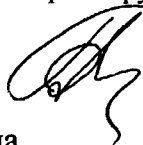


МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи



Григоренко Белла Людвиговна

**РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ МОДЕЛИРОВАНИЯ
МОЛЕКУЛЯРНЫХ ЯВЛЕНИЙ
В КОНДЕНСИРОВАННЫХ СРЕДАХ**

02.00.17 — математическая и квантовая химия

Автореферат диссертации
на соискание учёной степени
доктора физико-математических наук.

Москва 2004

Работа выполнена в лаборатории химической кибернетики на кафедре физической химии Химического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

Научный консультант: доктор химических наук, профессор
Немухин Александр Владимирович

Официальные оппоненты: чл.-корр РАН, доктор физико-математических наук, профессор **Грибов Лев Александрович**

доктор химических наук, профессор
Михейкин Игорь Дмитриевич

доктор физико-математических наук, профессор
Дементьев Андрей Игоревич

Ведущая организация: Центр Фотохимии РАН

Защита состоится “18” ноября 2004 г. в 16²⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 501.001.50 при Московском Государственном Университете имени М.В.Ломоносова по адресу: 119992, Москва, ГСП-2, Ленинские горы, д.1, стр.3, Химический факультет МГУ, ауд.337

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

Автореферат разослан “18” октября 2004 г.

Ученый секретарь Диссертационного
совета Д 501.001.50,
кандидат химических наук



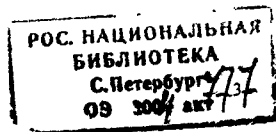
Матушкина Н.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Роль молекулярного моделирования в химии достаточно велика, несмотря на приоритет экспериментальных исследований в этой области естествознания. Наиболее значимы такие теоретические результаты, которые невозможно, крайне трудно или слишком дорого получить экспериментальными средствами. Традиционно к задачам моделирования относят определение строения и свойств отдельных молекул, молекулярных ассоциатов или фрагментов твердых тел, а также описание механизмов химических реакций на молекулярном уровне. Во всех случаях необходимым этапом моделирования является построение поверхностей потенциальной энергии молекулярных систем.

Основной особенностью при анализе химических превращений в конденсированных средах является необходимость учета влияния окружения (инертной или реакционной матрицы, молекул растворителя, молекулярных групп белка) на свойства выделенной центральной части. Это влияние может быть весьма существенным, и учет подобных эффектов составляет, в частности, предмет исследований, описанных в диссертации. Данные работы относятся к развитию кластерных моделей, в рамках которых определенное число частиц среды явно включается в рассматриваемую молекулярную систему. Необходимость развития новых методов моделирования молекулярных явлений в рамках кластерных подходов диктуется тем, что с использованием эмпирических потенциальных функций, вообще говоря, невозможно описывать изменения электронной структуры в ходе химических реакций, в то время как применение неэмпирических приближений квантовой химии ограничено частицами с небольшим числом атомов. Перспективы моделирования свойств больших молекулярных систем, для которых целесообразно подразделение на центральную и периферийную части, связаны с различными вариантами комбинированных методов квантовой и молекулярной механики, интенсивно развивающимися в настоящее время. Этому направлению посвящена большая часть работ, составляющих предмет данной диссертации.

Цель работы. В работе ставилась задача разработки практически полезных способов расчета поверхностей потенциальной энергии для моделирования молекулярных явлений в конденсированных средах в рамках кластерных приближений, включающего анализ структуры, спектров и динамики молекул в инертных матрицах, в полярных растворителях, в белковых матрицах.



Научная новизна результатов. Все выполненные в диссертации результаты являются новыми, опубликованы в отечественных и международных научных журналах и доложены на авторитетных конференциях.

Практическая значимость. Развита эффективные методы построения межмолекулярных потенциалов, необходимые для моделирования молекулярных явлений в конденсированных средах. Разработаны комплексы программ, реализующие оригинальный комбинированный метод квантовой и молекулярной механики (КМ/ММ), а также методы классической и смешанной квантово-классической молекулярной динамики, активно используемые при моделировании свойств матрично-изолированных систем, химических реакций в водных растворах, реакций ферментативного катализа.

Личный вклад автора. Все работы, описанные в диссертации, выполнены лично автором в сотрудничестве с сотрудниками, аспирантами и студентами Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, а также с сотрудниками исследовательских групп США и Финляндии.

На защиту выносятся:

- Методы моделирования матричных эффектов при исследовании молекул и малых кластеров, изолированных в низкотемпературных матрицах инертных газов.
- Методы расчета поверхностей потенциальной энергии молекулярных кластеров в приближении двухатомных фрагментов в молекулах.
- Комбинированный метод квантовой и молекулярной механики с конформационно-подвижными эффективными фрагментами
- Результаты расчетов конкретных систем, моделирующих фрагменты конденсированных фаз развитыми методами.

Апробация работы. Основные результаты работ были доложены на следующих научных конференциях: International Conference on Chemistry and Physics in Matrices, Helsinki, Finland (1995); 14th and 15th International Conferences on High Resolution Molecular Spectroscopy, Czech Republic (1996, 1998); Austin Symposium on Molecular Structure, Austin, USA (1997); Ohio State International Symposia on Molecular Spectroscopy, Columbus, USA (1998); 1th International Conference on Low-Temperature Chemistry, Volga River, Russia (1994), 2nd International Conference on Low-Temperature Chemistry, Kansas-City, USA (1996); International Conference "Physics of Clusters", Puschino, Russia (1996); Всероссийской конференции по теоретической химии, Казань (1998); International Conference on Chemistry and Physics in Matrices, Spital, Austria (1997); Gordon Conference on Matrix Isolation, New-Hampshire, USA (1999); International Conference in Honor of Professor

электронные характеристики системы методами квантовой химии, а также проводится расчет молекулярно-динамических траекторий с вычислением характеристик системы вдоль траекторий

1.1. Строение, спектры и динамика кластеров металлов в матрицах инертных газов.

При рассмотрении изолированных в низкотемпературных аргоновых матрицах малых кластеров лития Li_nAr_m ($n=3,4,5$; $m<100$) в работах [1, 8] основное внимание было уделено распределению заряда в литиевых частицах, которое важно для предсказания реакционной способности металлических кластеров с полярными реагентами. Потенциалы взаимодействия Li-Ar и Ar-Ar аппроксимировались аналитическими функциями с параметрами, подобранными по экспериментальным и теоретическим литературным данным. С этими потенциалами проводились расчеты молекулярно-динамических траекторий, а также квантовохимические расчеты электронного распределения во всей системе. В работе [1] был применен прием, который имеет прямое отношение к комбинированным методам квантовой и молекулярной механики, а именно, в точках вдоль траекторий к элементам матрицы Фока кластера лития добавлялись эффективные одноэлектронные потенциалы от каждого атома аргона. Параметры этих потенциалов были предварительно найдены по теории функционала электронной плотности. Построенные графики флуктуаций зарядовых распределений вдоль молекулярно-динамических траекторий весьма показательны – по мере эволюции системы происходят достаточно заметные осцилляции зарядов на металлических центрах с изменением абсолютной величины заряда до 0,2 атомных единиц. При этом четко видна корреляция парциальных зарядов с положением металлического кластера внутри оболочки инертного газа, в частности, при выходе кластера на поверхность может меняться знак заряда.

Исследование свойств малых кластеров магния в аргоновом окружении [7] проводилось для проверки гипотезы о более высокой реакционной способности кластерных частиц Mg_n ($n=2-4$) по сравнению с атомами магния. Для моделирования применялся метод молекулярной динамики с полуэмпирическими потенциалами. Результатами расчетов являются графики зависимости флуктуации рассогнаний между атомами магния δ от температуры T . Показано, что аргоновое окружение вызывает значительное уменьшение амплитуд колебаний в кластерах магния при всех рассмотренных температурах ($T<80$) по сравнению со свободным состоянием: среднеквадратичная амплитуда колебаний Mg_2 , Mg_3 , Mg_4 снижается на 20-60%. Важным

выводом работы представляется заключение, что значения δ для всех кластеров Mg_n в аргонной среде достаточно близки, что означает, что матрица не создает предпочтений какой-либо кластерной частице, и они имеют близкие шансы на существование в матрице.

При расчетах матричных сдвигов в электронном спектре молекулы Na_2 в низкотемпературных криптоновых матрицах [2] ставилась задача интерпретировать результаты экспериментальных исследований, согласно которым криптоновое окружение индуцирует сдвиги полос в электронном спектре Na_2 по-разному для разных переходов: для полосы В-Х (${}^1\Pi_u - {}^1\Sigma_g^+$) характерен сдвиг на 12 нм в синюю сторону ($+523\text{ см}^{-1}$), а для полосы А-Х (${}^1\Sigma_u^+ - {}^1\Sigma_g^+$) на 17 нм в красную (-406 см^{-1}). В предложенной нами модели [2] матрица моделировалась гетерокластером Na_2Kr_{62} , и положение полосы в электронном спектре Na_2 ассоциировалось с разностью орбитальных энергий двухатомной молекулы: $\pi_u - \sigma_g$ для перехода В-Х и $\sigma_u - \sigma_g$ для перехода А-Х. Для расчетов конфигураций гетерокластеров Na_2Kr_{62} использовались методы молекулярной динамики. С полученными структурами проводились расчеты электронного распределения в молекуле Na_2 в гетерокластере, т.е. к элементам матрицы Фока добавлялись эффективные одноэлектронные потенциалы, моделирующие влияние криптоновых атомов, затем вычислялись орбитальные энергии и оценивались положения полос в спектре. Результаты моделирования позволили качественно правильно оценить матричные эффекты: сдвиги полос в электронном спектре Na_2 вследствие влияния криптонового окружения происходят в разные стороны для А-Х (-461 см^{-1}) и В-Х ($+636\text{ см}^{-1}$) переходов.

1.2. Малые молекулы и межмолекулярные комплексы в матрицах инертных газов.

Неэмпирический анализ электронной задачи, следующий за молекулярно-динамическим моделированием гетерокластера относительно большого размера, был использован при рассмотрении свойств молекулы NBr в аргонных оболочках [4]. В рамках модели с числом атомов аргона до 170 оказалось возможным практически количественно воспроизвести индуцированный матрицей синий сдвиг ($+9\text{ см}^{-1}$) для колебательной полосы молекулы NBr . Колебания в системе анализировались методом молекулярной динамики, и оценки влияния матрицы на электронные характеристики молекулы NBr в основном $X^3\Sigma^-$ и возбужденном $b^1\Sigma^+$ состояниях в кластере $NBr@Ar_{11}$ проводились методами квантовой химии (MP2/6-31G*) Сделан вывод, что следствием взаимодействия с матрицей могут быть достаточно заметные сдвиги в орбитальных энергиях связывающих орбиталей и орбиталей неподеленных пар.

Определенный прогресс в моделировании матричных эффектов был достигнут при использовании приближения двухатомных фрагментов в молекулах (ДФМ) для описания потенциалов взаимодействия молекул внедрения с сольватными оболочками атомов инертных газов. В первых работах данного направления [6, 14] рассчитывались сдвиги частоты колебаний $\Delta\nu$ молекулы HF при ее ассоциации с аргоновыми кластерами определенного размера Ar_n ($n=1-12, 62$). Основной интерес представляет моделирование зависимости свойства (в данном случае, ν) молекулы внедрения от размера сольватной оболочки, что является предметом анализа в теории микрорастворимости. Моделирование проводилось следующим образом. На построенной для гетерокластера каждого размера потенциальной поверхности находились точки глобального и локальных минимумов с использованием алгоритмов метода Монте Карло. Далее рассчитывались классические молекулярно-динамические траектории при малых значениях температуры (кинетической энергии), определялись автокорреляционные функции скорости, фурье-преобразованием которых находились функции мощности. Пик спектра мощности в области высоких частот соотносился с частотой колебаний фрагмента HF в кластере $HF \cdot Ar_n$. Разность с частотой колебаний молекулы HF в свободном состоянии давала оценку $\Delta\nu$ для данного значения n .

Поверхности потенциальной энергии систем $HF \cdot Ar_n$ строились как суперпозиции парных потенциалов взаимодействия атомов аргона $V(Ar_i Ar_j)$ и всевозможных троек $V(Ar_i HF)$

$$V(HF \cdot Ar_n) = \sum_{i=1}^n V(Ar_i HF) + \sum_{i < j} V(Ar_i Ar_j) \quad (1)$$

Для описания взаимодействия $Ar-Ar$ был использован общепринятый многопараметрический потенциал Азиза-Чена, калиброванный по большой совокупности экспериментальных данных для аргона. Потенциал взаимодействия в тройной системе $ArHF$ был построен по принципам приближения ДФМ:

$$V(ArHF) = V(HF, \Sigma) + [V(ArF, \Sigma) \cos^2 \psi + V(ArF, \Pi) \sin^2 \psi + V(ArH, \Sigma)] \cos^2 \beta + [V(ArF^-, \Sigma) + V(ArH^+, \Sigma)] \sin^2 \beta \quad (2)$$

В формуле (2) потенциал $V(HF, \Sigma)$ основного электронного состояния $^1\Sigma$ молекулы HF комбинируется с энергиями других пар, причем рассматриваются вклады как нейтральных ArF , ArH , так и ионных ArF^- , ArH^+ электронных конфигураций. Смешивание нейтральных и ионных вкладов задается через параметр β . Смешивание электронных конфигураций Σ -и Π -типа двухатомного фрагмента ArF зависит от угла ψ между направлениями F-H и F-Ar.

