

Министерство образования и науки Российской Федерации
Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова
Кафедра органической и биологической химии

КОМПЬЮТЕРНАЯ ХИМИЯ

Методические указания

Рекомендовано
Научно-методическим советом университета для студентов,
обучающихся по направлению Химия

Ярославль
ЯрГУ
2013

УДК 543.06:543.2:004(072)

ББК Г.я73

К 59

Рекомендовано

*Редакционно-издательским советом университета
в качестве учебного издания. План 2013 года.*

Рецензент

кафедра органической и биологической химии

Ярославского государственного университета им. П. Г. Демидова

Компьютерная химия: методические указания
К 59 / сост. Д. А. Базлов, В. Ю. Орлов, А. Д. Котов, А. В. Цивов;
Яросл. гос. ун-т им. П. Г. Демидова. — Ярославль :
ЯрГУ, 2013. — 76 с.

Методические указания знакомят студентов-химиков с основами пользования программами для написания формул химических соединений, их редактирования, компьютерного моделирования основных физико-химических свойств: ChemOffice и HyperChem.

Предназначены для студентов, обучающихся по направлению 020100.62 Химия (дисциплины «Компьютерная химия» (блок СД), «Компьютерное обеспечение химического анализа» (цикл БЗ)), очной формы обучения.

УДК543.06:543.2:004(072)

ББК Г.я73

© ЯрГУ, 2013

Введение

Компьютерная химия — сравнительно молодая область химии, возникшая на стыке химии и компьютерных технологий, основанная на применении теории графов к химическим задачам фундаментального и прикладного характера. Исходя из общего определения химии как науки о веществах и превращениях их друг в друга, можно сказать, что вещества (молекулы) моделируются в компьютерной химии молекулярными графами, а превращения веществ (химические реакции) — формальными операциями с графами. Такой формально-логический подход в ряде случаев заметно упрощает алгоритмизацию химических задач, сводя их к типовым задачам комбинаторики и дискретной математики, и позволяет искать решения с помощью компьютерных программ.

В качестве примера типовых задач компьютерной химии можно назвать следующие: поиск зависимостей типа «структура — свойство»; генерацию наборов химических структур, отвечающих заданным параметрам (составу, наличию функциональных групп и т. д.); перечисление всевозможных химических реакций между заданными реагентами (так называемый «компьютерный синтез») и т. д. Наряду с общими химическими задачами в компьютерной химии существует также большая группа узкоспециальных задач, тесно связанных с задачами химической информатики, например задачи распознавания химических структур при обращении к химическим и физико-химическим базам данных. Эта группа задач, в свою очередь, тесно связана с проблемой изоморфизма графов.

При решении задач компьютерной химии широко используются различные вычислительные методы и операции с топологическими индексами (инвариантами графов). В ряде случаев формально-логический подход расширяется химическими подходами, например в дополнение к топологическим индексам, отражающим строение молекулы, используются электроотрицательности атомов в молекуле, отражающие состав вещества. Методы компьютерной химии часто используются в сочетании с методами квантовой химии, молекулярной механики и др. Для об-

работки результатов вычислительного эксперимента широко применяются методы математической статистики. В некоторых случаях для поиска решений применяются методы искусственного интеллекта.

Особую роль методы компьютерной химии играют в органической химии, что объясняется трудной формализуемостью последней как по сравнению с другими естественными науками, например с физикой, так и по сравнению с другими областями химии, например с неорганической химией. Компьютерная химия имеет большое значение и для многих важнейших областей биохимических исследований, например при решении задач типа «структура — фармакологическая активность», часто в таких исследованиях методы компьютерной химии дополняются методами моделирования, специфическими для молекулярно-биологических систем.

Данные методические указания предназначены для студентов-химиков, изучающих дисциплины «Компьютерная химия», «Компьютерное обеспечение химического анализа». Они направлены в первую очередь на ознакомление обучающихся общедоступным программам ChemOffice и HyperChem как необходимым для написания химических соединений, их редактирования, компьютерного моделирования основных физико-химических свойств, состоят из материалов для выполнения практических и лабораторных работ по дисциплине.

Практические занятия

Практическая работа 1

Знакомство с программным пакетом ChemOffice. Химический редактор ChemDraw

Программа ChemDraw является компонентом пакета ChemOffice и предназначена для двухмерного рисования, редактирования молекулярных систем. Она позволяет отображать отдельные молекулы и формировать целые многокомпонентные реакции, сложные химические схемы.

Рассмотрим структуру и основные элементы данного химического редактора на примере ChemDraw Ultra 8.0.

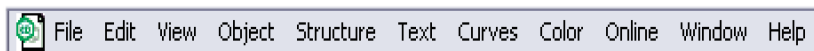
1. Запуск программы

Чтобы запустить программу, зайдите в меню Пуск → Все программы → ChemOffice 2004 → ChemDraw Ultra 8.0

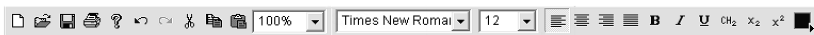
2. Открывается окно программы. Интерфейс и рабочая область программы ChemDraw Ultra 8.0 представлены на рисунках. Важно отметить, что интерфейс программы представлен на английском языке, поэтому для работы понадобится владение элементарными навыками английского языка.

Все представленные на экране элементы пользовательского интерфейса мы разделим следующим образом:

А. Главное меню



Б. Главная панель



На главной панели содержатся средства для редактирования текста, изменения шрифта, размера и цвета шрифта, выравнивания текста. Также здесь расположены кнопки для создания новой страницы, открытия документов ChemDraw, сохранения, печати и изменения масштаба.

Обзор элементов главной панели

Times New Roman 12 **B** *I* U — Элементы управления текстом.

(Formula) — Запись в режиме «формулы» (автоматическая подстановка регистра под цифры (буквы)).

(Subscript, Superscript) — Подстрочный и надстрочный текст.

(Color) — Установка цвета (шрифта, структуры).

(Create New Document) — Создать новый документ.

(Open) — Открыть документ.

(Save) — Сохранить документ.

(Print) — Печать документа.

(Help) — Помощь.

(Undo) — Шаг назад.

(Redo) — Шаг вперёд.

(Cut) — Вырезать.

(Copy) — Копировать.

(Paste) — Вставить.

(Magnify) — Масштаб документа.

(Magnify) — Увеличить масштаб.

(Reduce) — Уменьшить масштаб.

(Clean Up Structure) — Проверка соответствия молекул обычным длинам связей и углам.

(Check Structure) — Проверка выделенной молекулярной структуры на наличие ошибок.


В. Контрольная панель





С помощью контрольной панели осуществляется процесс рисования большинства молекулярных структур.


Обзор элементов контрольной панели


Контрольная панель содержит в себе элементы для создания и редактирования структурных формул.


А. Кнопки  (selection) осуществляют выделение нарисованных молекул или их фрагментов с помощью лассо (lasso) или прямоугольника (marquee).

В. Кнопка  (eraser) удаляет атомы/связи.


С. Кнопки  (bonds) предназначены для добавления связей (названия приведены не по химическому типу, а по виду отображения).


Д. Кнопка  (text) предназначена для ввода текста. Параметры шрифта и индексация настраиваются с помощью главной панели.


Е. Кнопка  (pen) включает режим рисования векторной графики. Сглаженной ломаной линии.


Ф. Добавление всевозможных стрелок производится кнопкой  (arrow).

Г. Кнопка  (orbital) позволяет нарисовать различные электронные орбитали.


Н. Кнопка  (drawing elements) добавляет различные элементы рисования: скобки, плоские фигуры, линии и др.

И. Кнопка  (chemical symbols) позволяет нарисовать особые химические символы (заряды ионов, значки радикалов и прочее)


Ж. Кнопка  (atom-to-atom mapping) отображает соответствие реакционных центров молекул. Поддерживаются только одностадийные реакции.

К. Кнопка  (templates) вызывает конкретное меню заготовок: аминокислот, ароматический циклов, бициклов, конформеров и т. д. Все они могут быть вставлены в вашу работу для экономии времени.

Л. Кнопка  (acyclic chain) создает цепь с указанным числом звеньев.

М. Серия кнопок  (rings) позволяет быстро добавить в вашу работу различные кольца циклоалканов и ароматические кольца.

2. Работа в программе ChemDraw

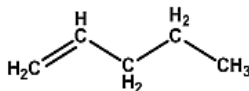
Для изображения необходимой молекулы, например структуры пентена-1, нужно нажать кнопку одинарной связи  и нарисовать «скелет» молекулы. «Скелет» по умолчанию будет содержать атомы углерода в узлах и одинарные связи между ними. На этом этапе молекула пентена будет выглядеть так:



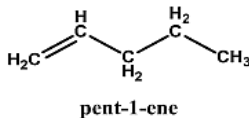
Далее, для изображения двойной связи, нужно щёлкнуть левой кнопкой мыши на изменяемую одинарную связь, и она станет двойной. Молекула пентена будет выглядеть так:



Для отображения атомов в молекуле используется инструмент создания текста **A**. Щёлкаем на узле между связями и вводим обозначение нужного атома. В результате получаем структурную формулу нужной молекулы. Молекула пентена будет выглядеть таким образом:



Можно дать название молекуле, зайдя во вкладку **Structure** главного меню, далее выбираем **Convert Structure to Name**. При этом будет отображаться название молекулы.



Программа позволяет выполнять обратную операцию, по названию молекулы изображать её структурную формулу. Для этого нужно в главном меню выбрать **Structure** → **Convert Name to Structure**.

Для того чтобы в требуемой схеме указать буквы греческого алфавита (α , β , γ и т. д.), единицы измерения длины связей Å, температурные условия протекания реакции в градусах и т. п., можно воспользоваться панелью **Character Map**, которая выводится из вкладки главного меню **View**.

Практическая работа 2

ChemDraw. Запись схемы реакции с указанием реакционных центров

Указание реакционных центров позволяет прояснить в необходимых случаях механизм химической реакции. При хранении схем химических реакций в базе данных с использованием программы ChemFinder может быть произведен поиск реакции по типу реакционного центра. Рассмотрим процедуру создания карты реакций на примере реакции гидрохлорирования 2-метилбутена-2. Эта реакция может протекать как по правилу Марковникова (A), так и против (B).

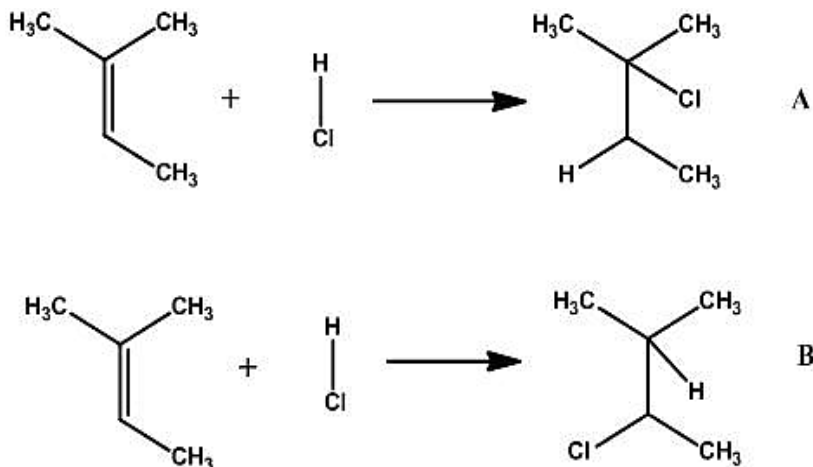



Рис. 1. Гидрохлорирование 2-метилбутена-2:
присоединение атома водорода в соответствии (A)
и противоположно (B) правилу Марковникова

Создадим карты первой и второй реакции. Нарисуйте схемы обеих реакций. Для указания реакционных центров в первой реакции нажмите кнопку  и проведите стрелку от атома хлора ко второму атому углерода, при этом автоматически около атомов и связей будут созданы символы реакционных центров. Затем проведите стрелку от атома водорода к третьему атому углерода. Во второй реакции нужно провести обратные действия, стрелку

необходимо провести от атома хлора к третьему атому углерода. Символ Rxn обозначает реакционный центр. Лишние реакционные центры удалите. Оставьте символ Rxn только у двойной связи и у связи H-Cl.

