 100 ps *

až 1 μ s *

až ms *

Schrödingerova rovnice

Řešení časově nezávislé Schrödingerovy rovnice poskytuje popis chování molekulárního systému

$$H\psi(r, R) = E\psi(r, R)$$

Hamiltonův operátor
(definuje systém)

vlnová funkce
(kvantový stav systému)

energie odpovídající příslušnému
kvantovému stavu

Rovnice má několik řešení ve formě dvojic: $\psi_k(r, R), E_k$

Hledání řešení rovnice je velmi **komplikované**, proto se zavádí celá řada **aproximací** vyúsťující k velké plejádě různých kvantově chemických (QM) metod.

Přehled QM metod

Základní dělení

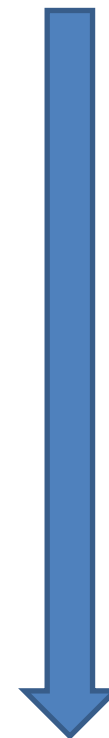
- empirické metody
HMO, EHT
- semiempirické metody
MNDO, AM1, PM3, PM6
- *ab initio* metody
HF, MP2, CC
- metody funkcionálu hustoty
DFT, TD-DFT, TB-DFT

Typická velikost systému

až tisíce atomů

až stovky atomů

až stovky atomů



náročnost výpočtu
přesnost výpočtu

Semiempirické metody

Popis metod:

- uvažují se pouze **valenční elektrony**
- výpočet je značně zjednodušen, část integrálů se nepočítá a aproximuje se **empirickými parametry** (získaných z experimentu nebo z *ab initio* výpočtů)
- pracuje se v bázi Slaterových atomových orbitalů (**báze se neuvádí**, je definovaná jménem metody)
- výsledkem není energie systému, ale jeho **enthalpie!!!**

Nejčastěji používané metody:

- MNDO
- AM1
- PM3
- PM6

Placený (komerční, akademické licence s poplatkem):

- **Spartan** (<http://www.wavefun.com/>)
- **Gaussian** (<http://www.gaussian.com/>)
- **Turbomole** (<http://www.cosmologic.de/>)
- Hyperchem (<http://www.hyper.com/>)

Volně dostupný (svobodné licence, akademické licence bez poplatku):

- mopac (<http://openmopac.net/>)
- MPQC (<http://www.mpqc.org/>)
- GAMESS-US (<http://www.msg.ameslab.gov/GAMESS/>)
- GAMESS-PC (<http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>)
- cpmd (<http://www.cpmc.org/>)
- cp2k (<http://cp2k.berlios.de/>)

Výpočty v programu gaussian

Spouštění výpočtu

Výpočty v programu gaussian provádíme na **výpočetním klastru WOLF**.

1) Aktivace modulu gaussian:

```
$ module add gaussian:03.E1
```

pouze jednou v daném terminálu

2) Spuštění výpočtu:

```
$ g03 soubor
```

jméno vstupního souboru bez přípony .com

Po skončení výpočtu bude v adresáři nový soubor (**soubor.log**) obsahující výsledky výpočtu.

Spouštění výpočtu

Výpočty spouštějte přímo na čelním uzlu klastru WOLF, tedy na počítači
wolf.ncbr.muni.cz

Každý výpočet provádějte v **samostatném adresáři** vytvořeném v následující cestě:
`/scratch/vase_prihlasovaci_jmeno`

Textové soubory MS Windows ↔ Linux

Textové soubory vytvořené pod MS Windows a Linuxem **nejsou** zcela **kompatibilní**, protože každý operační systém používá jiné kódování **konce řádku**. Pokud vytvoříme vstupní soubor pro výpočet v MS Windows, budeme jej muset zkonvertovat do kódování používaném pod Linuxem pomocí programu d2u (na klastru WOLF). K opačnému převodu slouží program u2d.

1) Aktivace modulu cats

```
$ module add cats
```

— pouze jednou v daném terminálu

2) Konverze MS Windows => Linux (vstupní soubor)