Необходимые потенциальные кривые двухатомных фрагментов были либо аппроксимированы по экспериментальным данным (HF , $^1\Sigma$; AgF , $^2\Sigma$, $^2\Pi$; AgF^+ , $^1\Sigma$), либо рассчитаны неэмпирическими методами квантовой химии (AgH , $^2\Sigma$; AgH^+ , $^1\Sigma$). Параметр смешивания нейтральных и ионных состояний β был выбран таким образом, чтобы для трехатомной системы AgHF , описываемой потенциальной поверхностью приближения ДФМ, правильно воспроизводилась энергия связи ($\sim 200 \text{ см}^{-1}$) по отношению к $\text{Ag} + \text{HF}$, а также сдвиг частоты колебаний (-10 см^{-1}) молекулы HF при ее ассоциации с одним атомом аргона. Коэффициент β являлся единственным подгоночным параметром модели. На Рис.1 приведены результаты расчетов $\Delta\nu$, полученные в нашей модели (кривая 2), а также литературные данные квантовых расчетов с использованием известной эмпирической потенциальной поверхности Хатсона для AgHF . Для некоторых кластеров показаны равновесные геометрические конфигурации основных изомеров.

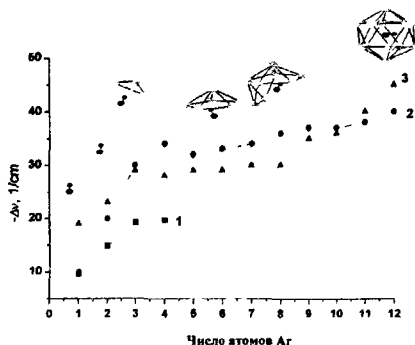


Рис.1. Зависимость сдвига частоты колебаний ($\Delta\nu$) молекулы HF при ассоциации с кластерами Ag_n : кривая (1) – экспериментальные данные [H.Gutowsky, 1987]; кривая (2) – наши расчеты [6]; кривая (3) – литературные данные квантовых расчетов [S.Liu, 1994].

В наших расчетах получена такая же немонотонная зависимость $\Delta\nu$ от n , как и в других теоретических подходах [S.Liu, 1994]. Важным результатом работы является то, что вычисленный сольватный сдвиг в кластере $\text{HF} \cdot \text{Ag}_{62}$ (-40 см^{-1}) практически совпадает с экспериментальным сдвигом в аргоновой матрице (-41 см^{-1}). Анализ структур кластеров $\text{HF} \cdot \text{Ag}_n$ позволяет объяснить механизм роста сольватных оболочек: формирование $\text{HF} \cdot \text{Ag}_n$ сходно с формированием кластеров Ag_n , и уже при $n=12$ молекула HF полностью входит в объем.

Построенная методом ДФМ поверхность потенциальной энергии ArHF была также использована в работе [23] для моделирования динамики колебательной преддиссоциации данного ван-дер-ваальсова кластера.

Успех расчетов строения и спектров кластеров $\text{HF} \cdot \text{Ar}_n$ стимулировал работы по моделированию свойств димера фторида водорода $(\text{HF})_2$ в аргоновом окружении [5, 10, 11]. Для $(\text{HF})_2$ известны результаты колебательной спектроскопии в газовой фазе [A.Pine, 1984], в объеме аргоновой матрицы [L.Andrews, 1992], а также на поверхности аргонных нанокластеров [F Huiskens, 1994]. Наиболее важные результаты моделирования относятся именно к описанию различий в спектрах комплекса в разном аргоновом окружении.

Равновесная геометрическая конфигурация $(\text{HF})_2$ изображена на Рис.2. Указанные параметры отвечают точке минимума на эмпирической 6-мерной потенциальной поверхности $V((\text{HF})_2)$, подобранной по большой совокупности экспериментальных данных для газовой системы [M.Quack 1991].

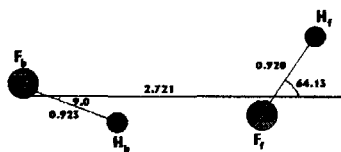


Рис.2. Структура комплекса $(\text{HF})_2$ (межъядерные расстояния в ангстремах).

При моделировании свойств гетерокластеров $(\text{HF})_2 \cdot \text{Ar}_n$ потенциальная поверхность всей системы представлялась следующим образом

$$V((\text{HF})_2 \cdot \text{Ar}_n) = \sum_{\alpha=1}^2 \sum_{i=1}^n V(\text{Ar}_i(\text{HF})_\alpha) + \sum_{i < j} V(\text{Ar}_i \text{Ar}_j) + V((\text{HF})_2) \quad (3)$$

где $V(\text{ArAr})$ – парный потенциал Азиза-Чена, $V(\text{ArHF})$ – потенциал приближения ДФМ для трехатомного комплекса. Потенциальные кривые двухатомных фрагментов и параметры смешивания были практически такими же, как при расчетах $\text{HF} \cdot \text{Ar}_n$. Структуры гетерокластеров, отвечающие минимумам на потенциальных поверхностях, описаны в работах [5,10,11]. Показано, что первая сольватная оболочка, полностью окружающая димер фторида водорода, содержит 15 атомов аргона. В работе [11] проанализированы как объемные, так и поверхностные структуры захвата комплекса $(\text{HF})_2$. Частоты колебаний были рассчитаны методами молекулярной динамики для кластера с $n=62$ через автокорреляционные функции скорости. При сравнении частот колебаний $(\text{HF})_2$ и $(\text{HF})_2 \cdot \text{Ar}_{62}$ были вычислены сольватные сдвиги, комбинацией которых с

экспериментальными газофазными частотами были оценены положения полос в аргоновой матрице.

В работах [5,10] для потенциальной поверхности $(\text{HF})_2$ была использована аналитическая функция, предложенная А Савиным В таблице 1 приведены вычисленные с этой функцией сольватные сдвиги. а также теоретически предсказанный и экспериментальный колебательный спектры димера фторида водорода в аргоновой матрице.

Таблица 1. Частоты колебаний и положения полос в спектрах (см^{-1}) димера фторида водорода, $(\text{HF})_2$.

Колебание	Полосы в газовой фазе, A.Pine, 1984	Сдвиги в аргоновых кластерах	Предсказанный спектр в аргоновой матрице	Экспериментальный спектр в аргоновой матрице, L.Andrews, 1992
Валентное $\text{H}_\text{f}-\text{F}_\text{f}$	3931	-45	3886	3896
Валентное $\text{H}_\text{b}-\text{F}_\text{b}$	3868	-40	3828	3826
Симметричное деформационное	425	+12	437	---
F-F	125	+25	150	128
Антисимметричное деформационное	161	+16	177	189
Торсионное	375	+9	384	400

В работе [11] была использована более точная потенциальная поверхность $(\text{HF})_2$, построенная по экспериментальным спектральным данным [M Quack, 1991]. Наиболее существенным достижением данной модели является воспроизведение различий в позициях ИК-активной полосы, отвечающей валентному колебанию $\text{H}_\text{b}-\text{F}_\text{b}$, для разных мест захвата димера фторида водорода аргоновым кластером. Для кластера $(\text{HF})_2 \cdot \text{Ar}_{62}$ было найдено несколько равновесных геометрических конфигураций (изомеров) при близких значениях полной энергии Структура с димером в центре аргонowego кластера соответствует условиям экспериментов матричной изоляции, в то время как структуры с расположением димера на поверхности аргонowego кластера отвечают экспериментам с захватом димера фторида водорода аргоновыми каплями в молекулярных пучках Вычисленная в наших работах разница в положениях полосы колебания $\text{H}_\text{b}-\text{F}_\text{b}$, отвечающая различным местам захвата, составляет 6 см^{-1} в полном соответствии с экспериментальными данными.

1.3. Моделирование спектров молекул в матрицах методами смешанной квантово-классической молекулярной динамики.

Использование приближения ДФМ позволяет проводить достаточно экономичные вычисления энергии и сил, чтобы совместить расчеты классических траекторий с трактовкой избранных степеней свободы по квантовым уравнениям.

В нашей работе [21] были рассчитаны эмиссионные электронно-колебательные спектры для переходов $2^3\Pi_g(v'=0) \rightarrow 1^3\Pi_u(v'')$ молекулы Cl_2 в оболочках атомов неона. Согласно экспериментальным данным [P Guertler, 1989] влияние неоновой матрицы приводит к тому, что эта система полос электронно-колебательных переходов молекулы Cl_2 смещена в сторону меньших энергий примерно на 0,1 эВ по сравнению с газовой фазой. На Рис 3 изображены фрагменты потенциальных кривых возбужденных электронных состояний симметрии $^3\Pi$ молекулы Cl_2 . Состояния $1^3\Pi_{g,u}$ коррелируют с основными состояниями атомов $\text{Cl}(^2P) + \text{Cl}(^2P)$, состояния $2^3\Pi_{g,u}$ – с ион-парным пределом $\text{Cl}^+(^3P) + \text{Cl}(^1S)$. Экспериментально исследованный спектр относится к переходам с нижнего колебательного уровня электронного состояния $2^3\Pi_g$ на серию колебательных уровней состояния $1^3\Pi_u$.

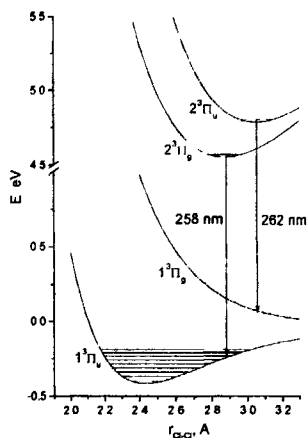


Рис.3. Фрагменты потенциальных кривых валентных состояний $1^3\Pi_u$, $1^3\Pi_g$ и ион-парных состояний $2^3\Pi_u$, $2^3\Pi_g$ Cl_2 , построенные на основе экспериментальных спектроскопических данных для связанных состояний и результатов неэмпирических результатов для отталкивательной кривой $1^3\Pi_g$.

В нашей модели полосы в спектре газофазной молекулы Cl_2 рассчитывались численным решением одномерного уравнения Шредингера для низших колебательных состояний с потенциальными кривыми $2^3\Pi_g$, $1^3\Pi_u$, построенными на основе экспериментальных спектроскопических (РКР) данных. Были определены положения линий в спектре и соответствующие факторы Франка-Кондона, оценивающие интенсивности.

Для моделирования спектров Cl_2 в неоновой матрице был рассмотрен гетерокластер, состоящий из 498 атомов неона с двухатомной молекулой в центре системы. Полный потенциал взаимодействия частиц представлен следующим образом:

$$V = V(\text{Cl}_2(\Gamma)) + \sum_{i < j} V(\text{Ne}_i, \text{Ne}_j) + \sum_i V(\text{Ne}_i, \text{Cl}_2(\Gamma)) \quad (5)$$

т.е. суммируются вклады от парных взаимодействий $\text{Ne}_i\text{-Ne}_j$ и всех троек $\text{Ne}_i\text{-Cl}_2$, причем молекула Cl_2 рассматривается в определенном электронном состоянии Γ ($2^3\Pi_g$ или $1^3\Pi_u$). Трехчастичные потенциалы NeCl_2 строились в приближении ДФМ.

Энергия E непосредственно рассчитывалась как собственные значения матрицы гамильтониана ДФМ ($HC=EC$). Для вычислений сил собственные векторы C пересчитывались на каждом шаге интегрирования, и градиенты энергии, соответствующей каждой геометрической координате q , оценивались по формуле:

$$\frac{\partial E}{\partial q} \approx C^* \frac{\partial H}{\partial q} C \quad (6)$$

Производные матричных элементов гамильтониана по координате q выражались аналитически.

На каждом шаге интегрирования рассчитывалось сечение многомерной поверхности потенциальной энергии вдоль межъядерного расстояния Cl_2 , т.е. строились эффективные потенциальные кривые молекулы Cl_2 внутри оболочки инертного газа. Далее, вдоль траекторий численно интегрировалось одномерное уравнение Шредингера и оценивались положения линий в спектре и соответствующие факторы Франка-Кондона. Так как проводилось моделирование эмиссионного спектра, релаксация геометрии проводилась для верхней потенциальной поверхности, коррелирующей с $2^3\Pi_g$ состоянием Cl_2 . При сравнении потенциалов в матрице и соответствующих потенциальных кривых в газовой фазе заметно более существенное влияние матрицы на верхнее ион-парное состояние $2^3\Pi_g$, чем на нижнее валентное состояние $1^3\Pi_u$.

На Рис.4 приведены рассчитанные спектры перехода $2^3\Pi_g(v'=0) \rightarrow 1^3\Pi_u(v'')$ молекулы Cl_2 (расчет проведен с экспериментальными газофазными потенциальными

кривыми молекулы), и молекулы Cl_2 внутри оболочки неоновых атомов (расчет проведен с эффективными потенциальными кривыми молекулы в кластере). В согласии с экспериментальными данными серии линий ($v'=0, v''$) в матрице сдвинуты в красную сторону примерно на 0,1 эВ относительно спектра в газовой фазе. Если в газовой фазе доминирующим в спектре является пик $v''=6$, то в матрице наибольшие интенсивности проявляют пики $v''=8$ и $v''=7$.