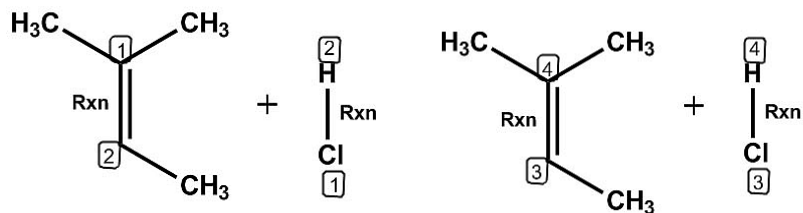



Рис. 2 Указание реакционных центров на схеме реакции

Таким образом, создана карта реакции. Теперь при включенной кнопке  указать мышью на один из атомов реакционного центра первой молекулы, на второй молекуле автоматически выделится другой атом, участвующий в реакции. В дальнейшем помеченные таким образом реакции могут быть сохранены в базе данных.

В целях закрепления навыков пользования программой дальше практическое занятие продолжается в виде самостоятельной работы студентов. Преподаватель каждому студенту выдает схемы реакций, которые необходимо перерисовать в химическом редакторе ChemDraw.

Практическая работа 3

Знакомство с интерфейсом программы HyperChem

Методы квантовой химии и молекулярной динамики получили широкое распространение в численном моделировании электронной и атомной структур сложных систем молекулярных, кристаллических и переходных (нано-) размеров. Это связано с технологическим развитием соответствующего математического обеспечения. Сейчас в мире функционирует достаточно много современных вычислительных комплексов, реализующих методы квантовой химии и молекулярной динамики, однако для широкого круга пользователей наиболее доступно использование этих методов обеспечивается известной квантово-химической и молекулярно-динамической программой HyperChem.

Программный комплекс HyperChem (<http://www.hyper.com/>) довольно популярен среди начинающих химиков-исследователей, в основном благодаря интуитивно понятному и дружелюбному графическому интерфейсу. Он совмещает в себе как функции визуализатора 3D-структуры соединений, так и возможности выполнения квантово-химических расчетов.

Наряду с молекулярной динамикой и полуэмпирическими методами реализован учет электронной корреляции методами теории возмущений второго порядка и функционала плотности.

К несомненным достоинствам данной программы можно отнести обширный каталог молекулярных фрагментов, облегчающих задание исходной геометрии, а также возможность ее контроля по мере выполнения расчета (все изменения в ходе оптимизации незамедлительно отражаются на экране).

Однако ряд недостатков не позволяет рекомендовать данную программу в качестве основного инструмента исследователя. А именно:

1. Неэффективное использование ресурсов компьютера, в том числе организация процедуры оптимизации геометрии, приводящая к значительным временным потерям.
2. Ограниченный выбор базисных наборов и методов учета электронной корреляции.

3. Учет симметрии возможен только при задании исходной геометрии в виде Z-матрицы, что значительно снижает ценность интерактивного построения молекулярной структуры.

Основной интерес HyperChem может представлять для биохимиков, т. к. особенности реализации программы (легкость построения самых сложных молекул и кластеров, использование методов молекулярной механики и т. д.) позволяют в наглядной форме исследовать свойства биомолекул и их систем.

1. Запуск программы: **Пуск** → **Все программы** → **HyperChem Release 8.0.** → **HyperChem Professional.**

Откроется окно программы HyperChem, которое выглядит следующим образом. Интерфейс программы HyperChem, как и в программе ChemOffice, на английском языке:

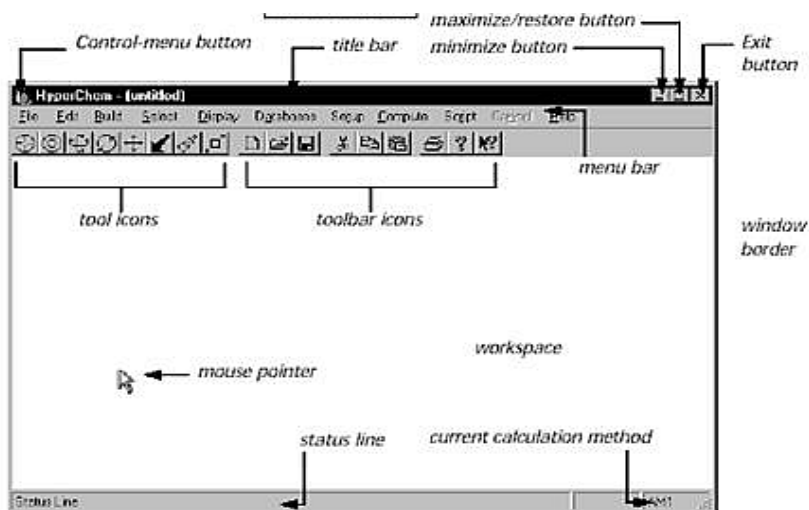


Рис. 3. Интерфейс программы Hyperchem

Title bar — показывает название файла.

Menu bar — содержит названия различных меню HyperChem: File (Файл), Edit (Редактирование), Build (Построение объектов), Select (Выделение), Display (Отображение), Databases (Базы данных), Setup (Установки), Compute (Расчет), Script (Сценарий), Cancel (Отмена) и Help (Подсказка).

Toolbar — панель инструментов

Левая сторона панели содержит изображения кнопок, которые используются, чтобы выводить, выбирать, показывать и перемещать атомы и молекулы. В правой — изображение кнопок инструментов, чтения и записи файлов, копирования и вставки структур и использования диалоговой помощи.

Workspace — рабочее пространство, где отображается текущая молекулярная система.

Status line — строка состояния, показывает информацию типа числа атомов в молекуле, статус вычисления или значение градиента или энергии. При выборе любого пункта меню в строке состояния появляется краткое описание пункта.

Help — помощь, доступ к диалоговому окну справки.

Minimize/Restore — кнопка меню контроля, содержит команды для изменения размера, перемещения, увеличения и закрытия окна.

Maximize — увеличить — кнопка разворачивает окно до максимального размера.

Работа в HyperChem осуществляется главным образом с использованием компьютерной мыши. Термины, описывающие использование мыши в HyperChem:

L-щелчок — нажать и отпустить левую кнопку мыши.

R-щелчок — нажать и отпустить правую кнопку мыши.

Обычно R-щелчок имеет противоположный результат, чем у L-щелчка.



Двойной щелчок — быстро нажать и отпустить левую кнопку дважды.

L-перемещение/R-перемещение — удерживают нажатой левую или правую кнопку мыши, двигают курсор к новой позиции в рабочем пространстве. Затем кнопку мыши отпускают.

LR-перемещение (RL-перемещение) — нажимают и удерживают нажатой левую кнопку мыши, затем нажимают правую кнопку мыши и перемещает курсор в новую позицию в рабочем пространстве. Затем кнопки мыши отпускают.

Курсор мыши изменяет свою форму в зависимости от того, где он находится в окне и на какой форме был задействован.

Проверьте, как изменяется форма курсора в HyperChem:

1. Установите курсор на инструмент **Draw** — рисование, сделайте L-щелчок.
2. Переместите курсор в рабочее пространство. Курсор изменяет форму .
3. Установите курсор на инструмент **Selection** — выбор, сделайте L-щелчок.
4. Переместите курсор в рабочее пространство. Он изменяет форму .
5. Переместите курсор на меню **Select** — на панели меню. Курсор обратно превращается в стрелку.

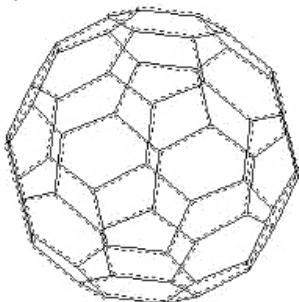
Способы вывода структур в программе HyperChem:

- используя инструменты рисования, создайте двумерный эскиз молекулы, затем преобразуйте его, используя опцию Model Builder, в трехмерное (3-D) изображение;
- последовательно выберите остатки аминокислот и нуклеотидов из библиотек, чтобы построить структуру белков и нуклеиновых кислот;
- откройте сохраненные файлы в формате (HIN) или (ENT).

В следующем упражнении мы откроем уже готовый HIN-файл из базы данных программы.

1. Переместить указатель на панель меню File. Сделайте L-щелчок на File, и тогда откроется меню File. В списке файлов и папок перейдите в директорию Samples/Aromatic и сделайте L-щелчок на C60.hin. → Сделайте L-щелчок на Open.

Появляется молекула:



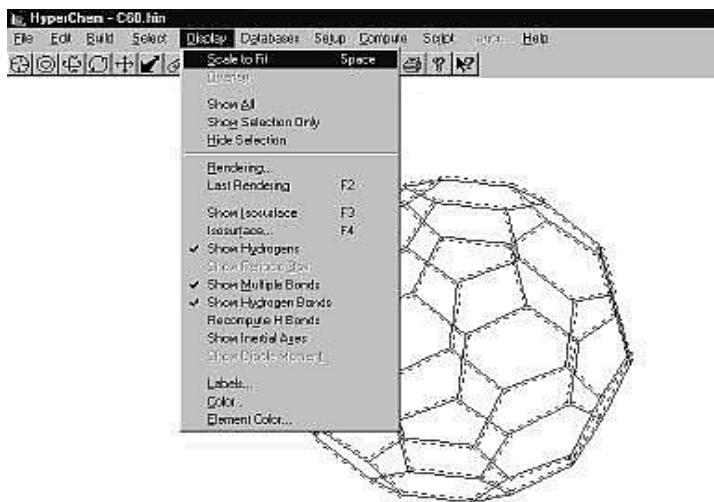


Рис. 4. Процедура появления модели молекулы в поле программы

Использование меню Display

Вы можете выбрать параметры настройки экрана, используя опции в меню **Display**.

Использование обозначений

1. Сделайте L-щелчок на **Labels**. Появляется диалоговое окно обозначений.

2. Выберите тип обозначения атома **Symbol** и нажмите **OK**.

Окно закрывается, и на атомах молекулы будут отображены их символы.

3. Выберите **Labels** в меню **Display**.

Выберите тип обозначений **None** для атомов и для остаточных типов (residues).

4. Сделайте L-щелчок на **OK**.

Окно диалога закроется, и отображение обозначений будет снято.

Использование различного представления молекул

Вы можете использовать различные способы отображения молекул.

1. Выберите **Rendering** в меню **Display**.

Открывается диалоговое окно **Rendering**.

2. Выберите в списке **Balls** и щелкните сверху вкладку **Balls**, появится окно настройки.

3. Во вкладке **Rendering Method** выберите **Sticks** и установите флажок на **Add Dots**. Затем щелкните **OK** для закрытия окна.

Появится молекула с таким видом. Такое представление хорошо демонстрирует форму молекулы.