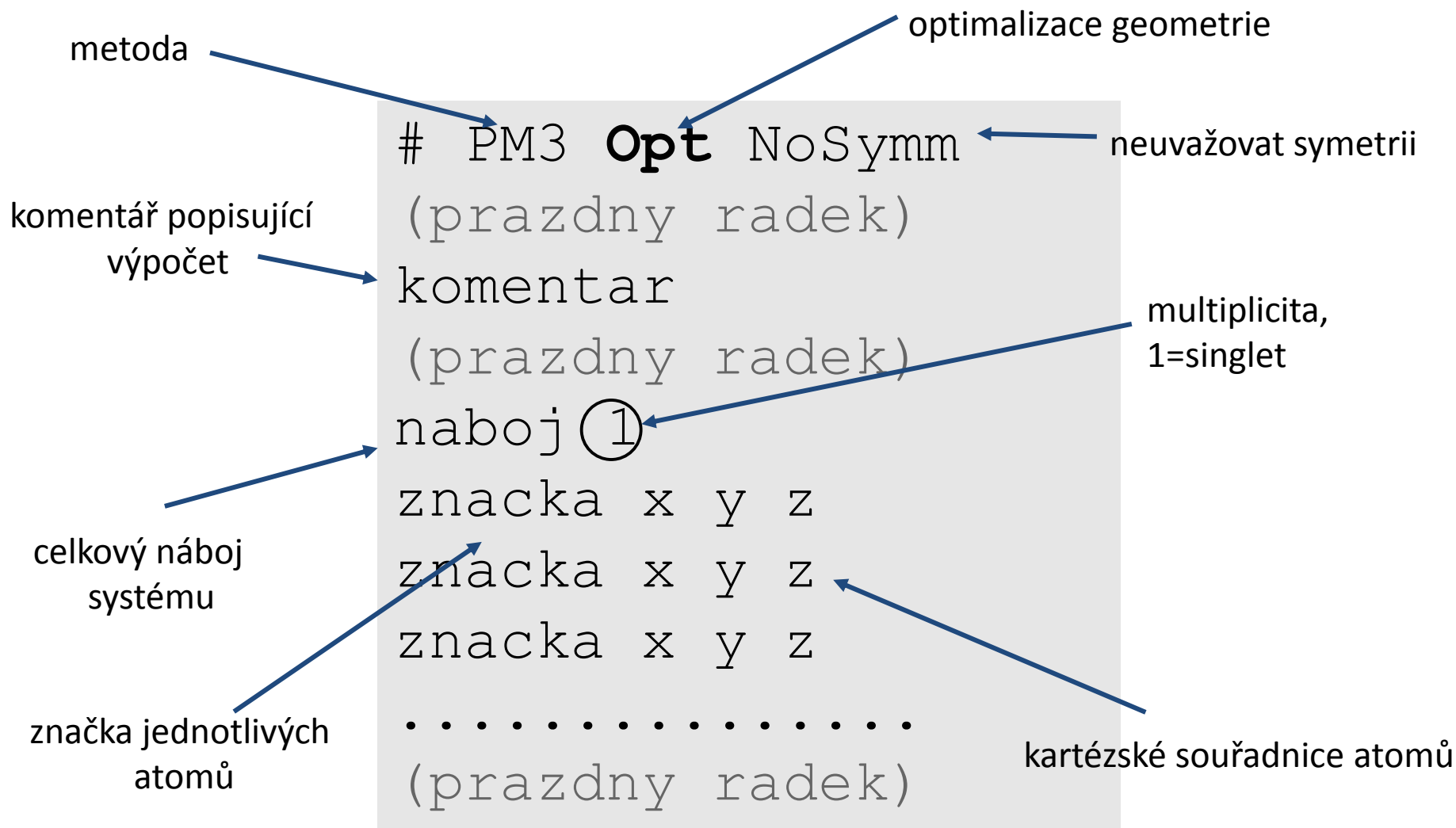
```
$ d2u soubor.com
```

3) Konverze Linux => MS Windows (výsledek)

```
$ u2d soubor.log
```

Optimalizace geometrie

Optimalizace geometrie, vstup



soubor ukládáme s příponou **.com**

Opt. geometrie, ukázka vstupu

ethan.com

kartézské souřadnice atomů v Ångströmech

```
# PM3 Opt Nosymm
```

```
Ethan
```