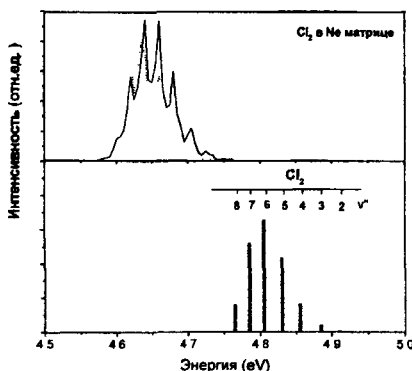


Рис.4. Рассчитанные эмиссионные спектры для перехода $2^3P_g(v'=0) \rightarrow 1^3P_u(v'')$ Cl_2 в неоновой матрице (верхний рисунок) и в газовой фазе (нижний рисунок). Сплошная и пунктирная линии относятся к спектрам, рассчитанным для двух мест захвата двухатомной молекулы неоновым кластером. Для обоих мест захвата два наиболее интенсивных пика в матричном спектре относятся к $v'=7$ или 8.

Похожий подход был применен для моделирования спектров люминесценции радикала SH в низкотемпературных криптоновых матрицах [22,33]. Особенностью экспериментальных спектров [L Khriachtchev, 1998] является наличие двух пиков при 375 и 413 нм с существенно разными временами жизни 350 и 750 нс, которые определенно относятся к переходу $A^2\Sigma^+(v'=0) \rightarrow X^2\Pi(v'')$. С использованием приближения ДФМ были построены поверхности потенциальной энергии гетерокластеров $\text{SH} \cdot \text{Kr}_n$ для основного состояния, коррелирующего с пределом $\text{SH}(X) + n \text{ Kr}$, и возбужденного состояния, отвечающего пределу $\text{SH}(A) + n \text{ Kr}$. Далее методом смешанной квантово-классической молекулярной динамики были рассчитаны эмиссионные спектры $A^2\Sigma^+(v'=0) \rightarrow X^2\Pi(v'')$, времена жизни возбужденных состояний и проведен анализ траекторий для обсуждения мест захвата радикала SH в криптоновых кластерах. Вдоль классических траекторий

рассчитывались эффективные потенциальные кривые двухатомной молекулы SH(X,A) и численным решением одномерного уравнения Шредингера определялись положения полос и интенсивности.

При построении потенциальных поверхностей приближения ДФМ были использованы многоатомные базисные функции, составленные из функций атомных состояний 2S (H), 1S (H $^+$), 3P (S), 1D (S), 2P (S $^-$), 1S (Kr) и 2P (Kr $^+$). Включение ионных конфигураций было необходимо для правильного описания потенциалов SHKr. Требуемые потенциальные кривые двухатомных фрагментов были частично получены из экспериментальных данных, частично рассчитаны нами неэмпирическими методами квантовой химии [24]. При сравнении вычисленных методом ДФМ поверхностей потенциальной энергии трехатомного комплекса SHKr в основном и возбужденном электронном состояниях с аппроксимациями, полученными на основе спектроскопических данных высокого разрешения [P.Korambath, 1997], был сделан вывод об адекватности потенциалов, используемых при моделировании гетерокластеров SH•Kr $_n$.

Молекулярно-динамическое моделирование включало расчёт и анализ траекторий, вычисляемых следующим образом. Выделялся фрагмент ГЦК-решётки из 256 атомов Kr, в который в центральной части случайным образом с произвольной ориентацией помещалась частица SH. Затем удалялись атомы Kr, находящиеся на расстоянии менее 2.9 Å от атома S или 2.5 Å от атома H. Далее проводился молекулярно-динамический расчёт с масштабированием скоростей для поддержания температуры 7K кластера SH (X $^2\Pi$) + nKr (длина этого участка траектории $\approx 1.0 \times 10^{-12}$ с) После стабилизации системы проводилось моделирование при постоянной полной энергии. Длина этого участка $\approx 1.0 \times 10^{-11}$ с, он состоял из 20 000 шагов, причем каждые 10 шагов (2000 раз за траекторию) рассчитывались спектры (длины волн и интенсивности), функции радиального распределения, время жизни τ . В конце каждой траектории рассчитывался средний спектр по траектории, среднее время жизни, средняя функция радиального распределения и строилась карта вероятности попадания атомов Kr в различные положения вокруг атома H. Оценки времени жизни проводились на основе приближенной формулы [В.И.Пупышев, 1987] для каждого дискретного колебательного уровня возбужденного электронного состояния:

$$\tau_v^{-1} = \frac{4}{3c^2} \langle v | \Delta U^3 D^2 | v \rangle, \quad (7)$$

где ΔU — разность энергий основного и возбужденного электронных состояний, D — дипольный момент перехода, ψ' — волновая функция нижнего колебательного уровня возбужденного электронного состояния

Таблица 2. Экспериментальные и теоретические характеристики пиков в спектре люминисценции SH в криптоновом окружении.

	Положение пика (нм)		Время жизни (нс)		Особенности МД траекторий	
	Пик (1)	Пик (2)	Пик (1)	Пик (2)	Пик (1)	Пик (2)
Эксперимент	375	413	350	750	---	---
Теория	340-350	390-400	550-600	800-840	Свободное вращение SH в Kr	SH...Kr комплекс

При анализе рассчитанных траекторий и спектров был сделан вывод о том, два наблюдаемых в экспериментах пика относятся к двум различным местам захвата SH криптоновым окружением. Пик при меньшей длине волны соотносится с траекториями, при которых SH совершает свободное движение внутри криптонового кластера. Пик при большей длине волны соотносится с траекториями, для которых характерно образование трехатомного комплекса SH...Kr. Вычисленные по формуле (7) времена жизни возбужденных состояний SH для траекторий обоих типов также коррелируют с экспериментальными характеристиками спектров люминисценции (Таблица 2).

В работе [20] методами смешанной квантово-классической молекулярной динамики анализировалась динамика фрагментации ионизованных кластеров гелия He_n^+ ($n = 3 - 13$). Применялись подходы, основанные на приближении среднего поля и метод Талли для перескоков между адиабатическими поверхностями. Поверхности потенциальной энергии частиц и матричные элементы неадиабатической связи были построены методом ДФМ. По результатам расчетов прослежена связь миграции заряда внутри кластера с его распадом.

Часть II. Развитие метода двухатомных фрагментов в молекулах (ДФМ) для моделирование свойств молекулярных кластеров с водородными связями.

Постановка задачи. Одна из основных целей этой части работы - разработка практически полезных методов расчета ППЭ молекулярных кластеров с водородными связями. Учитывая удачный опыт использования метода ДФМ для моделирования простейшего «растворителя» - матрицы из атомов инертного газа, была поставлена задача

модифицировать приближение ДФМ таким образом, чтобы на его основе можно было построить потенциалы для межмолекулярных взаимодействий молекул воды и фторида водорода.

В основе метода ДФМ лежит строгое представление гамильтониана N-атомной системы (abc...) в виде декомпозиции на двухатомные H_{ab} и одноатомные H_a составляющие:

$$H = \sum_a \sum_{b>a} H_{ab} - (N-2) \cdot \sum_a H_a \quad (8)$$

Соответствующее соотношение справедливо и для матричной формы полного H и фрагментных H_{ab} и H_a гамильтонианов при выбранном наборе многоатомных базисных функций (МБФ), задаваемых в виде произведений атомных (или ионных) функций состояний. Поскольку составляются только такие произведения, которые обеспечивают правильные состояния по спину и пространственной симметрии многоатомной молекулярной системы, данная методика относится к разновидности приближения валентных схем.

II.1. Модель ДФМ для потенциальной поверхности молекулы воды.

В работе [18] на основе приближения ДФМ была построена модельная потенциальная поверхность основного состояния H_2O . При этом рассматривались две модели: (1) без учета ион-парных состояний, т.е. $^2S(H)$, $^3P(O)$, $^1D(O)$, и (2) с добавлением к набору (1) ионных состояний $^1S(H^+)$, $^2P(O^-)$. Соответственно, в первом случае матрицы гамильтонианов имели размерность 5×5 , во втором 9×9 . Было показано, что вариант без учета ионных вкладов не воспроизводит потенциальную поверхность системы. Результаты неэмпирических квантовохимических расчетов методами конфигурационного взаимодействия требуемых потенциальных кривых фрагмента ОН описаны в работе [12]. В таблице 3 сопоставлены результаты расчетов молекулярных постоянных молекулы воды, вычисленных в нашей модели ДФМ, и рассчитанных с использованием эталонной потенциальной поверхности молекулы воды [H Partridge, 1997]. Поверхность Партриджа-Швенке была построена на основе квантовохимических расчетов и скорректирована так, чтобы воспроизводить тысячи известных колебательно-вращательных уровней энергии со спектроскопической точностью.

В нашей работе было показано, что приближение ДФМ при правильном выборе модели позволяет получить достаточно точное описание потенциальной поверхности отдельной молекулы H_2O .

Таблица 3. Сопоставление молекулярных постоянных H_2O , вычисленных методом ДФМ и квантовохимическими неэмпирическими методами. Приведены значения равновесного расстояния О-Н, валентного угла, энергии и координаты седловой точки, отвечающей линейной конфигурации ядер, силовых постоянных и гармонических частот колебаний

	ДФМ	<i>ab initio</i> [H.Partridge, 1997]
R_e (Å)	0.959	0.959
α_e (deg)	104.4	104.4
E_s (eV)	1.37	1.38
R_s (Å)	0.959	0.933
$\frac{\partial^2 E}{\partial R^2}$ (mdyn/Å)	8.54	8.442
$\frac{\partial^2 E}{\partial \alpha^2}$ (mdyn/Å)	0.750	0.707
ω_1 (cm ⁻¹)	3847	3834
ω_2 (cm ⁻¹)	1657	1650
ω_3 (cm ⁻¹)	3910	3945

II.2. Развитие модели ДФМ, и строение кластеров $(\text{H}_2\text{O})_n$.

Построение поверхностей потенциальной энергии ассоциатов полярных молекул HF, H_2O на основе приближения ДФМ потребовало существенного развития этой методологии [19,25,26,28]. Основное внимание было уделено расчетам энергии межмолекулярного взаимодействия для произвольных расположений в пространстве мономерных единиц. Для решения поставленной задачи применялась теория возмущений на основе метода ДФМ [А.А.Бучаченко, Н.Ф.Степанов, 1996] в сочетании с модификацией методики ДФМ, учитывающей вклады от ионных электронных конфигураций мономеров. В приложении к кластерам воды $(\text{H}_2\text{O})_n$ предложенная схема сводится к следующему.

Обычное представление матрицы гамильтониана (8) переписывается таким образом чтобы выделить мономерные и димерные единицы

$$H_{\text{DIM}} = \sum_{(\text{monomers})_i} H_{(\text{H}_2\text{O})_i} + \sum_{(\text{dimers})_{ij}} H_{a,b_j} - H_{\text{at}} \quad (9)$$

и соответственно, внутримолекулярные и межмолекулярные вклады

$$H_{\text{DIM}} = H_{\text{intra}}^{(\text{DIM})} + H_{\text{inter}}^{(\text{DIM})} - H_{\text{at}} \quad (10)$$

Если целью расчета является межмолекулярное взаимодействие, то задача сводится к выражению матричных элементов $H_{\text{inter}}^{(\text{DIM})}$ через потенциальные кривые пар атомных частиц, каждая из которых принадлежит разным мономерам выделенного димера.

Матрица $H_{\text{inter}}^{(\text{DIM})}$ рассматривается как матрица оператора возмущения в базисе произведений функций мономеров

$$|\Psi\rangle = \underbrace{\dots |\psi_i\rangle |\psi_j\rangle \dots}_n \quad (11)$$

$$\langle \Psi | H_{\text{inter}}^{(\text{DIM})} | \Psi \rangle = \sum_{(\text{dimers})_{ij} < j} V_{ij}^{(\text{DIM})} \quad (12)$$

Соответственно, $\langle \Psi | H_{\text{inter}}^{(\text{DIM})} | \Psi \rangle$ оценивает сумму энергий мономеров. После спецификации всех матриц преобразований набора МБФ оказывается возможным вывести явные выражения для каждого вклада в энергию взаимодействия для димера (ij), $V_{ij}^{(\text{DIM})}$. Эти вклады зависят от потенциальных кривых V_{a,b_j}^k пары атомных частиц в определенном электронном состоянии к как функций расстояний между ядрами a, b_j , а также от угловых переменных, определяемых геометрией всего кластера $(\text{H}_2\text{O})_n$. Как принято в подходе ДФМ, относительные веса нейтральных и ионных электронных конфигураций в волновых функциях валентных схем мономерных молекул выражаются через параметр смешивания β

$$|\Psi\rangle = \frac{1}{\sqrt{2}} (|^3\text{P}(\text{O})\rangle |^2\text{S}(\text{H}_{11})\rangle |^2\text{S}(\text{H}_{22})\rangle \cos\beta + |^3\text{P}(\text{O}^+)\rangle |^1\text{S}(\text{H}_{11}^+)\rangle |^2\text{S}(\text{H}_{22})\rangle \sin\beta +$$

$$|^3\text{P}(\text{O})\rangle |^2\text{S}(\text{H}_{11})\rangle |^2\text{S}(\text{H}_{22})\rangle \cos\beta + |^3\text{P}(\text{O}^+)\rangle |^2\text{S}(\text{H}_{11})\rangle |^1\text{S}(\text{H}_{22}^+)\rangle \sin\beta) \quad (13)$$

Значение параметра β можно выбрать по результатам квантовохимических расчетов молекулы H_2O .