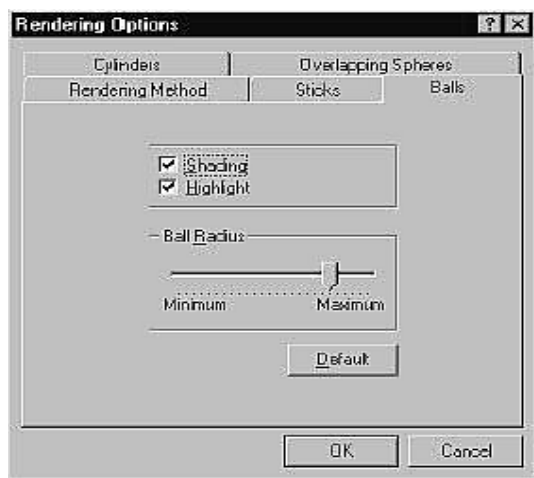
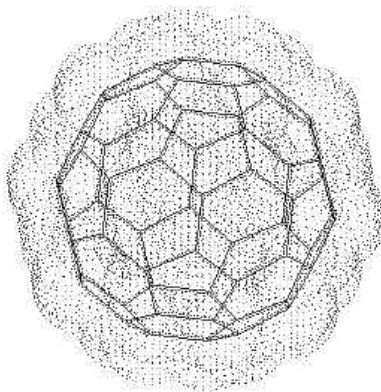


Рис. 5. Режимы настройки визуализации молекул

Выход из программы HyperChem:

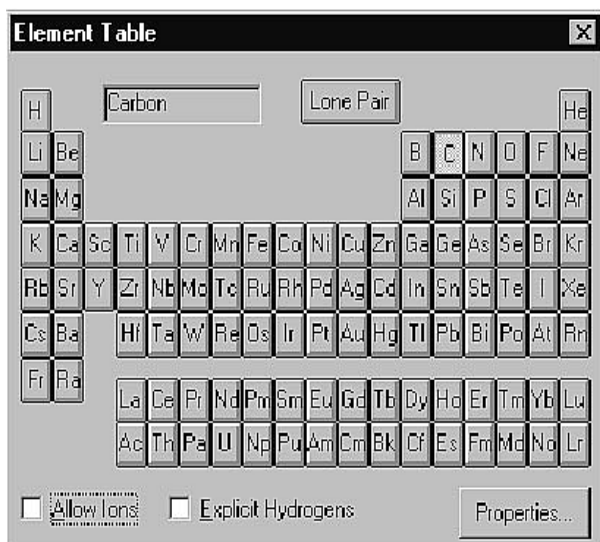
Выберите **Exit** в меню **File**.

Практическая работа 4

HyperChem. Построение и редактирование молекул

Рисование отдельных атомов и связей

1. Откройте в меню **Build** пункт **Default element**. В нем содержится диалоговое меню **Element Table** — периодическая таблица элементов Д. И. Менделеева.



2. Для выбора элемента курсор мыши наведите на желаемый элемент и щелкните левой клавишей.

3. Если нажать на кнопку **Properties**, откроется окно, содержащее информацию о физических свойствах выбранного элемента.

4. Можно также отметить **Allow Arbitrary Valence** (Разрешить произвольные валентности) или **Explicit hydrogens** (Исключить водороды).

5. После выбора элемента закройте **Element Table**.

6. Переместите курсор в рабочую область. При этом он приобретает форму прицела.

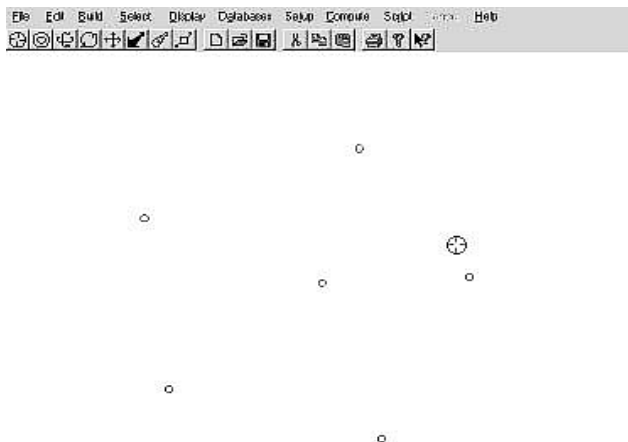


Рис. 6. Диалоговое окно *Element Table*

7. Разместите в поле построения выбранный атом, нажав однократно на левую кнопку мыши. Так можно разместить на любом расстоянии друг от друга неограниченное число атомов одного элемента.

8. Для смены элемента вновь необходимо открыть **Default Element** и щелкнуть по нему левой кнопкой мыши.

9. Для соединения двух атомов между собой «прицел» мыши (**Draw**) наведите на атом и, не отпуская левой клавиши (L-протяжка), проведите линию до другого атома. Таким образом все размещенные в пространстве атомы можно соединить в одну молекулу посредством химических связей.

10. Существует другой способ построения молекулы. После того как вы разместили один атом в поле построения, не отпуская левой клавиши (L-протяжка), проведите от него линию до места, где должен находиться второй атом, и, не отпуская кнопки мыши, однократно щелкните. Это позиция второго атома.

11. При построении молекул необходимо учитывать, что не все они имеют плоскую структуру, поэтому для размещения отдельных атомов в пространстве под определенным углом относительно друг друга молекулу можно разворачивать, выбрав инструмент **Rotate out of plane**.

12. Чтобы химическую связь сделать кратной (двойной, тройной, полуторной), прицел режима рисования необходимо

разместить рядом с линией, изображающей одинарную связь и однократно (двукратно) нажать на левую клавишу мыши.

13. Для удаления связей или атомов пользуются правой клавишей мыши (R-щелчок).

Создание ароматического кольца

Рисуем эскиз шестичленного кольца — кольцо циклогексана со всеми одинарными связями. Для постройки необходимой структуры вы должны превратить его в бензольное ядро, то есть указать, что кольцо ароматическое.

Для этого нужно сделать двойной щелчок на любой связи кольца. Пунктирные линии указывают, что кольцо ароматическое.

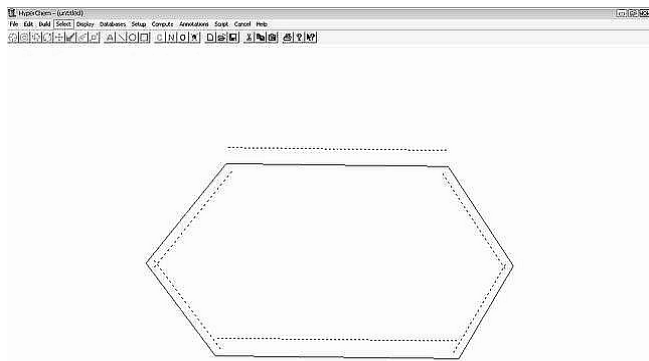



Рис. 7. Создание бензольного кольца

Выделение атомов, редактирование молекул

Удалить или копировать сразу несколько атомов или всю молекулу можно после их выделения. Для этой цели служит кнопка Select .

1. Вначале необходимо выбрать параметры выделения в меню Select. Можно выделять как отдельные атомы, остатки (residues), так и целые молекулы, по отдельности или вместе.

2. После того как вы настроили параметры выделения (например, O атом), нужно навести курсор на выделяемый объект в рабочем поле и сделать L-щелчок кнопкой мыши.

3. Таким же образом можно выделить связь между двумя атомами. В этом случае в параметрах выделения должен быть обязательно отмечен **Atoms**.

Выделенные фрагменты можно отдельно перемещать или вращать на рабочем поле, выбрав соответствующие инструменты и «схватив» их правой кнопкой мыши (только для этого необходимо в меню **File/Preferences** на вкладке **Tool** отменить **Whole molecular translation**).

Для отмены выделения поместите курсор в пустой области экрана и щелкните левой кнопкой мыши. Чтобы отменить выделение отдельного атома, фрагмента или связи, курсор наводят на выделенный объект и однократно щелкают правой клавишей мыши.

Выбор группы атомов

При выборе группы атомов они заключаются в прямоугольник.

1. В меню **Select** *не должно* быть помечено **Select Sphere**.
2. Выберите точку в пустой части рабочей области, проведите от нее линию, одновременно удерживая левую и правую клавиши мыши (LR - протяжка) к выделяемым атомам. При этом будет рисоваться прямоугольник, отображающий границу области выбора.
3. Отпустите кнопки мыши, и все атомы области выбора окажутся выделенными.

В этом же окне можно выделить вторую группу атомов. Для этого в меню **Select** необходимо отметить **Multiple Selections**, после чего таким же образом в прямоугольник заключить другую группу атомов. При этом новые выделенные атомы добавятся к предыдущим.

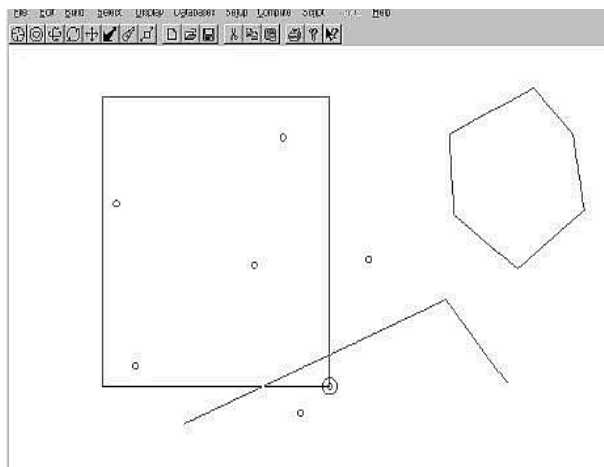



Рис. 8. Выделение атомов

Удаление атомов

Для удаления одного атома или связи:

1. Произведите однократный щелчок на инструмент  (**Draw**) панели инструментов.
2. Наведите курсор на удаляемый объект и произведите R-щелчок. Атом или связь исчезнут.

Для удаления нескольких атомов или связей:

Посредством LR-протяжки заключите в пространство внутри прямоугольника атомы и связи, которые подлежат удалению.

В меню **Edit** (Редактирование) выберите **Clear** (Очистить). Появится окно предупреждения, где будет задан вопрос: «Do you really want to delete the selected atoms?» (Хотите ли вы удалить выбранные атомы?). Нужно нажать «**Yes**».

Копирование атома в буфер обмена

1. В меню **Select** отметьте **Atoms**.
2. Щелчком левой клавиши в рабочем поле выделить атом или связь.
3. В меню **Edit** (Редактирование) выбрать **Copy** (Копирование). Копия атома или связи сохраняется в буфере.
4. Для вставки объектов из буфера в рабочую область можно выбрать в меню редактирования команду **Past** (Вставить).

Очистка рабочей области HyperChem

Выберите в меню **File** (Файл) пункт **New** (Новый). Появляется всплывающее окно, в котором содержится вопрос: «Save current changes?» (Хотите ли вы сохранить текущие изменения в данном файле?).

Нужно выбрать «**No**». HyperChem очищает рабочую область.

Практическая работа 5

Создание небольших молекул в 2D и 3D

Теперь, когда вы научились строить атомы и связи между ними, можно приступить к построению молекулы. Хотя HyperChem позволяет вам делать молекулы любого размера, по практическим соображениям мы рекомендуем ограничиться построением небольших и средних молекул.

В этом упражнении вы будете строить молекулу 1-гидрокси-3-фенил-2 пропена.

1. Откройте в меню **Build** в **Default elements** периодическую таблицу элементов.

2. Отметьте **Allow ions** (Допустимы ионы) и **Explicit hydrogens** (Исключить водороды). Если **Explicit hydrogens** не выключить, то они в процессе рисования не будут автоматически добавляться к углеродному остову.

3. Выберите углерод (C) и закройте диалоговое окно. Углерод устанавливается как встроенный элемент для построения.

4. Теперь нарисуйте следующую структуру:

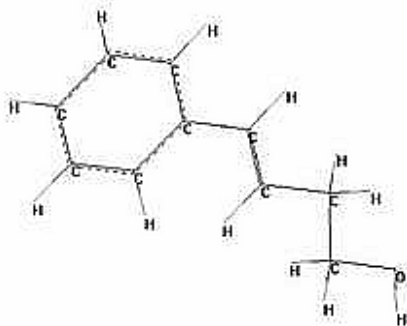


Рис. 9. Построение молекулы 1-гидрокси-3-фенил-2 пропена

У вас при построении могла получиться неверная геометрия, но прежде чем модифицировать эту структуру, сохраните работу. Этот путь позволит вам не рисовать все заново, а лишь вносить необходимые исправления в первоначальный вариант построенной молекулы.