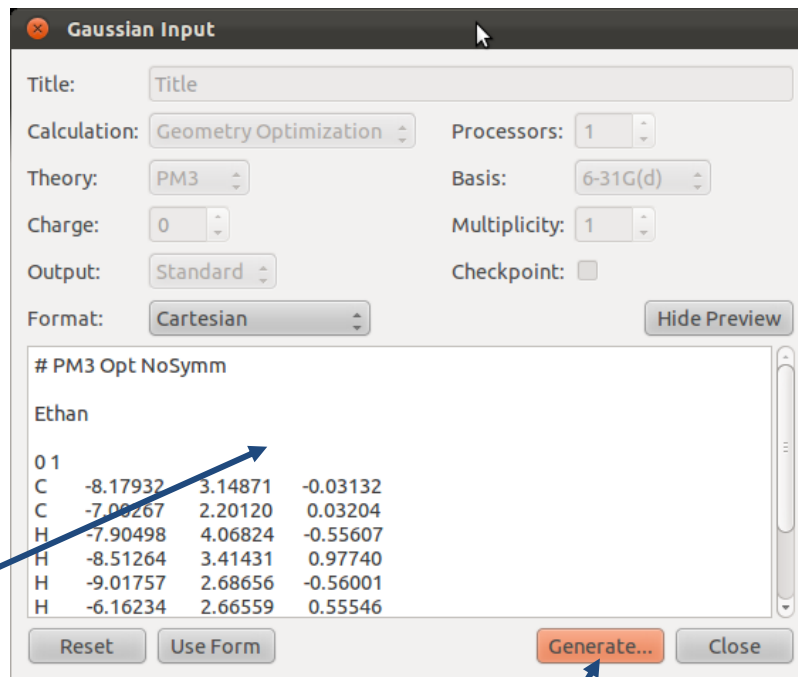
```
0 1
```

C	-8.17932	3.14871	-0.03132
C	-7.00267	2.20120	0.03204
H	-7.90498	4.06824	-0.55607
H	-8.51264	3.41431	0.97740
H	-9.01757	2.68656	-0.56001
H	-6.16234	2.66559	0.55546
H	-6.67317	1.93085	-0.97667
H	-7.27527	1.28418	0.56205

prázdný řádek

Příprava vstupního souboru

Vstupní soubor pro výpočet můžeme vytvořit pomocí programu **Avogadro**. Příslušný nástroj naleznete v menu **Extensions->Gaussian**.



ručně upravíme
podle typu výpočtu

vytvoří vstupní soubor pro výpočet

Pokud je struktura výsledkem **předchozího výpočtu** v programu gaussian, **neměli** bychom tuto strukturu v programu Avogadro **měnit** (např. optimalizovat geometrii)!

Optimalizace geometrie, výsledek

1) Aktivace modulu qmutil:

```
$ module add qmutil
```

pouze jednou v daném terminálu

2) Zobrazení průběhu optimalizace (energie):

```
$ extract-gopt-ene soubor.log
```

3) Průběh optimalizace (všechny geometrie):

```
$ extract-gopt-xyz soubor.log > soubor_opt.xyz
```

4) Získání optimalizované geometrie (poslední):

```
$ extract-xyz-str soubor_opt.xyz last > soubor_last.xyz
```

Je vhodné podívat se na průběh optimalizace, např. v programu **vmd** nebo **Avogadro**

Optimalizace geometrie, výsledek

Průběh optimalizace (energie):

```
[kulhanek@wolf ethan]$ extract-gopt-ene soubor.log
```

```
# Coordinate:
```

```
# Step          Energy [kcal/mol]   Energy [au]
```

```
# -----
```

```
1              0.000              -0.028650961
```

```
2             -0.171              -0.028922822
```

```
3             -0.188              -0.028950914
```

```
4             -0.190              -0.028953934
```

číslo optimalizačního
kroku

relativní energie vůči
výchozí geometrii

absolutní energie v
Hartree

Energie optimalizované struktury, tedy geometrie obsažené v **soubor_last.xyz**, v Hartree.
Geometrii **soubor_last.xyz** si můžeme prohlédnout v programu **Avogadro**.

Vibrační analýza

Vibrační analýza

Výsledkem vibrační analýzy jsou **normální vibrace** (lineárně nezávislé pohyby atomů v molekule) odpovídající spřaženým **harmonickým oscilátorům** (jedná se o aproximaci). Vibrační analýzu lze využít k předpovědi absorpčních spekter v oblasti infračerveného záření (není příliš přesné) nebo k **určení typu stacionárního bodu na ploše potenciální energie**. Lze tak od sebe odlišit **optimální strukturu** (všechny frekvence vibrací jsou **kladné**) od **tranzitního stavu** (**právě jedna** frekvence musí být **imaginární**).

Vibrační analýza se provádí pro geometrii, která byla

optimalizována stejnou metodou,

jaká bude použita pro vibrační analýzu. V opačném případě budou spočtené frekvence zcela chybné.

Vibrační analýza, vstup

frekvenční analýza

```
# PM3 FREQ NoSymm
(prazdny radek)
komentar
(prazdny radek)
naboj 1
znacka x y z
znacka x y z
znacka x y z
.....
(prazdny radek)
```

optimalizovaná
geometrie

soubor ukládáme s příponou **.com**

Vibrační analýza, výstup

Do programu Avogadro načteme **soubor.log**, obsahující výsledky vibrační analýzy. Souhrn frekvencí jednotlivých normálních vibrací najdeme v menu **Extensions->Vibrations**.