Формула для $V_{ij}^{(\text{DIM})}$ разбивается на взвешенную сумму нейтральных-нейтральных (NN), нейтральных-ионных (NI) и ионных-ионных (II) составляющих (N символ относится к нейтральным атомам O, H; I - к ионам O^+ , H^+)

$$V_{ij}^{(\text{DIM})} = V_{ij}^{(\text{NN})} w_{\text{NN}}(\beta) + V_{ij}^{(\text{NI})} w_{\text{NI}}(\beta) + V_{ij}^{(\text{II})} w_{\text{II}}(\beta) \quad (14)$$

Весовые коэффициенты $w_{**}(\beta)$ определяются на основе выкладок с формулами (11-13). В свою очередь, каждая составляющая $V_{ij}^{(**)}$ содержит вклады от перекрестных пар атомных частиц в димере

$$V_{ij}^{(**)} = V_{\text{O}_i\text{O}_j}^{(**)} + V_{\text{H}_{11}\text{H}_{j1}}^{(**)} + V_{\text{H}_{11}\text{H}_{j2}}^{(**)} + V_{\text{H}_{12}\text{H}_{j1}}^{(**)} + V_{\text{H}_{12}\text{H}_{j2}}^{(**)} +$$

$$V_{\text{O}_i\text{H}_{j1}}^{(**)} + V_{\text{O}_i\text{H}_{j2}}^{(**)} + V_{\text{O}_j\text{H}_{i1}}^{(**)} + V_{\text{O}_j\text{H}_{i2}}^{(**)} \quad (15)$$

Окончательное выражение для энергии взаимодействия n мономерных молекул воды получается при добавлении к $\sum_{(dimers) i < j} V_{ij}^{(DIM)}$ электростатических слагаемых, зависящих от зарядов q (H^+ , O^-), взаимодействующих с нейтральными атомными частицами (H , O) с поляризуемостями α , причем необходимо учесть масштабирующие факторы $f(\beta)$, связанные с параметром смешивания:

$$V = \sum_{i < j} V_{ij}^{(DIM)} - \sum_{i=1}^n \sum_{a_i} \sum_{j > i} \sum_{b_j} \sum_{k > j} \sum_{c_k} \tilde{\alpha}_{a_i} q_{b_j} q_{c_k} \frac{\tilde{r}_{a_i b_j} \tilde{r}_{a_i c_k}}{\tilde{r}_{a_i b_j}^3 \tilde{r}_{a_i c_k}^3} f_{a_i b_j c_k}(\beta) \quad (16)$$

В данной работе информация о некоторых двухатомных потенциалах была взята из литературы, однако, большая часть была рассчитана нами, так например, потенциальные кривые синглетных и триплетных состояний фрагмента OH^+ , а также кривые дублетных и квартетных состояний O_2^- .

В нашей работе [28] были рассмотрены молекулярные ассоциаты, состоящие из 2 – 6 молекул воды. Основное внимание уделялось характеристикам систем в конфигурациях глобальных минимумов и низколежащих локальных минимумов (изомерных структур). Для малых кластеров воды известны результаты моделирования их структуры и свойств, выполненных в разных приближениях от неэмпирических квантовохимических подходов высокого уровня точности до молекулярно-механических моделей. Не всегда эти результаты согласуются между собой.

На Рис 5 изображены некоторые структуры димера (a), тримера (b, c), тетрамера (d, e), пентамера (f) и гексамера (g, h, i, j). Наша модель ДФМ позволяет качественно правильно воспроизвести сетку водородных связей для всей совокупности кластеров и описать конфигурации основных изомеров.

В таблице 4 приведены характеристики наиболее исследованного комплекса, а именно, димера воды. Цитируются данные литературных теоретических (не ранее середины 90-х годов) и экспериментальных результатов, а также результаты нашей модели ДФМ. Видно, что параметры равновесной геометрической конфигурации (H_2O), а также энергия связи достаточно хорошо описываются в рамках предложенного метода расчета потенциальной поверхности и не уступают по точности результатам дорогостоящих квантовохимических вычислений.

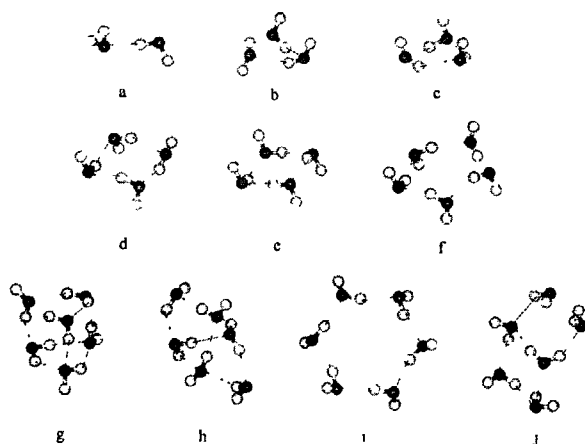


Рис.5. Рассчитанные равновесные конфигурации кластеров воды $(\text{H}_2\text{O})_n$ (a) – димер, (b) и (c) – структуры (uud) и (uuu) тримера; (d) и (e) – структуры (udud) и (uudd) тетрамера; (f) – циклический пентамер, структуры гексамера: (g) – призма, (h) – клетка, (i) – кольцо и (j) – книга

Таблица 4. Параметры димера воды $(\text{H}_2\text{O})_2$ Приведены значения расстояния между атомами кислорода ($R(\text{O}-\text{O})$), угла (θ) между плоскостью акцепторного мономера и осью O-O, угла (ϕ) между донорной O-H связью и осью O-O, а также энергии связи (E_b) по отношению к мономерам.

Метод определения	$R(\text{O}-\text{O})$, Å	θ , град	ϕ , град	E_b , ккал/моль
Экспериментальные оценки	2.98 ± 0.03 2.95	122 ± 10	0 ± 10	5.4 ± 0.7 5.2 ± 0.7
MP2/aug-cc-pVDZ [S.Xantheas, 1995]	2.91			4.4
B3LYP/6-311++G(d,p) [G.J.Tawa, 1998]	2.90	133.	2.4	5.83
Ab initio VB [A.Famulari, 1998]	3.00	134.5	2.5	4.69
MP2/aug-cc-pVQZ [M.Schütz, 1998]	2.90	122.8	6.0	4.86
MM(TIP3P) [X.P.Long, 1997]	2.73		6.	6.2
TIP3P/4P [D.J.Wales, 1998]				6.6/6.2
ASP-W2/W4 [M.P.Hodges, 1997]	2.96/2.97	116./123.	6.2/-2.1	5.0
DFT/MM [X.P.Long, 1997]	2.64-2.89			5. – 7.
ДФМ, настоящая работа	3.01	115.	1.	5.65

Определенное внимание уделялось анализу изомерных структур кластеров $(\text{H}_2\text{O})_n$ ($n > 2$). Было показано, что использованная методика позволяет не только найти геометрические конфигурации низкоэнергетических изомеров, но правильно воспроизвести порядок следования изомеров на энергетической шкале и разности энергий между этими структурами. В таблице 5 сопоставлены результаты нашего расчета и литературные данные для энергий нескольких изомеров для гексамера $(\text{H}_2\text{O})_6$. Известно, что задача правильного описания гексамеров воды является одной из самых сложных в теории строения межмолекулярных комплексов. Результаты нашей модели ДФМ хорошо согласуются с результатами эталонных расчетов.

Таблица 5. Энергии связи (ккал/моль) для низших по энергии изомеров гексамера воды $(\text{H}_2\text{O})_6$: «призма» (Рис.5g), «клетка» (5h), «кольцо» (5i) и «книга» (5j)

Метод расчета	Призма	Клетка	Кольцо	Книга
MP2/aug-cc-pVQZ [J.M.Pedulla, 1998]	47.64	47.62	46.3	
B-LYP/aug-cc-pVDZ [S.Xantheas, 1995]			41.8	
B3LYP/6-311++G(d,p) [G.J.Tawa, 1998]	49.22	49.18	50.7	49.8
MP2/HZ4P(2fg,2d)++ [J.Kim, 1998]	45.1	45.0	43.9	44.7
ASP-W4 [J.M.Pedulla, 1998]	47.1	45.8	43.4	
ДФМ, настоящая работа	45.8	45.1	44.0	45.6

1.3. Развитие модели ДФМ, и строение кластеров $(\text{HF})_n$.

Работы [19,25-27,29] были посвящены развитию метода ДФМ в приложении к моделированию свойств кластеров фторида водорода $(\text{HF})_n$. Формулы общей теории ДФМ и ее модификации [28] для моделирования свойств кластеров воды при соответствующей коррекции относятся и к описанию комплексов $(\text{HF})_n$. В частности, волновая функция мономерной молекулы HF должна описываться уравнением

$$|\psi\rangle = (|{}^2P(F)\rangle |{}^2S(H)\rangle \cos\beta + |{}^1S(F)\rangle |{}^1S(\text{H}_1^+)\rangle \sin\beta \quad (17)$$

Первым успехом модели [19] было воспроизведение равновесной геометрической конфигурации димера (Рис.2), известной из данных спектроскопии высокого разрешения. Затем были рассчитаны параметры основных циклических изомеров $(\text{HF})_n$ ($n \geq 3$).

В таблице 6 приведены параметры основных изомеров кластеров $(\text{HF})_n$, вычисленные в нашей модели ДФМ, вычисленные с полуэмпирическими потенциальными поверхностями (QS) [M Quack, 1997], а также эмпирическим методом квантовой химии MP2/6-311+G(2d,2p)

Таблица 6. Параметры основных изомеров кластеров $(\text{HF})_n$ (циклические структуры для $n \geq 3$), вычисленные в нашей модели ДФМ, вычисленные с эмпирическими потенциальными поверхностями (QS) [M.Quack, 1997], а также неэмпирическим методом квантовой химии MP2/6-311+G(2d,2p).

n	Энергии связи (кДж/моль)			Расстояния r_{HF} в мономерных молекулах (Å)			Расстояния между ближайшими атомами фтора R_{FF} (Å)			Углы при водородных связях θ_{HFF} (град)		
	ДФМ	QS	MP2	ДФМ	QS	MP2	ДФМ	QS	MP2	ДФМ	QS	MP2
2	20 7	19.1(2)	19 5	0 921	0 923(1)	0 923	2.75	2 735(10)	2 77	11	7(1)	6
3	63	63(3)	64	0.929	0 933(3)	0 933	2.62	2 59(2)	2.64	34	24(3)	22
4	117	117(4)	115	0 934	0 944(5)	0 942	2 56	2 51(3)	2.57	20	12(2)	10
5	163	161(5)	155	0.937	0 948(6)	0 945	2 54	2 48(4)	2 54	11	6(2)	4
6	203	199(6)	190	0.937	0 949(6)	0 945	2 53	2 47(5)	2 53	6	3(2)	1

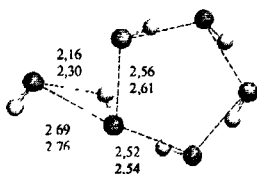
Кроме того, были найдены также изомерные структуры кластеров $(\text{HF})_n$. В работах [26,29] была применена оригинальная реализация методики глобальной оптимизации для поиска стационарных точек на пологих многомерных потенциальных поверхностях $(\text{HF})_n$, основанной на комбинации алгоритма Монте Карло и градиентных алгоритмов. Рис.6, на котором изображены некоторые из изомеров гексамера, демонстрирует разнообразие структур среди данных молекулярных ассоциатов.

Таблица 7. Энергии (кДж/моль) изомерных структур (Рис.6) гексамера $(\text{HF})_6$ по отношению к энергии основного циклического изомера. Клетки в столбце B3LYP со значком “ $\Rightarrow$ ” показывают, что данным методом невозможно локализовать соответствующую стационарную точку, и система перегруппировывается в другой изомер.

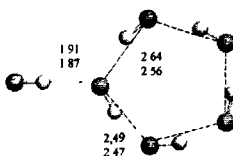
Структура	ДФМ	MP2/ aug-cc-pVDZ	MP2/ 6-311+G**	B3LYP/ 6-311+G**
(a)	27	33	29	---
(b)	26	22	21	24
(c)	35	38	34	$\Rightarrow$ (e)
(d)	24	24	23	$\Rightarrow$ (b)
(e)	44	40	35	43
(f)	33	41	37	50

В таблице 7 для выделенных гексамеров приведены вычисленные (адиабатические) значения энергии для структур Рис 6 по отношению к энергии основного

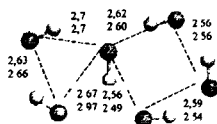
циклического изомера. Видно, что порядок изомеров и даже относительные энергии предсказываются методом ДФМ в согласие с данными квантовохимических расчетов.



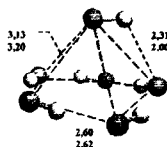
(a)



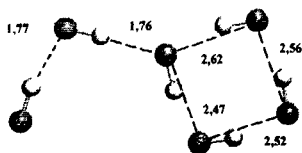
(b)



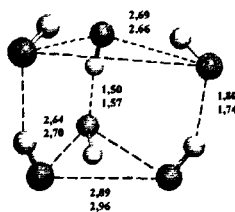
(c)



(d)



(e)



(f)

Рис.6. Геометрические конфигурации нескольких низкоэнергетических изомеров $(PF)_6$. Показанные расстояния (Å) вычислены методом ДФМ (верхние значения) и MP2/aug-cc-pVDZ (если приведены, то нижние значения)

II.4. Комбинированный метод КМ/ДФМ: Диссоциация молекулы HF в кластерах (HF)_n.