Чтобы сохранить вашу работу:

1. Выберите в файловом меню **Save ...** (Сохранить).
2. Появляется диалоговое окно сохранения файла. Убедитесь, что файл будет сохранен в нужную папку. В **File name** введите желаемое имя файла (лучше, чтобы оно наиболее полно отражало содержание файла и параметры расчета).
3. Убедитесь, что **Save as type** (Тип файла) это **HIN**.
4. L-щелчком выберите **OK**.
5. Диалоговое окно закрывается, и в верхнем левом углу экрана над панелью инструментов появляется название файла.

Теперь вы можете модифицировать структуру, и все изменения будут сохранены в этом файле (для сохранения можно выбрать **Save** в меню **File** или использовать соответствующий значок на панели инструментов). Вы всегда сможете вернуться к последнему сохраненному варианту. Добавьте, где это необходимо, двойные связи L-щелчком. Полуторные связи ароматического кольца обозначаются пунктирной линией. Их можно нарисовать при помощи двойного L-щелчка вблизи одной из внутренних сторон кольца.

Маркировка атомов

1. В меню **Display** нужно выбрать **Labels** (Этикетки).
В появившемся блоке опции **Атом** автоматически отмечено **None**. Можно выбрать **Symbol**, **Name**, **Number** и пр., отметив нужное L-щелчком, и нажать на **OK**.
3. Блок закрывается и все атомы помечаются.



Рис. 10. Выбор маркировки атомов в диалоговом окне *Labels*

Редактирование отдельных атомов

Вся структура в рабочем окне построена из атомов углерода, но, чтобы структура была верной, необходимо заменить один из углеродов на атом кислорода.

Для этого:

1. Откройте таблицу элементов и одним L-щелчком выберите кислород и закройте ящик. Кислород устанавливается как встроенный элемент.

2. Наведите курсор на атом углерода в конце алифатической цепи и щелкните по нему однократно левой кнопкой мыши. Углерод С (атом голубого цвета) заменится на кислород О (атом красного цвета). Теперь основная углеродная цепь выстроена.

3. Для того чтобы построенная схема приобрела правильную геометрию, сделайте L-щелчок на инструмент **Selection**. Схема 2D (двумерная) преобразуется в трехмерную структуру 3D.

4. Если в процессе преобразования геометрии молекула была повернута или смещена на периферию экрана, то ее можно вернуть в первоначальное положение, используя соответствующие кнопки панели инструментов (**Rotate out-of plane**, **Translate**).

5. Для того чтобы автоматически добавить необходимое количество атомов водорода, необходимо в меню **Build** выбрать пункт **Add Hydrogens** (Добавить водороды).

6. Если водороды не отображаются, то в меню **Display** отметьте **Show Hydrogens** (Показать водороды) и повторите команду **Add Hydrogens**.

7. Построенную таким образом структуру сохраните.

Практическая работа 6

HyperChem. Формирование полипептида

Ранее вы учились строить отдельные молекулы и отображать их, читая координаты из файла HIN. В этом разделе изложены принципы построения полипептидных цепей посредством последовательного выбора остатков аминокислот из библиотеки HyperChem.

Чтобы открыть диалоговое меню библиотеки аминокислот, выберите меню **Databases** (База Данных) пункт **Amino Acids** (Аминокислоты).

Это диалоговое меню является устойчивым и остается открытым все время, пока вы строите полипептид.

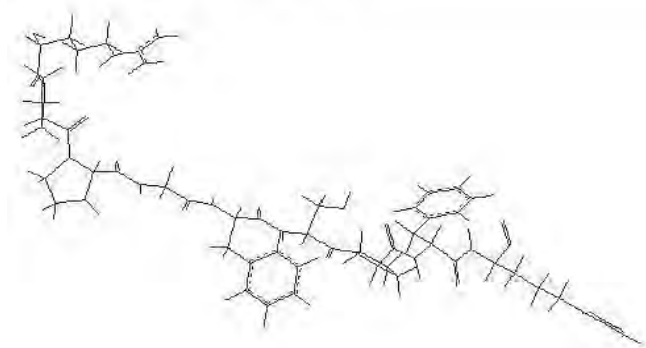
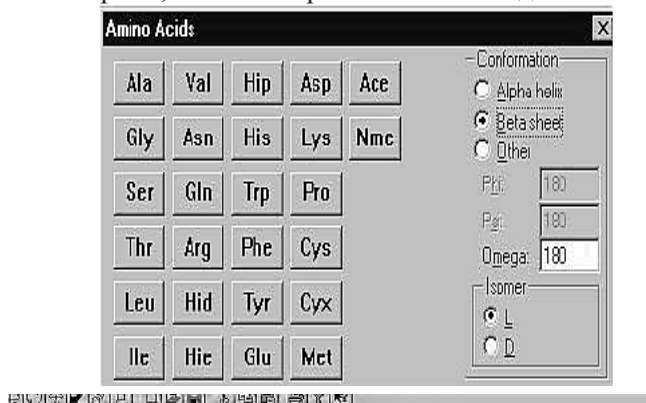


Рис. 11. Построение полипептидной цепи

Последовательно выбирая остатки, вы строите вторичную структуру полипептида. Но для этого нужно в диалоговом окне отметить, что тип этой структуры: альфа-спираль (**Alpha helix**), бета-лист (складчатость) (**Beta sheet**) или другие варианты.

Автоматически устанавливаются как ϕ , так и угол ψ . Угол омега (**Omega**) можно изменить, но обычно это 180° для транс-пептидной связи. Начинайте построение с N-конца полипептидной цепи.

Чтобы построить цепь, L-щелчком последовательно выбирайте аминокислоты, начиная с N-концевого остатка. Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg. HyperChem строит цепь, располагая аминокислоты под соответствующими углами относительно друг друга.

Создание цвиттериона

В построенной вами полипептидной цепи N-конец содержит HN- , а C-конец $-\text{CO}$ группу. Создание цвиттериона модифицирует N- и C-концевые остатки аминокислот.

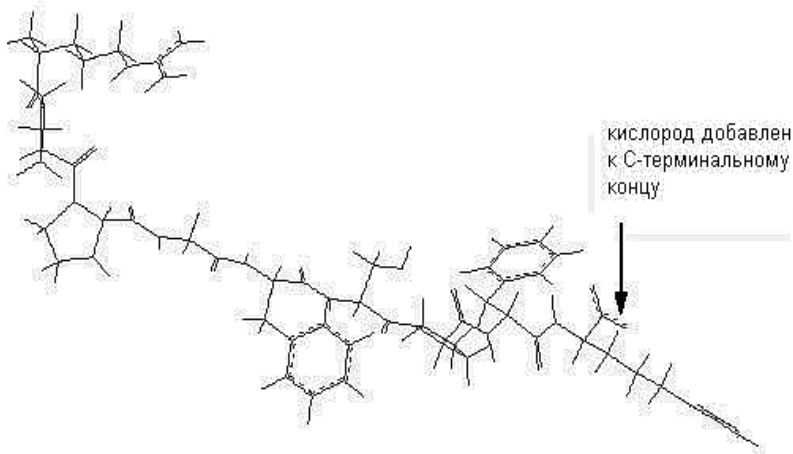


Рис. 12. Формирование CO- группы при углеродном фрагменте молекулы

Чтобы создать цвиттерион, в меню **Databases** выберите пункт **Make zwitterion** (Создать цвиттерион). HyperChem добавит атом кислорода на C-конец полипептида (получится COO-) и два протона к N-концу (до NH_3).

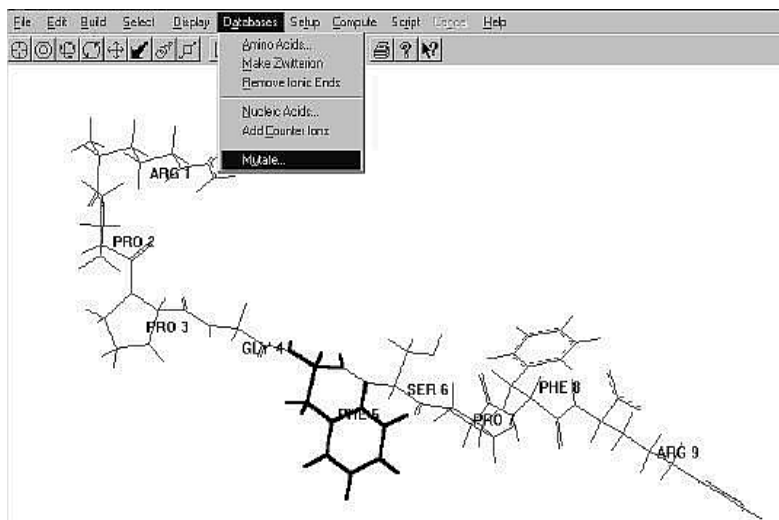


Рис. 13. Создание цвиттериона на основе полипептидной цепи

Мутагенез

Специфический мутагенез играет важную роль в белковой инженерии. Замена конкретной аминокислоты на критическом месте может изменить структуру и свойства белка, а следовательно, и функцию.

Чтобы заменить остаток аминокислоты, сначала выберите аминокислоту, которую нужно заменить. Для этого в меню **Display** в пункте **Labels** отметьте **Name+Seq** как опции для маркирования остатков и нажмите **OK**. Можно также в меню **Select** (Выбор) отметить **Residues** (Остатки).

Сделать L-щелчок на инструменте **Selection**. Сделать R-щелчок в пустой области рабочего пространства, чтобы удостовериться, что ничего не выбрано.

Сделать L-щелчок на **PHE 5**. Происходит выделение остатка (рис. 13).

Выберите **Mutate** в меню **Databases**. Обратите внимание: пункт меню **Mutate** неактивный (серый) в меню **Databases**, пока вы не выберете остаток. В диалоговом окне **Mutate** из списка остатков выбирают **Thr**, затем нажимают **OK**. Выбранный фенилаланин заменен треонином. Сохраните полученную структуру.

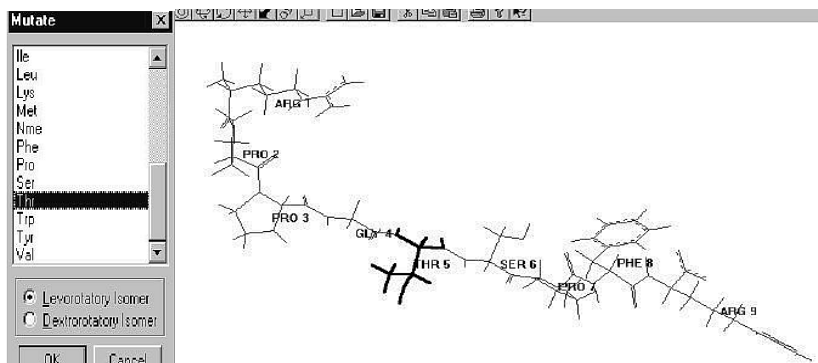


Рис. 14. Процедура мутагенеза

Практическая работа 7

Измерение параметров структур

Данный раздел описывает технику измерения структурных связей. Дается описание способов измерения углов, а также дисплейных характеристик атомов, как, например, заряды и пространственные координаты.

Характеристики атомов

Для того чтобы получить информацию об основных характеристиках атома, его нужно выделить. В строке состояния появляются номер атома, тип и заряд для выбранного силового поля молекулярной механики. Она также показывает x-, y- и z-координаты этого атома.

Пункты меню **Build** позволяют установить необходимый вам **Set Atom Type** (тип атома), **Set Charge** (заряд) и **Constrain Geometry** (ограниченную геометрию), отличные от тех, которые устанавливаются программой по умолчанию.

Измерение длины связи

Если вы выбираете связь, а не атом, информация о ней появляется внизу, в строке состояния. HyperChem имеет библиотеку длин связей между атомами конкретного типа и гибридизации, что устанавливается по умолчанию.

Когда информация о длине связи в библиотеке отсутствует, то HyperChem использует среднее значение ковалентных радиусов двух атомов.