The screenshot shows the Avogadro interface with the 'Molecular Vibrations' dialog box open. The dialog box contains a table with the following data:

	Frequency (cm ⁻¹)	Intensity (km/mol)
1	223.7	0.0
2	877.8	1.5
3	878.0	1.5
4	1,119.8	0.0
5	1,119.9	0.0
6	1,138.0	0.0
7	1,359.2	0.3
8	1,408.1	0.3

Below the table, there are options for visualization: a 'Scale' slider, checkboxes for 'Display force vectors' and 'Animation speed set by frequency', and buttons for 'Start Animation', 'Export...', and 'Close'. A 3D ball-and-stick model of a molecule is visible in the background. Two blue arrows point from the 'Start Animation' button: one to the 3D model and another to the table.

vizualizace vibrací

frekvence vibrací

Hledání reakční cesty

(single coordinate driving)

Driving, strategie

Cílem **drivingu** je nalézt **odhad tranzitního stavu** reakce. Driving se provádí tak, že se mění zvolený geometrický parametr a všechny ostatní stupně geometrické volnosti se optimalizují. Parametrem může být např. zkracování délky mezi atomy, mezi kterými v průběhu reakce vzniká vazba.

Volba vhodné reakční koordináty popisující průběh reakce:

- Reakční koordináta je většinou velmi komplikovaná
- Je nutno použít zjednodušenou koordinátu co nejlépe postihující reakci
- Vybíráme z jednoduchých geometrických parametrů (délka, úhel, torzní úhel atd.)
- U reakcí se nejčastěji používají vzdálenosti mezi atomy, mezi kterými vznikají nebo zanikají vazby.
- U konformačních přechodů se většinou používají torzní úhly.
- Jako výchozí stav drivingu volíme stav s nejmenším počtem konformačních stupňů volnosti. Pokud je to tedy výhodné driving můžeme provádět ve směru od produktu k reaktantu.

Driving, vstup

```
# PM3 Opt=ModRedundant NoSymm
```

```
(prazdny radek)
```

```
komentar
```

```
(prazdny radek)
```

```
naboj 1
```

```
znacka x y z
```

```
znacka x y z
```

```
.....
```

```
(prazdny radek)
```

```
B A1 A2 S NStep StepSize
```

```
(prazdny radek)
```

aktivuje driving

počet kroků (celé číslo)

délka kroku (kladné nebo áporné číslo),
číslo musí obsahovat desetinou tečku
(pro vzdálenost je optimum okolo 0.1 Å)

měníme vzdálenost

čísla atomů, mezi kterými budeme měnit
vzdálenost (počítá se od jedné)

Driving, příklad

```
.....  
H      -7.27527      1.28418      0.56205
```

```
B 5 11 S 15 0.1
```

prázdný řádek

Zkracujeme délku mezi atomy 5 a 11 a to v patnácti krocích vždy o 0.1 Å.

Driving, výsledky

1) Aktivace modulu qmutil:

```
$ module add qmutil
```

Je vhodné podívat se na průběh drivingu, např. v programu vmd nebo Avogadro.

2) Zobrazení průběhu drivingu (energie):

```
$ extract-gdrv-ene soubor.log
```

3) Průběh drivingu (všechny geometrie):

```
$ extract-gdrv-xyz soubor.log > soubor_drv.xyz
```

4) Získání významné (N-té) geometrie:

```
$ extract-xyz-str soubor_drv.xyz N1 > soubor_TS.xyz
```

Číslo struktury, kterou chceme vyextrahovat ze souboru soubor_drv.xyz.

Driving, výsledky

Příklad: Dielsova Alderova cykloadiční reakce

Coordinate: R(4,7)

#	Step	Value	Energy [kcal/mol]	S	Energy [au]
	1	1.5380	0.000	-	0.002554791
	2	1.6380	2.648	/	0.006774307
	3	1.7380	8.526	/	0.016141320
	4	1.8380	15.826	/	0.027774776
	5	1.9380	23.919	/	0.040672342
	6	2.0380	32.626	/	0.054548199
	7	2.1380	41.714	/	0.069029627
	8	2.2380	50.746	/	0.083423613
	9	2.3380	59.194	/	0.096886686
	10	2.4380	66.597	/	0.108683559
	11	2.5380	72.657	/	0.118340986
	12	2.6380	77.257	/	0.125671188
	13	2.7380	80.400	/	0.130680500
	14	2.8380	36.191	\	0.060228061
	15	2.9380	35.376	\	0.058929736
	16	3.0380	34.774	\	0.057970622