В работе [27] потенциальные поверхности кластеров (HF)_n приближения ДФМ были использованы для моделирования химической реакции в окружении молекул растворителя. Для этого были сформулированы уравнения комбинированного метода квантовой механики (КМ) и ДФМ (КМ/ДФМ) (по аналогии с гибридными подходами квантовой и молекулярной механики). Согласно этой методике для описания выделенной центральной части всей молекулярной системы применяются уравнения квантовой теории, а взаимодействие КМ-подсистемы с молекулами окружения (а также взаимодействие молекул окружения между собой) передается теорией более низкого уровня. В данном случае мы имели в распоряжении хорошо калиброванный потенциал взаимодействия молекул фторида водорода по схеме ДФМ, т.е. в приближении, обобщающем молекулярно-механическое описание. Рассматривалась реакция диссоциации молекулы «растворенного вещества» $\text{HF} \rightarrow \text{H} + \text{F}$ в окружении молекул «растворителя» (HF)_n. Разрыв химической связи (в основном и возбужденном электронных состояниях) выделенной молекулы описывался средствами квантовой химии (методом МК ССП), а подстройка молекул окружения для каждого значения координаты реакции и учет взаимодействия растворитель – растворенное вещество учитывались с помощью потенциалов ДФМ. Для примера приведены результаты моделирования реакции диссоциации молекулы HF в окружении четырех молекул растворителя.

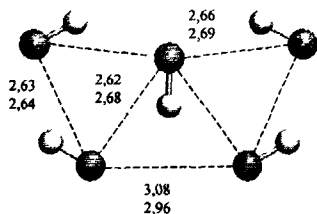


Рис.7. Равновесная структура кластера (HF)₅ в конфигурации локального минимума. Показанные расстояния (Å) вычислены методом ДФМ (верхние значения) и MP2/aug-cc-pVDZ (нижние значения).

На Рис 7 изображена структура кластера (HF)₅ в конфигурации локального минимума, в котором центральная молекула фторида водорода (подвергающаяся

диссоциации) окружена четырьмя другими молекулами. Методом КМ/ДФМ рассчитывались сечения поверхностей потенциальной энергии кластера $(\text{HF})_5$ вдоль координаты, соответствующей диссоциации выделенной молекулы HF из пентамера. Остальные 4 молекулы кластера, окружающие выделенную, рассматриваются как молекулы «растворителя». Для каждого значения координаты реакции, т.е. межъядерного расстояния R_{HF} в диссоциирующей молекуле HF , положения всех частиц в кластере оптимизировались по минимуму энергии. Нижнее электронное состояние системы коррелирует с основными состояниями атомов $\text{H} + \text{F}$ диссоциирующей молекулы HF . Возбужденное электронное состояние коррелирует с ион-парным пределом $\text{H}^+ + \text{F}^-$.

На Рис.8 показаны рассчитанные сечения поверхностей потенциальной энергии кластера $(\text{HF})_5$. Определенные изменения вследствие влияния «растворителя» происходят на потенциальной поверхности основного состояния, однако, наиболее интересным оказывается эффект окружения на возбужденное состояние. Видно, что потенциальные кривые диссоциации на нейтральные и ион-парные атомные частицы резко сближаются в том случае, когда молекула диссоциирует в молекулярном окружении. Молекулы растворителя HF полярные, и их существенное влияние на ион-парные состояния частиц «растворенного вещества» понятно.

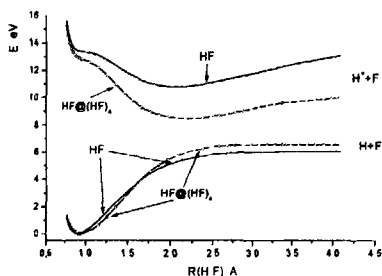


Рис.8. Потенциальные кривые диссоциации молекулы HF в изолированном состоянии и в кластере $(\text{HF})_4$.

Можно ожидать, что при увеличении числа молекул растворителя потенциальная кривая диссоциации на ион-парные атомные частицы понизится еще сильнее и пересечет кривую основного состояния. Фактически данный расчет моделирует явление электролитической диссоциации полярных молекул в растворах. Качественно похожие результаты были получены и для кластеров большего размера [27].

Данный пример демонстрирует возможности использования поверхностей потенциальной энергии молекулярных ассоциатов с водородными связями, построенных по теории ДФМ, для моделирования химических реакций в конденсированных средах

Часть III. Развитие комбинированных методов квантовой и молекулярной механики (КМ/ММ) для моделирования химических реакций в сложном молекулярном окружении.

Постановка задачи. Значительный прогресс в моделировании явлений ферментативного катализа на молекулярном уровне связан с разработкой комбинированных методов квантовой и молекулярной механики (КМ/ММ). Согласно основной идее этого подхода [A.Warshel, 1976] часть молекулярных групп белка, в которой происходят перераспределения химических связей, включается в основную подсистему, и энергии и силы в ней рассчитываются методами квантовой химии, а остальная часть относится к молекулярно-механической подсистеме. Предполагается, что в приближении КМ/ММ необходимо учитывать и конформационные изменения в ММ-части, происходящие в ходе химической реакции, и влияние поля ММ-подсистемы на гамильтониан квантовой части. Развитие и применение методики КМ/ММ на основе теории потенциалов эффективных фрагментов [M.Gordon, 2001] было дано в наших работах [31, 34-45]. Данная методика позволяет также рассчитывать энергетические профили реакций в водной среде

III.1. Моделирование реакции $\text{OH}^- + \text{CO}_2 \rightarrow \text{HCO}_3^-$ в водных кластерах.

В работах [31, 34] рассмотрена реакция $\text{OH}^- + \text{CO}_2 \rightarrow \text{HCO}_3^-$, энергетический профиль которой принципиально различается для газовой фазы и для водного окружения (Рис 9). В отсутствие среды энергия сближающихся реагентов понижается вплоть до точки образования продукта HCO_3^- . В водном окружении на пути реакции возникает потенциальный барьер, на наличие которого указывают и экспериментальные данные, и расчеты в рамках континуальных моделей среды. Метод КМ/ММ в варианте потенциалов эффективных фрагментов позволяет учесть молекулы растворителя в рамках кластерного подхода. Выполненные расчеты в этом приближении дают тот же результат, что и в рамках континуальной модели, а именно, предсказывают наличие барьера (Рис 9)

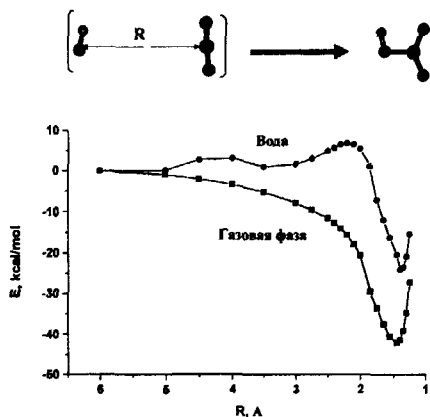


Рис.9. Энергетический профиль реакции $\text{OH}^- + \text{CO}_2 \rightarrow \text{HCO}_3^-$. Координатой реакции выбрано расстояние R между кислородом гидроксила и углеродом CO_2 ; остальные внутренние координаты оптимизированы для каждого значения R . Профиль в газовой фазе рассчитан в приближении MP2/6-311++G**. Профиль в водном окружении рассчитан для системы в окружении совокупности молекул воды, описываемых эффективными фрагментами (положения молекул воды также оптимизированы для каждого значения координаты реакции).

Преимуществом дискретных моделей среды является возможность анализировать расположение частиц растворенного вещества и растворителя вдоль координаты реакции в среде. В данном случае удастся понять причину возникновения барьера на пути реакции, рассматривая систему водородных связей, в которую вовлекаются молекулы воды и реагентов. Если сравнить расположение частиц до барьера и на барьере, то можно заметить, что в ближайшей гидратной оболочке OH^- происходят изменения – до барьера гидроксил-анион окружен большим количеством молекул воды, чем на барьере (6 против 4), и соответственно, энергия такой системы оказывается ниже. В наших работах был оценен барьер свободной энергии величиной 8-13 ккал/моль, что хорошо согласуется с экспериментальными данными.

III.2. Моделирование свойств и динамики HXeOH в водных кластерах.

Ряд соединений благородных газов состава HRgY , где Y – электроотрицательный фрагмент, были синтезированы методами матричной криохимии в университете Хельсинки (Финляндия) [M.Rasanen, L.Khriachtchev, 2000]. В частности, была зафиксирована частица HXeOH , образующаяся при лазерном облучении водно-ксеноновой

смеси в аргонных матрицах с последующим отжигом матрицы. Полосы ИК-спектра, отнесенного к данному соединению, полностью согласуются с результатами квантово-химических расчетов. Система HXeOH , представляющая собой ионную пару $\text{HXe}^+ \dots \text{OH}^-$, относится к локальному минимуму на потенциальной поверхности, и основному измеру соответствует комплекс $\text{Xe} \dots \text{H}_2\text{O}$. Большой интерес представляло исследование возможности существования ассоциатов HXeOH с молекулами воды.

В нашей работе [37] рассматривались кластеры состава $\text{HXeOH}-(\text{H}_2\text{O})_n$, причем на первом этапе моделирования частица внедрения HXeOH описывалась методами квантовой химии, а окружающие ее молекулы воды – эффективными фрагментами. Было показано, что молекулы воды фиксированной геометрической конфигурации могут образовывать клетки, полностью захватывающие HXeOH . Однако, подобные локальные минимумы на потенциальных поверхностях неустойчивы, и при переходе на более высокий уровень моделирования средствами квантовой химии наблюдается декомпозиция кластеров. В частности, методами MP2 с использованием базисов aug-cc-pVTZ на кислороде и водороде, шуттартского псевдопотенциала и соответствующего базиса (6s6p1d)/[4s4p1d] на ксеноне были найдены конфигурации локальных и глобальных минимумов на ППЭ комплексов HXeOH с молекулами воды. Было показано, что комплексам $\text{HXeOH}-(\text{H}_2\text{O})_n$ ($n=1,2,3$) соответствуют связанные состояния систем, в то время как дальнейшее увеличение числа молекул воды приводит к распаду комплекса. Расчетом частот и ИК-интенсивностей колебаний было показано, что неотнесенные ранее экспериментальные полосы в спектрах матрично-изолированных частиц соответствуют комплексам с одной $\text{HXeOH}-(\text{H}_2\text{O})$ и двумя $\text{HXeOH}-(\text{H}_2\text{O})_2$ молекулами воды. Наиболее интересные результаты были получены при моделировании пути распада комплексов, т.е. переходу систем от локальных к глобальным минимумам. Для этого были найдены конфигурации переходных состояний как седловых точек с единственной мнимой частотой колебаний, и в обе стороны от этих точек построены пути минимальной энергии в долины реагентов и продуктов (опция внутренней координаты реакции (IRC)).

На Рис.10 показан рассчитанный энергетический профиль, соответствующий распаду комплекса HXeOH с двумя молекулами воды. Слева показана конфигурация локального минимума (метастабильного состояния) $\text{HXeOH}-(\text{H}_2\text{O})_2$ (а), на вершине барьера изображена конфигурация переходного состояния (б), справа внизу – структура продукта распада $\text{Xe} + 3\text{H}_2\text{O}$ (е). Промежуточные структуры (с) и (д) иллюстрируют процесс миграции протонов по системе водородных связей. При движении системы слева направо сразу же после переходного состояния протон от фрагмента XeH^+ переходит на

ближайшую молекулу воды (структура (с)) Другой протон от образовавшейся частицы H_3O^+ движется к следующей молекуле воды (структура (d)), от которой еще один протон перемещается к гидроксилу OH^- .

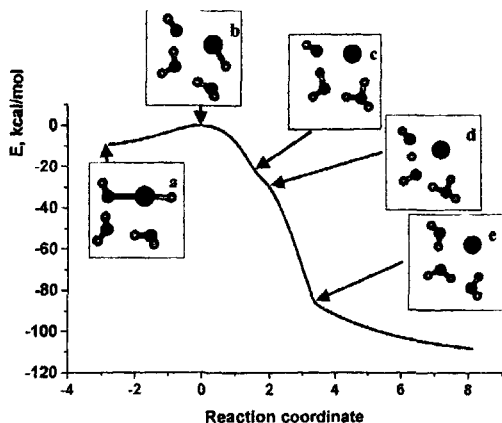


Рис.10. Рассчитанный методом MP2 путь реакции распада комплекса $\text{NHeOH}-(\text{H}_2\text{O})_2 \rightarrow \text{Xe}-(\text{H}_2\text{O})_3$. Показаны конфигурации метастабильного состояния $\text{NHeOH}-(\text{H}_2\text{O})_2$ (a), переходного состояния (b), продукта реакции $\text{NHeOH}-(\text{H}_2\text{O})_2$ (e), и промежуточных структур на пути передачи протона (c) и (d).

Данный механизм переноса протона по ориентированным цепям молекул воды иллюстрирует молекулярную схему, которую принято называть водным (или протонным) проводником.