Для измерения расстояния нужно изменить форму курсора на (**Select**) и выделить эту связь. В строке состояния появляется значение длины связи между двумя атомами, выраженное в ангстремах (Å).

При этом в меню **Build** становится активным пункт **Constrain bond length**, который позволяет вам установить желаемую длину связи, отличную от той, которую устанавливает разработчик моделей программы по умолчанию.

Измерение валентных углов связей

Для того чтобы измерить угол между двумя связями, нужно последовательно выделить первый, второй и третий атомы, связи между которыми и образуют угол. При этом второй атом должен находиться в вершине этого угла. Величина угла появится в строке состояния.

В меню **Build** становится активным пункт **Constrain Bond Angle**, что позволяет Вам изменить величину данного угла.

Измерение торсионных углов

Последовательно выделите первый, второй (вершина угла) атомы и третий атом, который расположен вне плоскости молекулы. В строке состояния появится величина торсионного угла между плоскостями, в которых лежат два первых атома, и плоскостью третьего атома.

Пункт **Constrain Bond Torsion** в меню **Build** становится активным, что позволяет вам изменить по желанию эту величину.

Измерение расстояния между двумя несвязанными атомами

Прежде чем вы приступите к измерению, нужно в меню **Select** отметить пункт **Multiple Selections** (Множественные выборы). Это позволяет выделить более одного атома в рабочем окне. Л-щелчком выделите два любых атома, при этом строка состояния показывает расстояние между ними.

Водородные связи

Чтобы подтвердить благоприятные условия для образования водородных связей, HyperChem вычисляет их и выводит на дисплей.

Водородные связи формируются, если расстояние до водородного донора менее чем 3.2\AA и угол ковалентной связи донора и акцептора менее чем 120 градусов.

Чтобы подтвердить условия для водородной связи:

1. В меню **Display** отметьте пункт **Show Hydrogen Bonds** (Показать водородные связи).

2. Там же выберите **Recompute H Bonds** (Вычислить заново водородные связи). HyperChem отображает водородные связи пунктирной линией.

Водородные связи не вычисляются автоматически в каждой конфигурации, поэтому, когда вы изменяете геометрию молекулы, водородные связи приходится вычислять заново.

Практическая работа 8

Создание и редактирование полипептидной цепи

На этом занятии вы научитесь, как выбрать и показать различные подмножества на конформации α -спирали полипептидной цепи $(\text{PHE})_6$.

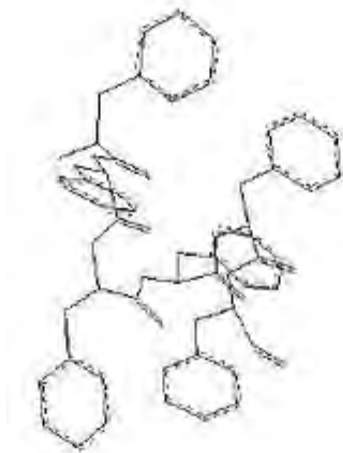


Рис. 15. Создание α -конформации полипептидной цепи $(\text{PHE})_6$

Создание α -спирали

Очистите рабочее пространство или выберите **New** (создание нового документа) в меню **File**.

1. Выберите **Amino Acids** в меню **Databases**. Открывается диалоговое окно **Amino Acids**.

2. Выберите тип конформации **Alpha helix**.

3. Выберите угол **Omega** 180 градусов. Это формирует пептидные связи в *транс*-форме.

4. Сделайте шесть раз L-щелчок на **Phe**. Нажмите **Close**.

Диалоговое окно закрывается, и структура появляется в окне

программы. (Ваша структура может ориентироваться по-другому и, следовательно, будет отличаться от упомянутой структуры.)

5. Если структура появляется с атомами водородами и обозначениями, удалите их с экрана.

Создание меток на концах цепи

Чтобы лучше визуализировать N-терминальный и C-терминальный концы полипептида, вы можете маркировать их.

Маркировка полипептидных концов:

1. В меню **Select** удостоверитесь, что включены опции **Atoms** и **Multiple Selections**.

2. Сделайте L-щелчок на инструменте **Selection**.

3. Сделайте L-щелчок на атоме N-терминального азота, на ле-

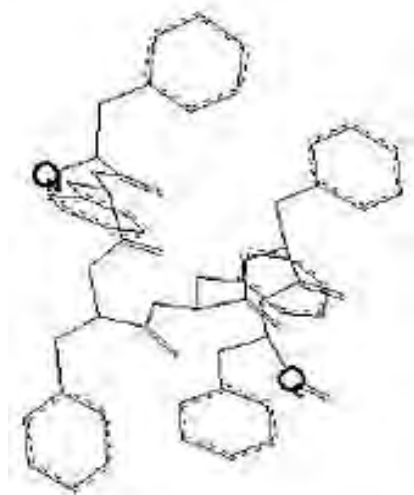


Рис. 17. Установка меток для атомов азота и углерода на концах цепи

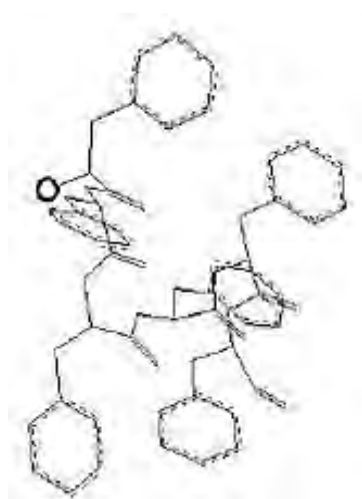


Рис. 16. Выбор атома азота на конце полипептидной цепи

вой стороне полипептида, чтобы его выбрать.

4. Сделайте L-щелчок на C-терминальном атоме углерода на правой стороне части полипептида, чтобы его выбрать.

5. В меню **Display** выберите **Labels**, тип обозначения атома **Symbol**, затем нажмите **OK**.

N-концевой азот и C-концевой атом углерода должны быть помечены так:

Выбор основы цепи

Это помогает при исследовании α -спирали полипептидной цепи и позволяет визуализировать ее основу.

Первый шаг — выбрать основу цепи. Вы можете делать это двумя путями:

- выбирая самое короткое расстояние между двумя концами,
- используя **Select Backbone** в меню **Select**.

Как выбрать самое короткое расстояние между концами:

1. Выключите **Show Hydrogens** на меню **Display**.
2. Выберите инструмент **Selection**.

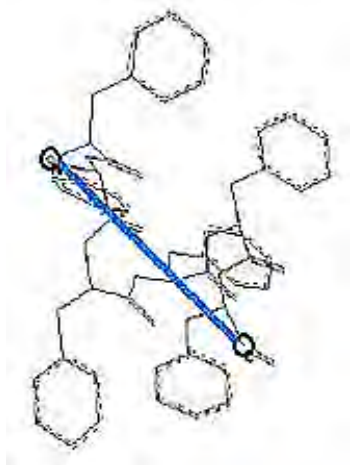


Рис. 18. Выбор основы полипептидной цепи

3. Сделайте L-перемещение от карбонильного С-терминального атома углерода к N-терминальному атому азота.

С помощью этой процедуры происходит выделение основы полипептидной цепи.

*Использование команды **Select Backbone**:*

1. Сначала нужно сделать L-щелчок на инструменте **Selection** и R-щелчок на пустой области рабочего пространства. Это отменяет предыдущий выбор.

2. Выбрать **Select Backbone** в меню **Select**.

Окраска основы полипептидной цепи

1. Выберите **Color** в меню **Display**. Появится диалоговое окно **Color Selection**.

2. Выберите **Yellow** (Желтый цвет), затем нажмите **OK**.

3. Сделайте R-щелчок на пустой области.

Программа отображает основу желтым цветом.

Отображение только основы полипептидной цепи

1. Выберите **Show Selection Only** в меню **Display**. Только основа цепи и обозначения будут видны.

2. Выберите **Labels** в меню **Display**. Для обозначения типа остатков (resides) выберите **None**, затем нажмите **OK**. Только основа и терминальные окончания будут отображены в рабочем окне.

Выделение подмножества

Иногда бывает полезным выбрать или отобразить только часть молекулярной системы, в настоящее время не выбранной.

Можно это сделать, используя опцию **Complement Selection** в меню **Select**.

1. Выберите **Complement Selection** в меню **Select**.

Происходит выделение все части полипептида, кроме основы.

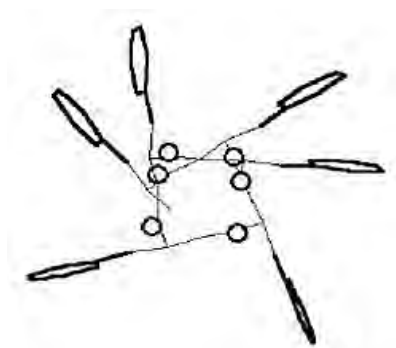


Рис. 19. Выделение всех частей полипептида, кроме основы

2. В меню **Display** выберите **Show Selection** и сделайте R-щелчок в пустой области рабочего пространства. Отображаются все части полипептида кроме основы.

Выбор прямоугольником

1. Выберите **Show Hydrogens** и затем щелкните на **Show All** на меню **Display**.

2. Удостоверьтесь, что **Select Sphere** не отмечено в меню **Select**.

3. Сделайте L-щелчок на инструменте **Selection**, чтобы войти в режим выбора.

4. Начните LR-перемещение в верхнем левом углу рабочего пространства и перемещайтесь к правому углу основания подобно этому:

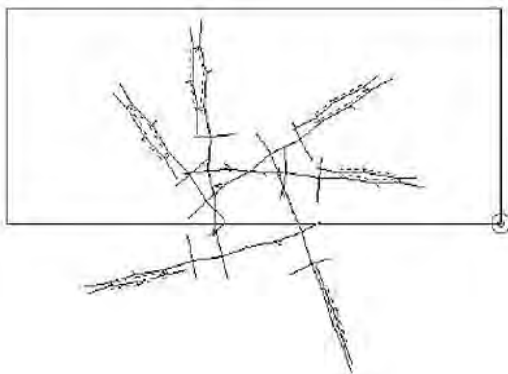


Рис. 20. Использование прямоугольного выделения

5. Отпустите кнопки мыши.

Все атомы, которые Вы видите в области прямоугольника, выделены.

Выбор сферой

1. Сделайте R-щелчок в пустой области рабочего пространства. Это отменяет все выборы в рабочем пространстве.

2. Выберите **Select Sphere** в меню **Select**.

3. Поместите курсор на N-терминальный атом азота.

4. Сделайте LR-перемещение в сторону от атома азота.

Линия состояния (внизу экрана) показывает радиус сферы выбора.

5. Продолжите перемещение, пока не создадите радиус приблизительно 5.0 Ангстрем.

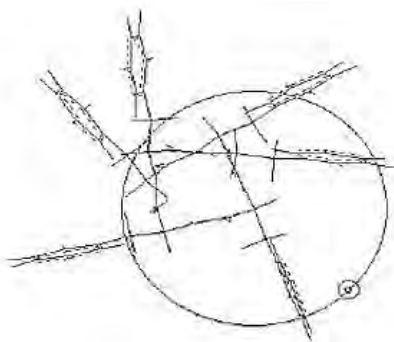


Рис. 21. Использование сферического выделения

6. Отпустите кнопки мыши. Программа выбирает все атомы в пределах расстояния около 5.0 \AA от N-терминального конца молекулы.

Наименование выбора

Часто полезно назвать выбор так, чтобы вы могли легко находить его позже. В этом упражнении вы назначаете название ко всем атомам, включенным в текущий сферический выбор.

Назвать выбор:

1. В меню **Select** выберите **Name Selection**.
2. Удостоверьтесь, что выбрано **Other** и напишите в пустой ячейке **n_sub**.
3. Нажмите **OK**.

Программа сохраняет все выдвинутые на первый план атомы в выборе, названном **n_sub**.