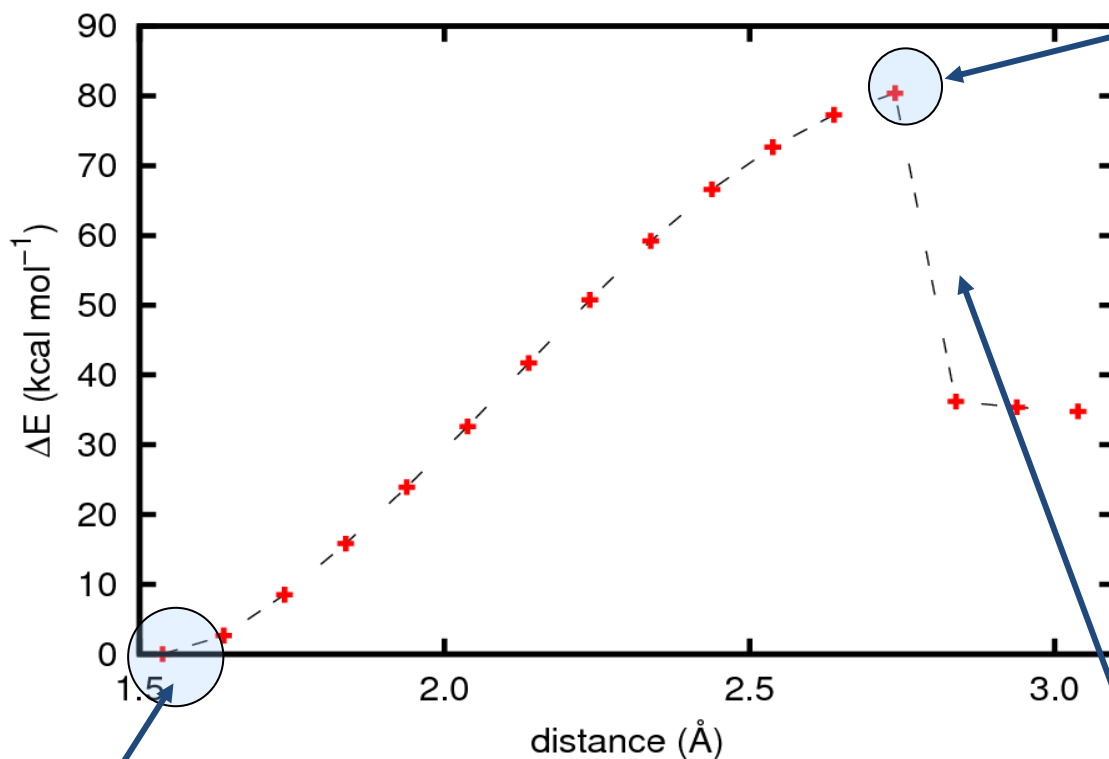
Číslo struktury

Struktura s maximální energií na reakční cestě =>
odhad tranzitního stavu

Driving, výsledky

Příklad: Dielsova Alderova cykloadiční reakce

coordinate driving



Struktura s maximální energií na reakční cestě => odhad tranzitního stavu

produkt (výchozí stav drivingu)

trháme vazbu

Zlom indikuje, že použitá koordináta ne zcela postihuje průběh reakce

Optimalizace geometrie tranzitního stavu reakce

Optimalizace TS, vstup

optimalizace geometrie tranzitního stavu



```
# PM3 Opt( CalcFC, TS, NoEigenTest, MaxCycle=25) NoSymm
(prazdny radek)
komentar
(prazdny radek)
naboj 1
znacka x y z
znacka x y z
znacka x y z
.....
(prazdny radek)
```

soubor ukládáme s příponou **.com**

Optimalizace TS, výstup

Výstup **zpracováváme stejně** jako by se jednalo o normální optimalizaci geometrie.

- Pokud je překročen maximální počet kroků, je možné zkusit pokračovat v optimalizaci (extrahovat poslední souřadnice a znovu provést optimalizaci). Druhou možností je místo klíčového slova **CalcFC** použít klíčové slovo **CalcAll**.
- Pokud není TS nalezen do cca 30 optimalizačních kroků, je nutné nalézt vhodnější odhad TS.
- TS musí mít pouze jednu imaginární (“zápornou”) frekvenci.
- Vibrační pohyb s imaginární frekvencí musí sledovat vznik a zánik vazeb odpovídající reakčním kroku.