III.3. Метод КМ/ММ с конформационно-подвижными эффективными фрагментами.

Непосредственное использование метода потенциалов эффективных фрагментов (ЭФ) в том виде, как он реализован в программе GAMESS(US) [M.Gordon, 2001], сталкивается с существенными ограничениями, связанными с условием фиксированных внутренних координат ЭФ. Для задач моделирования свойств и динамики молекул в окружении молекул растворителя, описываемых фрагментами, это ограничение не самое серьезное. Однако, если претендовать на описание химических превращений в среде биомолекул, в частности, на описание ферментативных реакций, то необходимо серьезное усовершенствование подхода. Развитие метода КМ/ММ на основе теории потенциалов эффективных фрагментов, позволившее приступить к регулярным расчетам энергетических профилей химических реакций в окружении биомолекул, описано в наших работах [35,36,39]. Были предложены два принципиально новых подхода: (1) введение

конформационной нежесткости в ЭФ, (2) решение проблемы границы между КМ- и ММ-подсистемами. Программная реализация нового варианта метода КМ/ММ основана на комбинации программ PC GAMESS (А.Грановский) и TINKER (J Ponder)

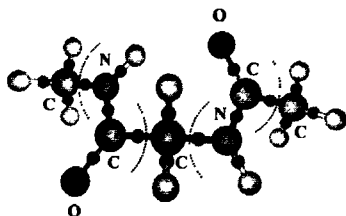


Рис.11. Представление молекулярной системы (дипептида N-ацетил-L-аланин-N'-метиламида) подвижной совокупностью эффективных фрагментов

На Рис.11 показано, каким образом молекула дипептида N-ацетил-L-аланин-N'-метиламида, относимая к ММ-подсистеме, может быть представлена подвижной совокупностью малых ЭФ. В данном примере фрагментами с фиксированными внутренними координатами являются группы CH_3 , CONH , CH_2 . Центральным допущением нашего подхода является предположение, что взаимодействие каждого ЭФ с квантовой частью описывается по теории потенциалов эффективных фрагментов, но взаимодействие фрагментов между собой моделируется с использованием молекулярно-механических силовых полей. Взаимодействие μ -го фрагмента с квантовой частью моделируется посредством потенциалов в ядерной и электронной частях. Для электронной части эффективные одноэлектронные потенциалы $V_\mu(\mathbf{r})$ вносят вклады в матричные элементы одноэлектронного гамильтониана (или фокиана) квантовой подсистемы. Соответствующие потенциалы записываются в виде

$$V_\mu(\mathbf{r}) = \sum_{k=1}^K V_{\mu,k}^{\text{ELEC}}(\mathbf{r}) + V_\mu^{\text{R}}(\mathbf{r}) \quad (18)$$

Параметры электростатических вкладов $V_{\mu,k}^{\text{ELEC}}(\mathbf{r})$ определяются в предварительных квантовохимических расчетах электронной плотности фрагмента, параметры дополнительных вкладов $V_\mu^{\text{R}}(\mathbf{r})$ подбираются также по результатам квантовохимических

расчетов энергии взаимодействия μ -го фрагмента с реперной молекулой квантовой подсистемы (часто, с молекулой воды). Для большого числа ЭФ, составляющих аминокислотные остатки, нами были подобраны параметры потенциалов ЭФ, использованные в различных приложениях без дальнейшей корректировки.

В работах [35,40] рассчитывались конформационные изменения в молекуле дипептида N-ацетил-L-аланин-N'-метиламида при ее комплексации с молекулами воды. Дипептид, представленный шестью эффективными фрагментами (3 группы CH_3 , 2 группы CONH и 1 группа CH , Рис 12), относился к ММ-подсистеме, описываемой силовыми полями OPLSAA, несколько молекул воды – к КМ-подсистеме, описываемой в приближении RHF/6-31G**. На Рис.12 изображена структура комплекса, отвечающая глобальному минимуму на композитной $E_{\text{КМ}} + E_{\text{ММ}}$ потенциальной поверхности для комплекса с четырьмя молекулами воды.

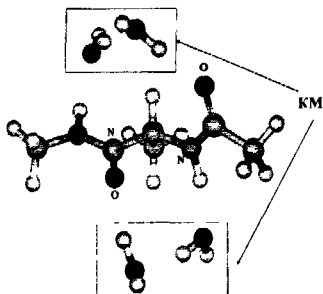


Рис.12. Комплекс N-ацетил-L-аланин-N'-метиламида с 4 молекулами воды.

Было показано, что с использованием данного варианта метода КМ/ММ можно воспроизвести результаты экспериментальных наблюдений [C.D.Poon, 2000], согласно которым ассоциация дипептида с 4 молекулами воды приводит к значительному изменению двугранных углов ϕ и ψ по отношению к их значениям для свободного дипептида. Результаты наших КМ/ММ расчетов полностью согласуются с экспериментальными данными для углов ϕ и ψ - расчет: $\phi = -80^\circ$, $\psi = 154^\circ$; эксперимент: $\phi = -85 \pm 5^\circ$, $\psi = 160 \pm 20^\circ$. Результаты КМ/ММ моделирования также хорошо согласуются с данными квантовохимических расчетов в отношении порядка следования изомеров данного комплекса.

Другое принципиальное положение нашей схемы о границе между КМ- и ММ-областями, проходящей по ковалентным связям, проиллюстрировано на Рис.13 на примере аминокислотного остатка гистидина. В данном случае к квантовой части отнесено

имидазольное кольцо, остальные группы молекулярно-механической части представляются подвижной совокупностью эффективных фрагментов. В нашей схеме выделяется фрагмент, общий и для КМ-, и для ММ-подсистем (здесь, группа $-\text{CH}_2-$), называемый буфером. Будучи частью КМ-подсистемы, буферный фрагмент дополняется замыкающим атомом водорода, с другой стороны, как часть ММ-подсистемы, буферный фрагмент не участвует во вкладах от потенциалов фрагментов ММ-части в матрицу Фока квантовой подсистемы. Расчет сил на атомы буферного фрагмента также имеет свои особенности.

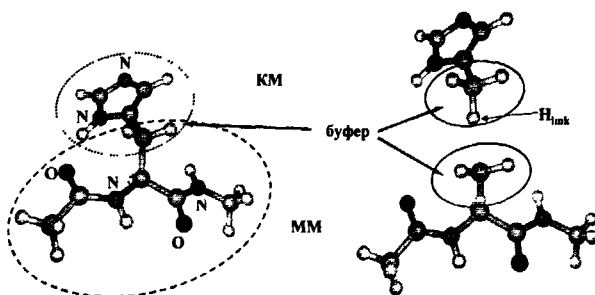


Рис.13. Иллюстрация трактовки границы между КМ- и ММ-подсистемами.

В работах [36,39] выведены правила вычислений энергии для всей системы $E = E_{\text{QM}} + E_{\text{MM}}$, а также сил, действующих на каждый атом. В результате создана методика, которая позволяет рассчитывать композитные поверхности потенциальной энергии и находить стационарные точки на этих поверхностях. В работе [39] показано, что наша схема КМ/ММ позволяет воспроизвести результаты общепринятых тестов для развиваемых различными авторами методик КМ/ММ. На Рис 14 приведены результаты значительно более сложного теста, а именно, результаты расчетов потенциальной кривой внутреннего вращения вокруг $\text{C}_\alpha - \text{C}_\beta$ связи в гистидине, причем именно по этой связи проходит граница между КМ- и ММ-областями (Рис.13). Совпадение потенциалов, полученных в

рамках полностью неэмпирического подхода и по новой схеме КМ/ММ, достаточно убедительное.

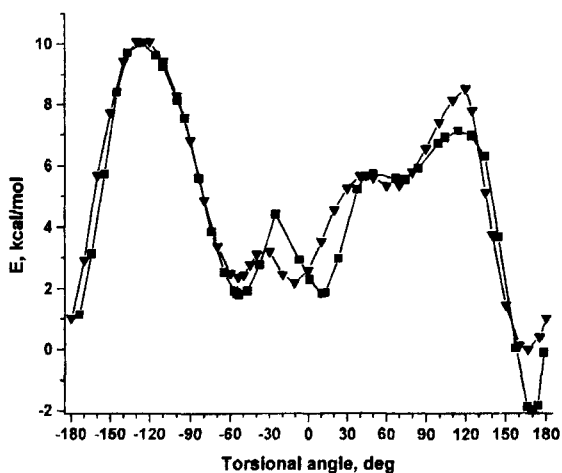
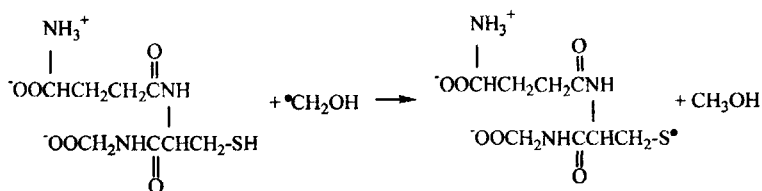


Рис.14. Потенциальные кривые внутреннего вращения вокруг $C_\alpha - C_\beta$ связи в глутатине. Кривая с квадратами относится к результатам расчетов методом КМ/ММ (RHF/6-31G**/OPLSAA) с разделением на подсистемы согласно Рис.13. Кривая с треугольниками относится к результатам полностью квантового неэмпирического методом RHF/6-31G**

III.4. Моделирование реакции глутатиона с гидроксиметильным радикалом в водных кластерах.

В работах [41,44] новый метод КМ/ММ с подвижными эффективными фрагментами был применен для расчетов энергетических профилей радикальной реакции глутатиона GSH с гидроксиметильным радикалом в водном окружении



Атомы гидроксиметильного радикала и сульфгидрильной группы GSH с примыкающим буферным фрагментом CH_2 отнесены к КМ-подсистеме. Остальные группы молекулы глутатиона были представлены 10-ю эффективными фрагментами. Каждый такой

фрагмент перемещается как единое целое в результате взаимодействий с квантовой подсистемой и с остальными эффективными фрагментами (включая и молекулы воды)

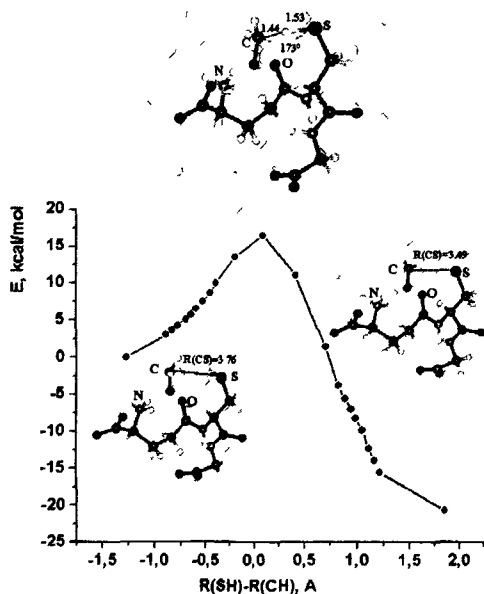


Рис. 15. Энергетический профиль реакции глутатиона с гидроксиметильным радикалом в водных оболочках

Молекулы воды из гидратной оболочки также описывались в приближении эффективных фрагментов, т.е. как частицы с фиксированными внутренними координатами, взаимодействующие с КМ-подсистемой и с ММ-частью пептида с параметрами потенциалов ЭФ, включенными в базу данных программного комплекса GAMESS. Взаимодействие молекул воды между собой в данном приложении рассчитывалось с помощью эмпирического потенциала TIP3P (включенного в библиотеку OPLSAA).

На первом этапе были выполнены расчеты энергетического профиля реперной газофазной реакции $^{\bullet}\text{CH}_2\text{OH} + \text{CH}_3\text{SH} \rightarrow \text{CH}_3\text{OH} + \text{CH}_3\text{S}^{\bullet}$, что включало нахождение переходного состояния (седловой точки на потенциальной поверхности) и построение полного сечения, связывающего реагенты и продукты. Был использован

многоконфигурационный метод ССП с учетом наиболее важных электронных конфигураций, претерпевающих изменения в ходе радикальной реакции

Далее вся система ($\text{CH}_2\text{OH} + \text{GSH}$) в конфигурации, близкой к переходному состоянию, окружалась достаточно большим кластером молекул воды и проводились расчеты энергии при спусках либо в долину реагентов, либо в долину продуктов. В квантовой части использовался метод МК ССП, в ММ-части – силовые поля OPLSAA. Рассчитанный подобным способом профиль показан на Рис 15. Были рассмотрены различные конформации глутатиона, а также гидратные оболочки разного размера.

По результатам моделирования был сделан вывод о том, что активационный барьер реакции глутатиона с гидроксиметильным радикалом в воде ниже, чем при реакции метилтиола с гидроксиметильным радикалом. Показано, что на рассчитываемый энергетический профиль большее влияние оказывают конформационные изменения в трипептиде, нежели наличие гидратной оболочки молекул воды. Роль пептидного окружения заключается в расположении реакционных групп в позиции либо способствующей, либо препятствующей реакции.

III.5. Моделирование протонного транспорта по водным проводникам.

В другом приложении [38] нового метода КМ/ММ было выполнено моделирование реакций передачи протонов по ориентированным сетям водородных связей в белковом окружении. На Рис 16 показана одна из таких систем, описывающая участки канала мембранного белка М2 вируса гриппа. Передача протона осуществляется через последовательность молекул воды в полости канала (водные проводники), и очевидным препятствием на пути до концевой группы Asp является наличие аминокислотного остатка истидина.