4. Сделайте R-щелчок в пустой области рабочего пространства. Это действие отменяет выбор.

5. Выберите **Select** в меню **Select**.

6. Выберите **By Name**.

7. Выберите **n_sub** от списка **Names (Named selection)** и затем нажмите **OK**.

Выбор сделан снова.

Выбор кольца

1. Сделайте R-щелчок в пустой области рабочего пространства. Все темы в рабочем пространстве отменяются.

2. Сделайте двойной щелчок на любой связи в фенильном кольце. Кольцо выбрано:

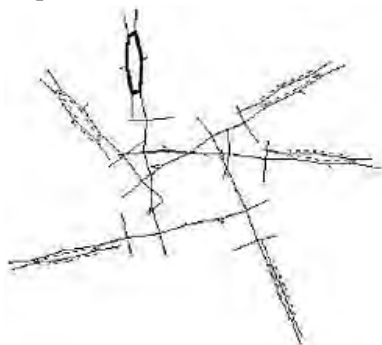


Рис. 22. Выбор фенильного кольца

3. Сделайте R-щелчок в пустой области, чтобы отменить выбор кольца.

4. Пробовать выбрать другие кольца в полипептиде.

Выбор одной из сторон цепи

1. Установить курсор на связи, которая не является частью кольца.

2. Сделать двойной щелчок на конце связи, самой близкой к кольцу. Сторона цепи выбрана.

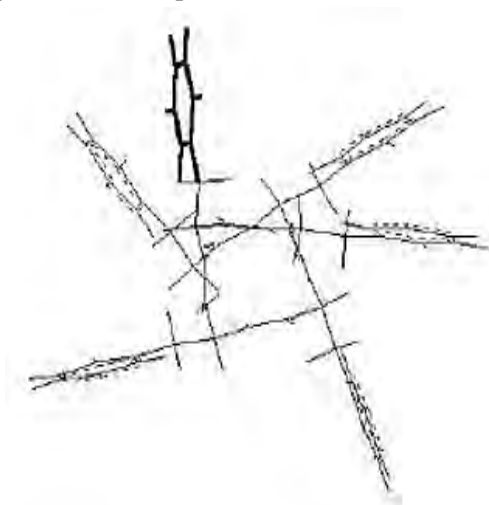


Рис. 23. Выбор фрагмента цепи.

3. Чтобы закончить, выберите **Exit** в меню **File**.

Практическая работа 9

Минимизация энергии системы

Получаемые на занятии навыки:

- выполнение оптимизации геометрии молекулярной механикой;
- выполнение одноточечных вычислений;
- использование торсионных связей;
- измерение и сравнение структурных свойств системы;
- использование отражения через определенную плоскость

для **Model Builder**;

- сохранение результатов работы.

Теперь мы начинаем использовать инструменты анализа HYPERCHEM, которые помогут вам понять поведение молекул и их взаимодействие.

Вы минимизируете энергию циклогексана, используя силовое поле **AMBER**. Прежде чем вы начнете выполнять задание, важно понять некоторые из основных концепций минимизации энергии.

Минимизация энергии изменяет геометрию молекул для понижения энергии системы и в результате находит более устойчивую конформацию. Во время минимизации программа ищет молекулярное строение, в котором энергия не изменяется при бесконечно малых изменениях геометрии. Это означает, что производная энергии по всем декартовым координатам, называемая градиентом, равна нулю.

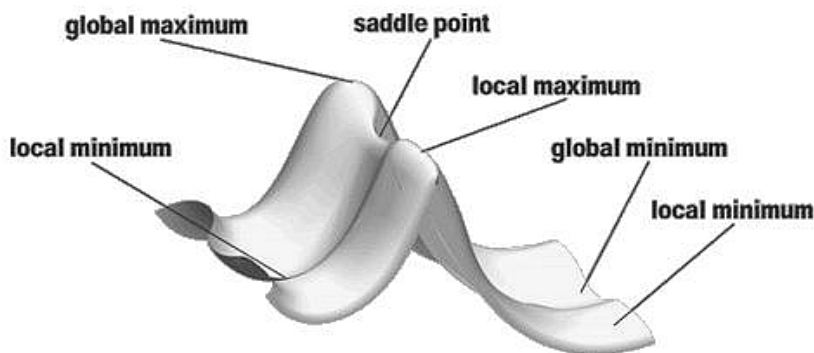


Рис. 24. Поверхность потенциальной энергии

Такая точка известна как **стационарная** точка на поверхности потенциальной энергии. Если незначительные изменения в геометрических параметрах увеличивают энергию молекулы, а конформация относительно устойчива, то она будет называться «**минимум**». Если энергия при незначительных изменениях понижается в одном или нескольких измерениях, но не во всех габаритах, это **седловая** точка.

Молекулярная система может иметь много **минимумов**. Система с самой низкой энергией называется «**глобальный минимум**», а остальные будут называться **локальными минимумами**.

Вычислите три стационарные точки для циклогексана: **кресло**, **ванна** и **двойная ванна**. Для каждой конфигурации выполните оптимизацию молекулярной механикой и сравните энергии, чтобы определить конформацию с глобальной минимальной энергией.

Сохранение в файле регистрации

Строка состояния внизу окна HYPERCHEM показывает результаты вычисления. Вы можете сохранить эти данные и другую информацию, касающуюся вычислений, в файле регистрации. Это позволит в дальнейшем печатать или использовать информацию из файла регистрации в вашей работе.

Ведение файла регистрации

1. Если необходимо, повторно откройте HYPERCHEM.
2. Выберите **Start Log** в меню **File**.

Откроется меню **Open Log**, и в текстовой ячейке появится имя открытого файла — **chem.log**.

Если файл **chem.log** уже существует, вы можете добавлять записи к нему, используя команду **Append**.

3. Л-щелчок на **OK**.

Файл регистрации **chem.log** начинает собирать результаты любых вычислений, которые были выполнены.

Выбор типа силового поля

Прежде чем вы построите из циклогексана конфигурацию **кресло** и выполните оптимизацию с помощью молекулярной механики, вы должны выбрать силовое поле молекулярной механики, включенное в HYPERCHEM.

Силовое поле содержит типы атомов и параметры, которые должны быть назначены для молекулы прежде, чем вы выполните вычисление молекулярной механикой. Для этого упражнения вы будете использовать силовое поле **AMBER**.

Выбор силового поля:

1. Выбрать **Molecular Mechanics** из меню **Setup**.
2. В появившемся диалоговом окне выбрать **AMBER**.
3. L-щелчок на **Options**, чтобы открыть диалоговое окно **Force Field Options**.
4. Установить **Distance Dependent** в пункте **Dielectric**.

Это необходимо сделать, если при вычислении не используются молекулы растворителя (типа воды). Указанная опция — аппроксимация (приближение), необходимая, чтобы учесть диэлектрическую проницаемость, в которой сила кулоновского взаимодействия уменьшается как $1/r^2$ (быстрее, чем $1/r$, как при моделировании участия растворителя). В любом случае кулоновское взаимодействие может масштабироваться дополнительным коэффициентом шкалы, если вы выбираете значение, отличное от 1.0.

5. Установить **Scale factor** на 1.
6. Выбрать коэффициенты масштаба **Electrostatic** и **van der Waals** в 0.5.

Эти параметры определяют масштабирование несвязанных взаимодействий для атомов, которые отделены тремя связями. Параметры **AMBER** были получены с обоими наборами коэффициентов шкал в 0.5, так что обычно вы должны использовать их с силовым полем **AMBER**.

7. Выберите **Cutoffs** как **None**.

Для моделирования больших структур желательно уменьшить шкалу вычисления, игнорируя взаимодействия дальнего порядка (силы дальнего действия). В случае, когда структура будет достаточно маленькая, этот параметр может игнорироваться.

8. Нажать **OK** для закрытия обоих диалоговых окон.
9. Выбрать **Select Parameter Set** в меню **Setup**.
10. Когда появится диалоговое окно, выбрать **amber2**.

Для силового поля **AMBER** доступны несколько различных наборов параметров, и пользователи могут определять собственные наборы параметров.

Создание конформации циклогексана в форме кресла

Построение конформации кресла:

1. Установить **Default Element** как углерод и выбрать область рисования

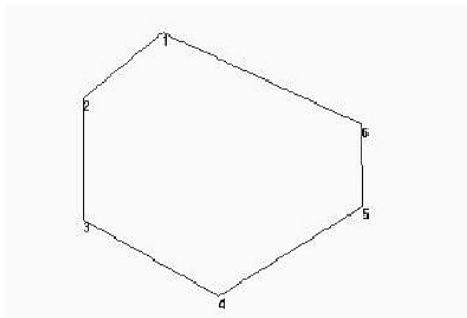


Рис. 25. Построение молекулы циклогексана

2. Установить выбранный уровень на **Atoms**.
3. Выбрать **Labels** в меню **Display** и пометить номерами атомы.
4. Убедиться, что в меню **Build** выключено **Explicit Hydrogens**.
5. Вывести 2-D структуру, как показано на рисунке.
6. Выбрать **Add H & Model Build** в меню **Build**.
7. Выключить **Show Hydrogens** в меню **Display**.
8. Вращать и перемещать структуру, пока она не будет напоминать эту:

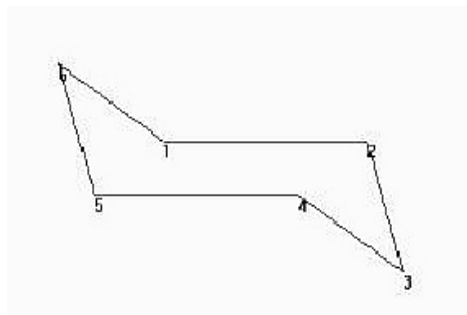


Рис. 26. Молекула циклогексана в конформации «кресло»

Model Builder строит форму кресла из циклогексана как скрытую структуру. Структура не оптимизирована, но она имеет стандартный набор длин связи, валентных углов и торсионных углов.

Изучение свойств структуры циклогексана в конформации «кресло»

Теперь измерьте структурные свойства сформированной модели. Позже вы сможете сравнить её с параметрами геометрии уже оптимизированной структуры.

Измерение геометрических параметров молекулы:

1. Войти в меню **Select**.
2. Установить метку на **Atoms** и снять метку с **Multiple Selection**.
3. Выбрать несколько связей, углов и торсионных углов, чтобы исследовать геометрию структуры.

Следующие значения появятся в строке состояния после того, как вы сделаете выбор геометрических параметров.

Длина связи: 1. 54 Å.

Угол: 109.47 град.

Торсионный угол: 60 град.

4. К-щелкнуть в пустой области рабочего пространства, чтобы удостовериться, что ничего не выбрано.

Выполнение вычисления в одной точке

Затем вы проводите расчет системы в одной (стационарной) точке, чтобы получить полную энергию, соответствующую неоптимизированной конфигурации.

Вычисление в одной точке:

1. Выбрать **Single Point** в меню **Compute**.

В результате вычисления в одной точке выводятся энергия в ккал/моль и общий среднеквадратичный (**RMS**) градиент в ккал/(моль • Ангстрем) для текущей конфигурации атомов. В строке состояния появятся следующие значения:

Энергия: 1.64.

Градиент: 3.02.

В локальном минимуме **RMS**-градиент неактивен и равен нулю. Таким образом, сформированная с использованием силового поля **AMBER** модельная структура не локальный минимум.

Оптимизация структуры

Следующий шаг должен минимизировать структуру «кресла» при выполнении оптимизации молекулярной механикой.

Сначала необходимо установить параметры минимизации, включая тип минимизации, и затем начинать вычисление.

Установка параметров оптимизации

1. Выбрать **Geometry Optimization** в меню **Compute**.

Появится диалоговое окно.



Рис. 27. Выбор параметров оптимизации

Параметры в диалоговом окне позволяют вам выбирать алгоритм оптимизации и критерий сходимости для минимизации энергии, которую вы собираетесь выполнять.

2. Выбрать алгоритм минимизации **Polak-Ribiere**.

Этот алгоритм хорош для универсальной оптимизации. Алгоритмы **Polak-Ribiere** и **Fletcher-Reeves** исполняют ряд одномерных приближений, или итераций (циклов), в направлении уменьшения градиента сопряжения. Различные алгоритмы могут быть соответственно использованы при различных обстоятельствах.

3. Установить **RMS gradient** — 0.1 и скрытые значения для других переменных.

Строка ввода **RMS gradient** и **maximum cycles** позволяют установить условия окончания вычисления. Когда при вычислении достигается любой из этих критериев, вычисление прекращается.

Параметр **In vacuo** выполняет вычисление без периодических граничных условий. (**In vacuo** — в вакууме). Это

единственный вариант, если система не была установлена в **Periodic Box**. Выбор **Periodic boundary** позволяет вносить изменения. Он серого цвета (неактивен), если вы не использовали выбор в меню **Periodic Box**.

Управление вычислением

Теперь вы закончили регулировать параметры оптимизации и готовы к началу вычисления.

1. L-щелчок на **ОК** приводит к закрытию окна диалога и старту вычисления. При этом начинается оптимизация геометрии, и информация о ходе процесса появляется в строке состояния. Через какой-то промежуток времени оптимизация заканчивается. В строке состояния появятся следующие значения:

Энергия: 1.33.

Градиент: 0.07.

Полученный градиент намного меньше, чем градиент, измеренный в сформированной модельной структуре перед минимизацией.

Число циклов — число используемых направлений поиска (и Fletcher-Reeves, и Polak-Ribiere используют ряд одномерных исследований), число точек — число оценок градиента и энергии.

Измерение свойств минимизированной системы

Теперь сравните структурные свойства минимизированной системы со свойствами сформированной изначально модельной структуры:

1. Выбрать несколько связей, углов и торсионных углов.

Следующие значения появятся в строке состояния после того, как вы сделаете выбор геометрических параметров:

Длина связи: 1.53 Å.

Угол: 110.2 град.

Торсионный угол: 58.0 град.

2. Сравните эти значения со следующими значениями для исходной (неминимизированной) структуры:

Длины связи: 1. 54 Å.

Угол: 109.4 град.

Торсионный угол: 60 град.

Сравнение свойств структуры показывает, что минимизация энергии немного увеличила тетраэдрический угол и длину связи и уменьшила торсионный угол на 2 градуса.

Преобразование структурной конформации циклогексана из кресла в ванну

В этом упражнении вы поднимаете (инвертируете) один конец молекулы, чтобы получить конформацию ванны для циклогексана.

Определение плоскости инвертирования:

1. Пометить **Multiple Selections**.
2. Если инструмент выбора неактивен, L-щелчок на инструменте **Selection**.
3. Сделать двойной щелчок на инструменте **Selection**, чтобы вернуться к сформированной структурной модели.
4. L-щелкнуть на связях 1–2 и 4–5, чтобы выбрать плоскость инвертирования, показанную здесь:

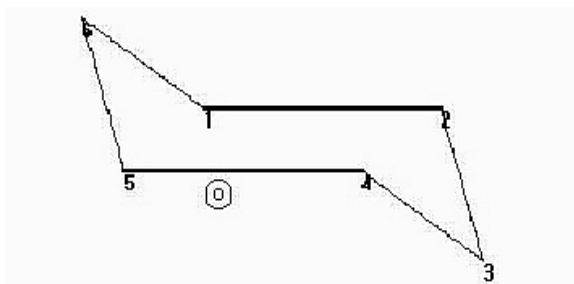


Рис. 28. Выбор плоскости инвертирования молекулы циклогексана

5. Выбрать **Name Selection** на меню **Select**.
6. Выбрать **PLANE** и затем нажать **OK**.

Инвертировать один конец молекулы:

1. Если необходимо, выберите **Show Hydrogens** и используйте **Zoom tool**, чтобы масштабировать молекулу так, чтобы вся молекула была видна.
2. Сделать LR-вытягивание, чтобы включить в выбор все атомы по одну сторону от первоначально выбранных связей.

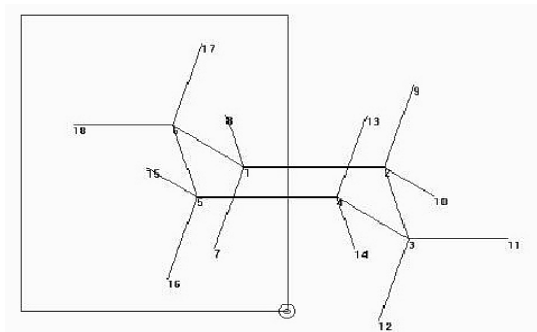


Рис.29. Выбор группы атомов по одну из сторон плоскости инвертирования

3. Выбрать **Reflect** в меню **Edit**.

Выбранные атомы инвертируются относительно плоскости **PLANE**, производя преобразование циклогексана в ванну.

Структура должна теперь напоминать эту:

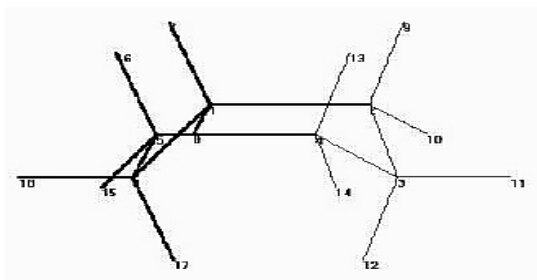


Рис. 30. Инвертирование выбранной группы атомов

4. К-щелкнуть в пустой области рабочего пространства для снятия выделения атомов.

Измерение расстояния между аксиальными атомами водорода

Два аксиальных атома водорода довольно близко находятся по отношению друг к другу в структуре ванны.

Измерение расстояния:

1. L-щелкнуть на этих двух атомах. Линия состояния сообщает о расстоянии только 1.84 Å. Это совершенно невозможно для атомов, которые являются несвязанными. Оптимизация структуры перемещает эти атомы для понижения энергии.

Оптимизация конформации «ванна» циклогексана
Минимизация энергии в структуре «ванна»:

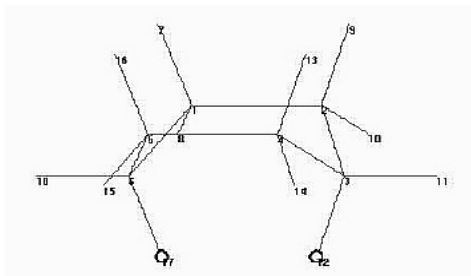


Рис. 31. Молекула циклогексана в конформации «ванна»

1. R-щелчок в пустой области рабочего пространства, чтобы отменить выбор атомов.
2. Выбрать **Geometry Optimization** в меню **Compute**.
3. Нажать **OK**, чтобы начать минимизацию, используя предыдущие параметры.

Поскольку каждая конформация появляется в рабочем пространстве, в строке состояния отображаются соответствующие значения энергии и градиента. После того как минимизация заканчивается, строка состояния показывает такие значения:

Энергия: 8.31.

Градиент: 0.08.

Вторичное измерение расстояния между аксиальными атомами водорода

1. L-щелчок на двух осевых водородах.

Линия состояния показывает новое расстояние «Н–Н» (2. 28 Å). Минимизация энергии слегка сгладила структуру и переместила два осевых водорода более далеко друг от друга.

Оптимизированная структура ванны — **седловая** точка. Плоскость симметрии в начальной структуре задает перпендикуляр деформирующих сил (перпендикуляр к этой плоскости).

Поиски направления оптимизации основаны на этих силах, и поэтому все направления поиска имеют ту же самую плоскость симметрии. HYPERCHEM находит седловую точку, которая является минимумом относительно всех расстояний, кроме плоскости симметрии.

Создание циклогексана в форме двойной ванны (твист-ванны)

Третья конформация циклогексана, форма *твист-ванны*, является истинным **локальным минимумом**. Простой способ получить её состоит в том, чтобы слегка изменить форму ванны, накладывая новую торсионную связь, и затем провести восстановление при оптимизации структуры.

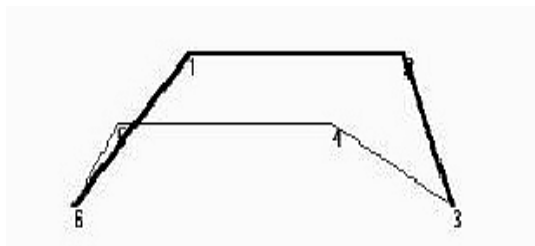


Рис. 32. Молекула циклогексана в конформации «твист-ванна»

Установка дополнительной торсионной связи:

1. R-щелкнуть в пустой области рабочего пространства, чтобы очистить выбор.
2. Выключить **Show Hydrogens**.
3. Выбрать торсионный угол из четырех атомов углерода, выбирая связи в этом порядке: 6–1, 1–2, и 2–3.

Model Builder вычисляет конфигурации согласно порядку выбора.

4. Выбрать **Constrain Bond Torsion** в меню **Build**, выбрать **Other** и назначить значение 30, чтобы установить связь в 30 градусов. Затем нажать **OK**.

5. R-щелчок в пустой области рабочего пространства.

Параметры торсионной связи заданы, но связь еще не установлена.

Восстановление молекулы с торсионной связью:

1. Сделайте двойной щелчок на инструменте **Selection**, чтобы вызвать **Model Builder**.

HYPERCHEM восстанавливает структуру с торсионной связью, чтобы создать каноническую форму — твист-ванну циклогексана.

Оптимизация циклогексана в форме твист-ванны

Оптимизируйте геометрию, используя параметры минимизации от предыдущей оптимизации.

Минимизирование структуры твист-ванны:

1. Выбрать **Geometry Optimization** в меню **Compute**.
2. Нажать **ОК**, чтобы начать минимизацию, используя предыдущие параметры.

После того как минимизация заканчивается, в строке состояния показываются такие значения:

Энергия: 7.22.

Градиент: 0.07.

Анализ результатов

Следующая таблица суммирует энергию в kcal/mol и градиент в kcal / (моль • Ангстрем) для трех различных форм циклогексана после оптимизации геометрии:

	<i>твист-ванна</i>	<i>ванна</i>	<i>кресло</i>
Энергия	1.33	8.31	7.22
Градиент	0.07	0.08	0.07

Структуры *кресла* и *твист-ванны* имеет энергии ниже структуры *ванны*, и форма *кресла* — глобальный минимум. Абсолютные энергии, полученные в ходе этих вычислений, ничего не значат, но вы можете сравнивать относительные энергии с экспериментом:

	<i>Настоящие значения</i>	<i>Эксперимент</i>
ΔE кресло–ванна	6,98	6,9
ΔE твист-ванна–кресло	5,89	5,3

Остановка записи в файл регистрации

Теперь, когда вы закончили выполнять вычисления, вы можете остановить запись файла регистрации и просмотреть его, используя редактор текста типа Notepad.

Прекращение регистрации вашей работы:

1. Выбрать **Stop Log** в меню **File**.

Файл **chem.log** содержит отчет о проведении оптимизации. Вы можете просматривать его, используя редактор текста, и можете также редактировать этот файл регистрации для его совместного использования с графиками или документами.

Практические примеры:

1. Повторите этот урок, используя силовое поле MM +, и сравните результаты.

Практическая работа 10

Моделирование динамики и состояния равновесия

Получаемые навыки:

- построение и редактирование молекулы;
- использование оптимизации геометрии методом молекулярной механики;
- использование периодических граничных условий;
- наложение двух молекул друг на друга;
- использование молекулярной динамики;
- использование воспроизведения динамики и усреднения.

Мы исследуем функциональные возможности молекулярной механики Hyperchem, а также наблюдаем использование молекулярной динамики.

При использовании силового поля **AMBER** вы оптимизируете цвиттерион аланина и определяете результат влияния растворителя для оптимизированной структуры. Вы также выполните моделирование поведения молекулы в растворе в биологических системах с использованием молекулярной динамики.