Исходные координаты атомов модельной системы Рис.16 были получены на основании экспериментальных данных для белка М2, состоящего из четырех пептидных спиралей. Для наших расчетов была взята одна из таких спиралей, составленная из остатков глицина, общей длины 27Å. Большинство частиц спирали были фиксированы в пространстве для симуляции стенки канала. Функциональные группы His и Asp, и ближайшие к ним 4 молекулы воды составляли квантовую подсистему. Буферные фрагменты и ближайшие к ним ЭФ из ММ-подсистемы были подвижны. Оптимизация геометрических параметров проводилась методом КМ/ММ в приближении RHF/6-31G/OPLSAA. Далее к системе был добавлен протон на крайнюю правую (Рис.16)

молекулу воды, и проводилась минимизация энергии. Следуя координатам системы вдоль спуска по энергии, можно составить представление о движении протона. Весь маршрут подразделен на первую часть (до Nδ остатка His) и вторую (от Ne His до Asp)

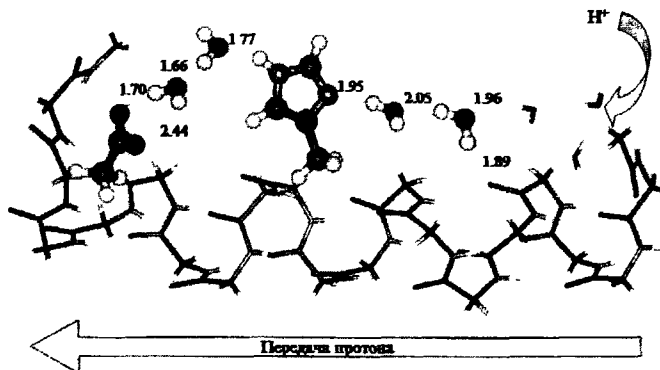


Рис.16. Модельная система для описания протонного транспорта по ориентированным сетям водородных связей вдоль стенки канала мембранного белка M2 вируса гриппа.

Результаты моделирования методом КМ/ММ [38] показали, что вдоль ориентированных цепей молекул воды, прикрепленных к молекулярным стенкам, протон перемещается без потенциального барьера. Качественная картина перемещений протона вдоль молекул воды (с наблюдением промежуточных структур H_3O^+) похожа на картину Рис.10. С количественной точки зрения важно отметить, что рельеф поверхности потенциальной энергии оказывается достаточно пологим, и реориентация молекул воды позволяет избежать затрат энергии на перегруппировку химических связей. Единственный барьер на пути протона до концевой группы Asp возникает от необходимости разрывать связь Ne-H в His на второй части маршрута.

Высота активационного барьера при отрыве протона от Ne His была уточнена в серии квантовохимических неэмпирических расчетов с упрощенными молекулярными моделями. Было показано, что эта величина не должна превышать 5 ккал/моль.

III.6. Моделирование механизмов ферментативных реакций.

В работе [42] новым методом КМ/ММ был рассмотрен каталитический цикл реакции гидролиза пептидных связей сериновыми протеазами типа трипсина. Особенностью этих ферментов является наличие каталитической триады из аминокислотных остатков серина, гистидина и аспарагиновой кислоты (Ser195, His57, Asp102). Существенное значение имеют также группы NH от остатков Gly193 и Ser195, способствующие образованию т.н. оксанионной дыры, позволяющей стабилизировать тетраэдрические интермедиаты и на стадии ацилирования, и на стадии деацилирования. На пути реакции гидролиза молекулярная система проходит через фермент-субстратный комплекс (ES), первый тетраэдрический интермедиат (INT1), фермент-ацильный комплекс (EA), второй тетраэдрический интермедиат (INT2). Каждой структуре отвечает область локального минимума на потенциальной поверхности.

На Рис.17 пояснена схема разделения системы трипсин-субстрат на КМ- и ММ-части. Начальные координаты атомов были взяты из комплекса трипсин-ингибитор BPTI (код 2PTC из банка данных белковых структур). Из молекулы ингибитора был выделен участок, моделирующий субстрат.

В квантовую область были включены фрагменты каталитической триады и центральная часть модельного субстрата около разрываемой связи. ММ-подсистема включала 750 атомов в пределах 18 Å от кислородного центра серина каталитической триады. Расчеты в квантовой области при локализации точек минимумов на потенциальной поверхности были проведены в приближении ССП с базисом 6-31G. Параметры молекулярно-механической части соответствовали библиотеке AMBER.

Для выбранной системы были найдены равновесные геометрические конфигурации как точки минимумов на ППЭ, отвечающие характерным структурам на пути реакций всего каталитического цикла (ES, INT1, EA, INT2). Таким образом, моделирование энергетического профиля реакции полностью отвечает химическим представлениям о механизме ферментативного катализа сериновыми протеазами. Энергии в стационарных точках были пересчитаны с использованием приближения MP2/6-31G**//RHF/6-31G в квантовой части. Показано, что активационный барьер лимитирующей скоростью стадии составляет 9,5 ккал/моль.

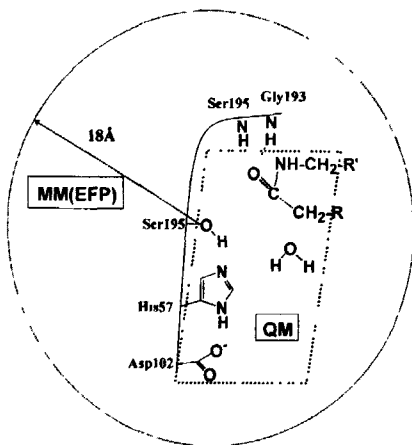
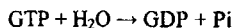


Рис.17. Разделение системы, моделирующей фермент-субстратный комплекс каталитического цикла сериновых протеаз, на KM- и MM-подсистемы.

В работе [45] новым методом KM/MM был рассмотрен механизм реакции гидролиза гуанозинтрифосфата (GTP) в белковом комплексе RAS-GAP. Данная реакция, приводящая к гуанозиндифосфату (GDP) и неорганическому фосфату Pi



является лимитирующей стадией всего цикла связывания/гидролиза GTP, ответственного за передачу сигналов на рост клеток. Сбой в работе этой молекулярной машины, в частности, замедление или прекращение реакции гидролиза при определенных мутациях белка RAS имеет следствием развитие раковых опухолей. Экспериментальному и теоретическому изучению реакции гидролиза GTP посвящено большое число работ, и тем не менее, четких и непротиворечивых ответов на вопросы о механизме и о роли ключевых аминокислотных остатков не дано. В частности, попытки рассчитать энергетический профиль реакции по механизму субстрат-ассистирующего катализа в рамках различных молекулярных моделей приводят к нереально высоким активационным барьерам более 40 ккал/моль.

В наших работах была рассмотрена модель, схематично изображенная на Рис 18. В квантовую подсистему включены фосфатные группы GTP, молекула воды, катион магния, фрагмент Gln61 от RAS, фрагмент Arg789 от GAP (т.н. «аргининовый палец»). Именно эти аминокислотные остатки считаются ключевыми при функционировании всего

ферментативного комплекса. В процедуру оптимизации геометрических параметров по минимуму полной энергии включены все 43 атома квантовой части и большинство атомов ММ-части. При расчетах использован неэмпирический метод Хартри-Фока с базисом LANL2DZdp в КМ-части и параметры силового поля AMBER в ММ-части. Начальные координаты атомов были выбраны на основе структуры комплекса RAS-GAP с аналогом GTP (код 1WQ1 из банка данных белковых структур)

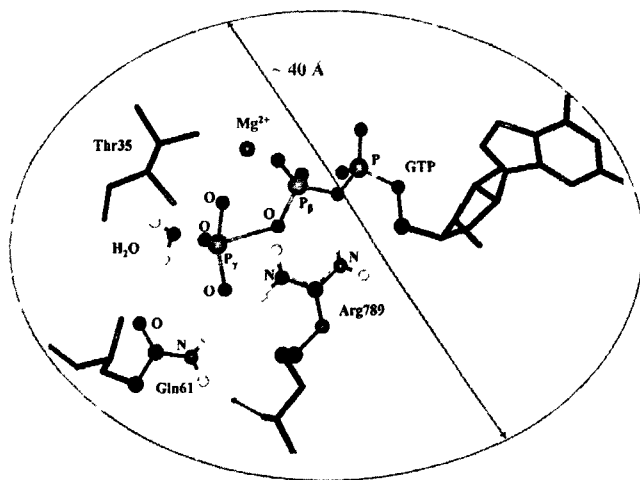


Рис.18. Молекулярная модель для расчетов методом КМ/ММ потенциальной поверхности реакции гидролиза гуанозинтрифосфата белковым комплексом RAS-GAP. В квантовую подсистему включены 43 атома, часть из которых показана шарами и стержнями, к молекулярно-механической подсистеме отнесены атомы в пределах примерно 40 Å от активного центра.

Результаты расчетов энергетического профиля пути реакции показаны на Рис.19, и соответствующие химические преобразования проиллюстрированы на Рис.20. Наиболее важным представляется заключение о наличии реакционного пути с невысокими активационными барьерами и о непосредственном участии Gln61 в реакции гидролиза.

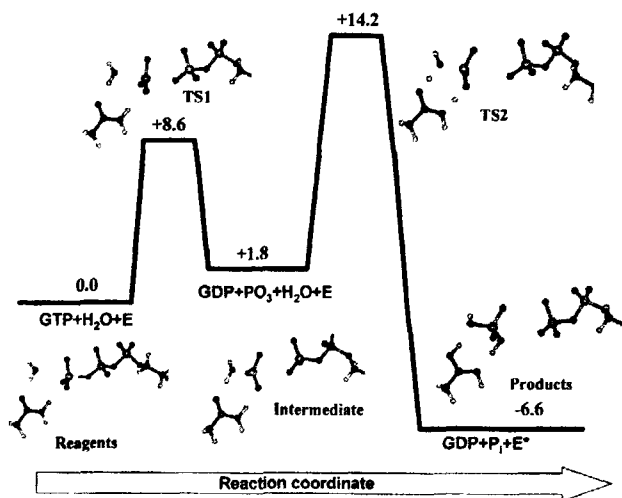


Рис.19. Энергетический профиль реакции гидролиза GTP белковым комплексом RAS-GAP.

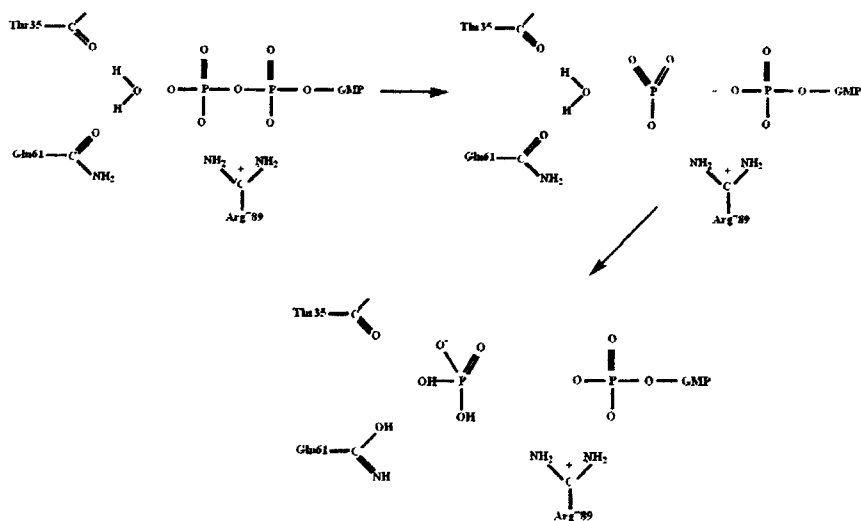


Рис.20. Схема, иллюстрирующая механизм реакции гидролиза GTP в белковом комплексе RAS-GAP.

Основные результаты и выводы

1. Предложена общая стратегия моделирования матричных эффектов при исследованиях химических частиц, изолированных в низкотемпературных матрицах инертных газов He, Ne, Ar, Kr. Продемонстрирована определяющая роль многочастичных вкладов в потенциалы взаимодействия хозяин-гость при моделировании матричных эффектов. Показано, что использование метода двухатомных фрагментов в молекулах (ДФМ) оказывается практически полезным приемом при построении потенциальных поверхностей подобных систем. Среди частиц внедрения в матрицы инертных газов рассмотрены малые кластеры металлов (лития, натрия, магния), двухатомные молекулы (HF, NBr, Cl₂, SH), межмолекулярный комплекс (HF)₂.

2. Предложен вариант квантово-классической молекулярной динамики, позволяющий рассчитывать электронно-колебательные спектры двухатомных молекул в матрицах инертных газов. Результаты моделирования спектров молекулы Cl₂ в неоновых матрицах и радикала SH в криптоновых матрицах согласуются с экспериментальными данными, полученными методами матричной изоляции.

3. Развита методика расчета поверхностей потенциальной энергии молекулярных кластеров с водородными связями на основе приближения ДФМ. Показано, что результаты моделирования строения и свойств кластеров фторида водорода (HF)_n и (H₂O)_n (n ≤ 6) в рамках предложенного приближения не уступают по точности неэмпирическим расчетам.

4. Выполнены расчеты неэмпирическими методами квантовой химии высокого уровня точности потенциальных кривых основных и возбужденных электронных состояний для большой совокупности двухатомных молекул, необходимых для построения потенциальных поверхностей методом ДФМ.

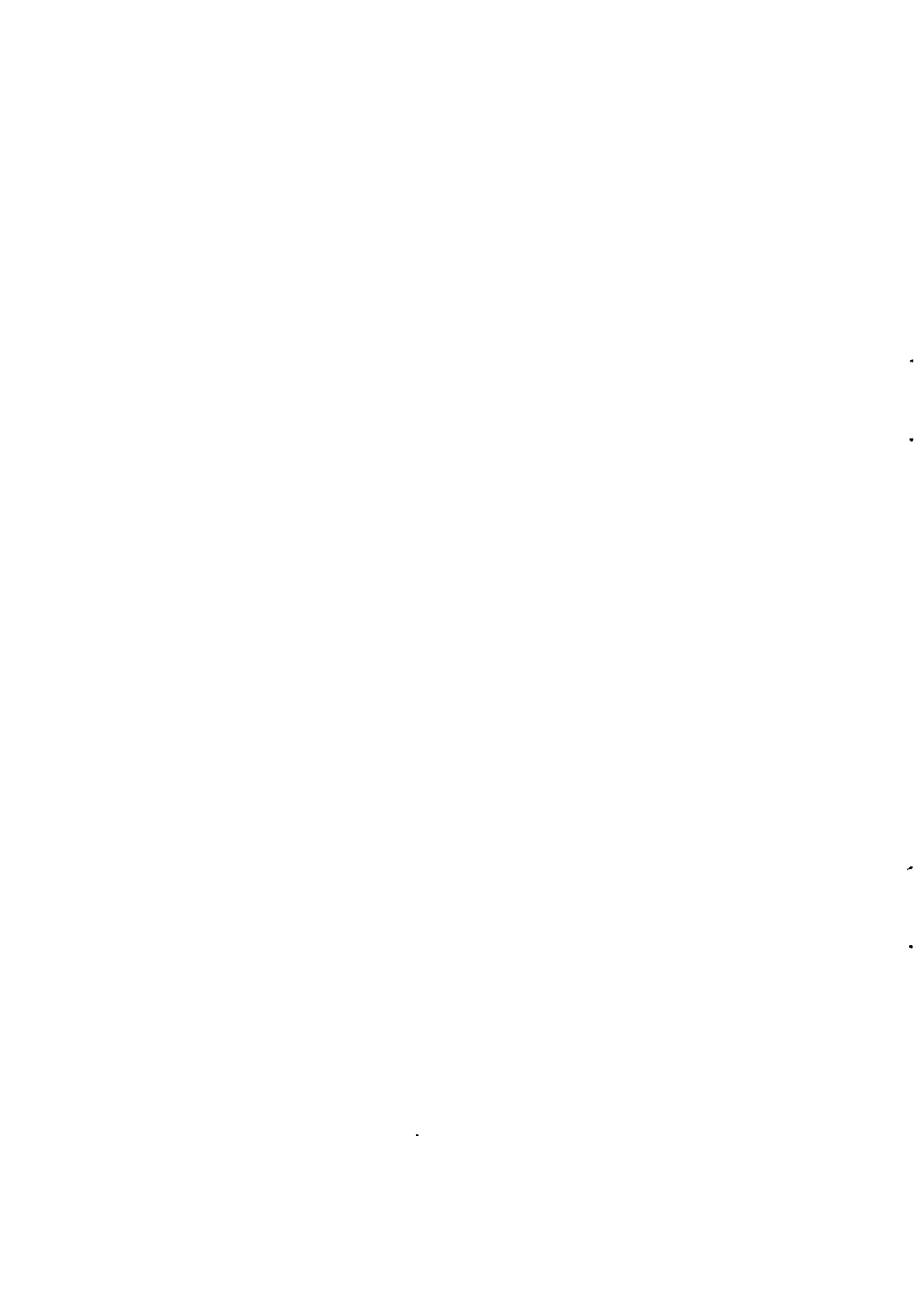
5. Развита методика моделирования свойств и реакций молекул внедрения, комбинирующая квантово-механическое описание центральной подсистемы с полумэмпирическими подходами молекулярной механики или ДФМ для потенциалов взаимодействия хозяин-гость. С использованием подобных подходов выполнены расчеты электронного строения кластеров лития в аргоновых кластерах, расчеты диссоциации молекулы HF в кластерах фторида водорода, расчеты реакций аниона гидроксила с диоксидом углерода (OH⁻ + CO₂

→ HCO_3^-), глутатиона с гидроксиметильным радикалом ($\text{GSH} + \text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{GS}^\cdot + \text{CH}_2\text{OH}$), а также реакции декомпозиции NH_2OH в водных кластерах.

6. Развита новый вариант комбинированного метода квантовой и молекулярной механики (КМ/ММ) на основе теории потенциалов эффективных фрагментов (ЭФ), допускающий конформационную подвижность ЭФ. Создана компьютерная программа нового метода КМ/ММ, реализующая связку комплексов программ квантовой химии PC GAMESS и молекулярной механики TINKER. С использованием нового метода рассмотрены структуры пептидов в водных кластерах, рассчитаны энергетические профили реакции передачи протона по водным проводникам, реакции каталитического цикла сериновых протеаз, реакции гидролиза гуанозинтрифосфата белковым комплексом RAS-GAP

Публикации по теме диссертации

1. Grigorenko B L., Nemukhin A.V., G.B.Sergeev, Stepanyuk V S., Szasz A., Effects of argon atoms on charge distributions in small lithium clusters // Phys.Rev. B, 1994, V 50, P.18666
2. Nemukhin A.V., Grigorenko B L., Sergeev G B., Simulations of krypton matrix effects on the electronic spectrum of Na_2 // Canad.J.Phys, 1994, V.72, p.909
3. Немухин А.В., Григоренко Б.Л., Сергеев Г.Б., Влияние инертных матриц на свойства матрично-изолированных частиц // Вестник МГУ, Химия, 1995, Т 36, С.379
4. Nemukhin A V., Grigorenko B L., Properties of the NBr molecule in argon clusters // Chem.Phys.Lett., 1995, V 233, P.627.
5. Nemukhin A V., Grigorenko B.L., Savin A V., Theoretical vibrational spectrum of $(\text{HF})_2$ in argon matrices // Chem Phys Lett, 1996, V.250, P.226
6. Grigorenko B.L., Nemukhin A V., Apkarian V A., Many-body potentials and dynamics based on diatomics-in-molecules. Vibrational frequency shifts in Ar_nHF ($n=1-12,62$) clusters // J Chem Phys., 1996, V 104, P.5510-5516.
7. Немухин А.В., Григоренко Б.Л., Ожегова Н.В., Молекулярная динамика малых кластеров магния в аргоновой матрице // Химич. Физика, 1997, Т 16, С 65
8. Немухин А.В., Григоренко Б.Л., Ожегова Н.В., Моделирование свойств литиевых кластеров в аргоновых матрицах // Ж физич.химии, 1997, Т 71, С 306
9. Grigorenko B L., Nemukhin A V., Buchachenko A.A., Stepanov N F., Umanskii S Ya., Diatomics-in-molecules description of the Rg-Hal_2 rare gas-halogen van der Waals complexes with applications to He-Cl_2 // J Chem. Phys, 1997, V 106, P 4575



- 24 Nemukhin A V , Grigorenko B L , Granovsky A A , Ab initio potential energy curves of the fragments and diatomics-in-molecules potential energy surfaces for the SH₂-Kr complex
// Chem.Phys.Lett., 1999, V.301, P.287-296
25. Grigorenko B L , Moskovsky A A , Nemukhin A V., Diatomics-in-ionic systems and ab initio predictions for the stationary points on potential energy surfaces of the (HF)_n clusters (n=3-6) // J Chem.Phys., 1999,V 111, P.4442-4452
- 26 Grigorenko B L , Moskovsky A A., Nemukhin A.V , An analysis of stationary points on the (HF)_n potential surfaces (n ≤ 6) predicted by the diatomics-in-ionic systems model
// J Molec Structure (THEOCHEM), 2000, V 498, P.47-60
- 27 Nemukhin A.V , Grigorenko B.L , Skasyrskaya E Ya., Topol I A , Burt S K , A new hybrid approach for modeling reactions in molecular clusters: Application to hydrogen bonded systems
// J.Chem.Phys., 2000,V.112, P 513-521
- 28 Nemukhin A V., Grigorenko B.I., Topol I.A , Burt S.K , Hydrogen bonding at the diatomics-in-molecules level: Water clusters // J.Chem.Phys., 2000,V.113, P.2638-2647.
29. Moskovsky A.A., Grigorenko B.L , Granovsky A.A , Nemukhin A V , Structures of the medium-size hydrogen fluoride clusters // Russian J.Phys. Chem, 2000, V 74, Suppl 2, P S228-S236
30. Бучаченко А.А , Григоренко Б Л , Немухин А.В., Степанов Н.Ф., Уточненные расчеты колебательного спектра и динамики комплекса AgHF с использованием полуэмпирической потенциальной поверхности // Ж Физич Хим , 2001, Т 75, №3, С.400-406
31. Григоренко Б.Л., Князева М А., Немухин А В , Моделирование реакций в водных кластерах методами квантовой химии // Вестник Моск Ун-та, Химия, 2001, Т 42, с 92-94
- 32 Klotzbuecher W.E, Petrukhina M A , Nemukhin A.V., Ermilov A.Yu., Grigorenko B.L , Formation of mixed d- and f-block metal clusters in inert matrices. comparison of the observed and theoretical optical spectra of AgHo // Spectrochimica Acta A, 2001, V.57, P.1093-1101
33. Firsov D.A., Grigorenko B.L., Nemukhin A V , Khriachtchev L.Yu., Räsänen M , Emission of SH radicals in solid krypton Mixed quantum-classical molecular dynamics simulations
// Chem.Phys.Lett , 2001,V.338, P 317-322
- 34 Nemukhin A V , Topol I.A , Grigorenko B L , Burt S K., On the origin of potential barrier for the reaction OH⁻ + CO₂ -> HCO₃⁻ in water: Studies by using continuum and cluster solvation methods // J Phys Chem.B, 2002,V 106, P 1734-1740
- 35 Nemukhin A V., Grigorenko B.L , Bochenkova A V , Topol I.A , Burt S K., A QM/MM approach with effective fragment potentials applied to the dipeptide-water structures

// J Molec.Struct. (Theochem), 2002,V.581, P.167-175

36. Grigorenko B.L., Nemukhin A V., Topol I A., Burt S.K., Modeling of biomolecular systems with the quantum mechanical and molecular mechanical method based on the effective fragment potential technique Proposal of flexible fragments //J.Phys Chem.A, 2002,V.106, P.10663-10672

37. Nemukhin A.V., Grigorenko B.L., Khriachtchev L.Yu., Tanskanen H, Pettersson M., Rasanen M., Intermolecular complexes of HXeOH with water. Stabilization and destabilization effects // J.Am.Chem.Soc., 2002,V.124, P.10706-10711

38. Nemukhin A.V., Grigorenko B.L., Topol I.A., Burt S.K., Quantum chemical simulations of the proton transfer in water wires attached to molecular walls //J.Phys.Chem B, 2003, V.107, P.2958-2965

39. Nemukhin A.V., Grigorenko B L, Topol I.A., Burt S.K., Flexible effective fragment QM/MM method. Validation through the challenging tests // J.Comp.Chem. 2003, V.24, P.1410-1420

40. Nemukhin A.V, Grigorenko B.L., Bochenkova A.V., Kovba V.M., Epifanovsky E M., Structures of the peptide-water complexes studied by the hybrid quantum mechanical – molecular mechanical (QM/MM) technique // Struct.Chem. 2004,V.15, P.3-9

41. Немухин А В, Григоренко Б.Л., Князев М А, Моделирование реакции глутатиона с гидроксиметильным радикалом в воде комбинированными методами квантовой и молекулярной механики // Ж.физич химии, 2004, Т.78, №6, С.1028-1035.

42. Nemukhin A V., Grigorenko B.L., Rogov A.V., Topol I A., Burt S.K., Modeling of the serine protease prototype reactions with the flexible effective fragment potential QM/MM method // Theoret.Chem.Accounts. 2004, V 111, P.36-48

43. Немухин А В, Григоренко Б Л, Грановский А.А., Молекулярное моделирование с программой PC GAMESS: От двухатомных молекул до ферментов // Вестник Моск. Ун-та. Химия, 2004, Т.45, С. 75-102.

44. Nemukhin A V., Grigorenko B L, Topol I.A., Burt S.K., QM/MM modeling of the glutathione – hydroxymethyl radical reaction in water // Phys Chem Chem.Phys. 2004, V.6, P.1031-1038

45 Topol I.A., Cachau R E., Nemukhin A V, Grigorenko B.L., Burt S.K., Quantum chemical modeling of the GTP hydrolysis by the RAS-GAP protein complex //Biochimica et Biophysica Acta 2004, V.1700, P.125-136.

Отпечатано в копицентре
Москва, Ленинские горы, МГУ, 1 Гуманитарный корпус.
www.stprint.ru e-mail: zakaz@stprint.ru тел. 939-3338
Заказ № 70 тираж 175 экз. Подписано в печать 12.10.2004 г.

РНБ Русский фонд

2005-4
12393

№ 19 4 0 9