В **упражнении 1** вы создадите оптимизированный цвиттерион аланина, используя навыки построения и редактирования молекул.

В **упражнении 2** вы будете использовать периодические граничные условия, чтобы сольватировать цвиттерион.

В **упражнении 3** вы будете использовать суперпозицию, чтобы визуально сравнить изолированную и сольватированную молекулу.

В **упражнении 4** вы будете использовать метод молекулярной динамики, чтобы смоделировать процесс нагревания системы и получить более низкий энергетический минимум.

Упражнение 1. Создание отдельного цвиттериона аланина

Вы можете использовать библиотеку аминокислот Hyperchem, чтобы отобразить молекулу аланина, но в качестве практического упражнения вам надо будет построить ее вручную самостоятельно.

Построение цвиттериона аланина:

1. Если необходимо, повторно откройте HYPERCHEM.
2. Двойной щелчок на инструменте Рисование, чтобы открыть диалоговое окно **Default Element**.
3. Пометить **Allow Arbitrary Valence** и **Explicit hydrogens**.
4. Выбрать углерод и затем закрыть диалоговое окно.
5. Пометить **Show Hydrogens**.
6. Указать в выборе обозначений: маркировать атомы символами.

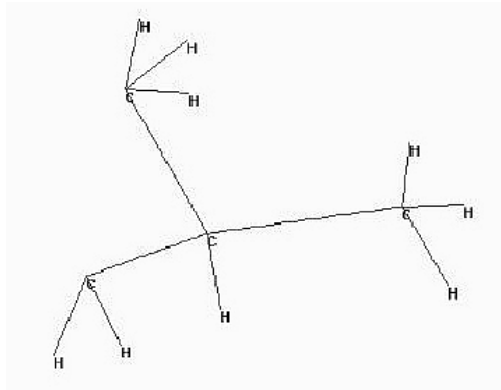


Рис. 33. Создание углеродного каркаса молекулы аланина

7. L-щелчок на инструменте «Рисование», чтобы войти в область рисования.
8. Построить следующий эскиз.
Заметьте, что один углерод имеет только два водорода. Вам нужно отредактировать эти атомы, заменив их на атомы кислорода.

Редактирование структуры

Snippet_307902532.idms По умолчанию программа строит только углеродную основу, и вы должны редактировать структуру, чтобы создать цвиттерион аланина: изменить некоторые атомы на азот или кислород и сопряженную карбоксильную группу.

Редактирование структуры:

1. Открыть окно диалога **Default Element** и изменить скрытый элемент на азот.

2. L-щелчок на одном из углеродов метила, чтобы превратить его в атом азота, как показано ниже.

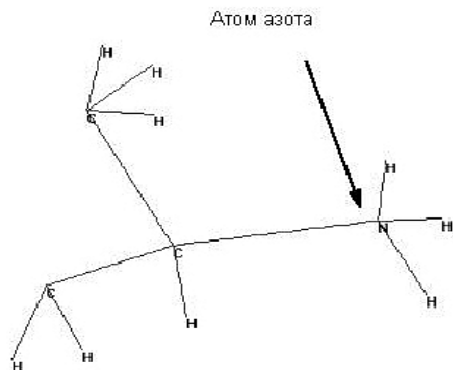


Рис. 34. Замена атома углерода на атом азота

3. Изменить скрытый элемент на кислород.

4. Сделать L-щелчок на двух атомах водородах, которые станут частью карбоксильной группы, чтобы превратить их в атомы кислорода.

5. Сделать двойной щелчок на каждой из связей кислород-углерод, чтобы повернуть их в сопряженные связи.

6. Ваш рисунок должен выглядеть так:

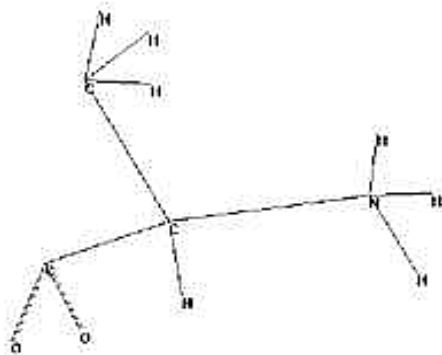


Рис. 35. Замена двух атомов водорода на атомы кислорода

Назначение зарядов у атомов

На следующем шаге необходимо разместить формальные заряды на некоторых атомах, чтобы приблизительно получить распределение заряда в цвиттерионе. Вы можете получить значения зарядов атомов в HYPERCHEM, используя следующие методы:

- если молекула сформирована из шаблона типа PDB-файла (шаблон мог бы содержать заряды);
- выполняя квантово-механическое вычисление;
- устанавливая приближенные (аппроксимированные) значения зарядов.

В этом упражнении вы сделаете простую установку формального заряда +1.0 на атоме азота и зарядов по -0.5 на атомах кислородах.

Назначение зарядов на атомах:

1. Войдите в форму выбора и установите тип выбора «Атомы».
2. Удостоверитесь, что опция **Multiple Selections** отмечена.
3. Выберите атом азота.
4. Выберите **Set Charge** в меню **Build** и назначьте заряд 1.0.
5. Сделайте R-щелчок в пустой области, чтобы очистить выбор.
6. Выберите атомы кислорода и назначьте заряд -0.5: установить заряд -0.5 для каждого из атомов кислорода.
7. Сделайте R-щелчок в пустой области, чтобы отменить выбор атомов.

Выбор силового поля

Следующий шаг — выбрать силовое поле. Вы должны выбрать силовое поле, прежде чем использовать редактор молекул (**Model Builder**), так как **Model Builder** назначает типы атомов для каждого атома согласно силовому полю, которое вы определяете. Альтернативно вы можете назначать типы атомов в любое время, используя **Calculate Types** на меню **Build**. Однако самый простой путь состоит в том, чтобы назначить правильное силовое поле, прежде чем использовать **Model Builder**.

Выбор силового поля:

1. Выбрать **Molecular Mechanics** из меню **Setup**.

2. В появившемся диалоговом окне выбрать **AMBER**, затем сделать L-щелчок на **Options**, чтобы открыть диалоговое окно **Force Field Options**.

3. Используйте имеющиеся по умолчанию значения, затем нажмите **OK**.

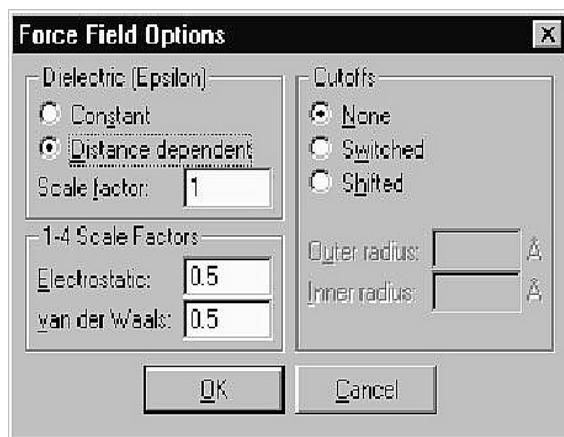


Рис. 36. Установка параметров силового поля

Если нет необходимости задавать вручную граничные условия и диэлектрическую константу, имеющиеся значения стандартны для силового поля **AMBER**.

4. Нажать **OK** для закрытия окна диалога **Force Field Options**.

5. Нажать **OK** для закрытия окна диалога **Molecular Mechanics**.

Построение и исследование 3-D Структуры

Построение и ориентирование структуры:

1. Сделайте двойной щелчок на **Selection tool**, чтобы вызвать **Model Builder**.

Hyperchem строит и показывает первую аппроксимацию (приближение) цвиттериона аланина.

2. Вращайте и перемещайте структуру, чтобы посмотреть на конформацию. Сформированная модельная структура пока только аппроксимация (приближение) структуры цвиттериона аланина.

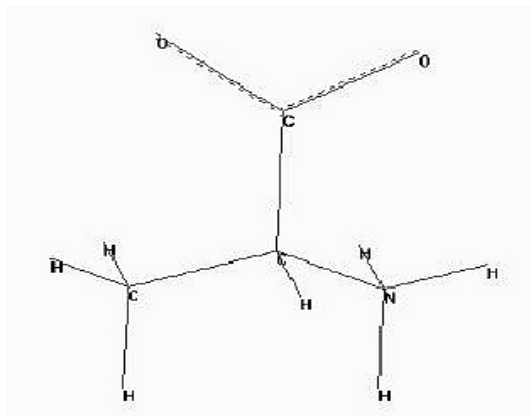


Рис. 37. Структура цвиттериона аланина в первом приближении

3. Откройте окно диалога **Labels** в меню **Display** и выберите для атомов **Chirality**. Если центральный углерод имеет конфигурацию R, S, то переключитесь на инструмент рисунка, удерживая в нажатом положении клавишу [Shift], и щелкните на центральном углероде.

Вы можете использовать [Shift] + L-щелчок с инструментом рисунка, чтобы вращать два соседних атома, таким образом производя изменение хиральности. Вы можете также отобразить клиновидные связи, чтобы определить конформацию или хиральность.

4. Изменить обозначения атома снова на **Symbol** и переключить назад, на инструмент выбора (если вы изменили его на инструмент «Рисование» в последнем шаге).

5. Сохранить структуру как **alaz.hin**.

Измерение свойств структуры:

1. Войдите в режим выбора и сделайте Л-перемещение от атома кислорода до другого атома кислорода. Model Builder отобразит O-C'-O угол в 120 градусов.

2. R-щелчок в пустой области, чтобы очистить выбор.

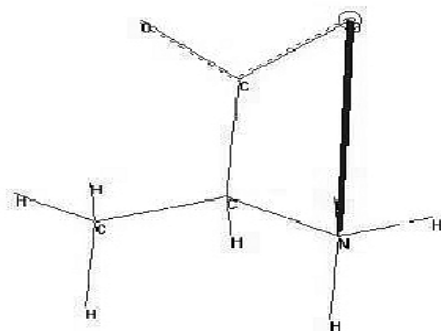


Рис. 38. Построение торсионного угла N-C-C-O

3. Сделайте Л-перемещение от атома азота до одного из атомов кислорода. Будет показан N-C^α-C^β-O торсионный угол: ± 60 градусов или ± 120 градусов, в зависимости от порядка, который вы применили при выборе атомов в структуре.

4. Сделайте R-щелчок в пустой области, чтобы отменить выбор торсионного угла.

Отображение типов атомов AMBER:

1. Откройте окно диалога **Label** и установите тип обозначения атомов на **Type**.

Выполнение вычисления Single Point (в одной точке)

Теперь выполните вычисление в одной точке, чтобы вычислить энергию и градиент.

Выполнение вычисления в одной точке:

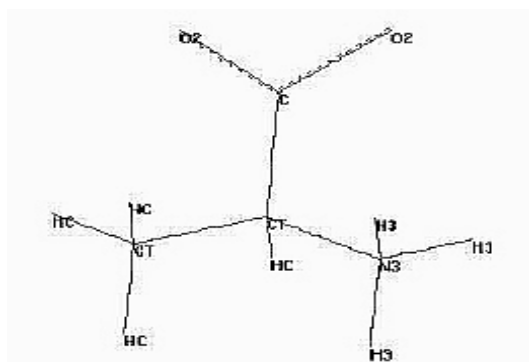


Рис. 39. Вычисление энергии и градиента в одной точке

1. Выбрать **Single Point** в меню **Compute**.

Через некоторое время, по завершении вычисления, в строке состояния будут отображены результаты:

Энергия = 74.59.

Градиент = 95.70.

Оптимизация отдельной молекулы

Большие значения энергии и градиента указывают, что сформированная модельная структура далека от оптимальной. Основное напряжение создается из-за связей C-N и C-O.

Оптимизация структуры:

1. Выберите **Geometry Optimization** в меню **Compute**.

Открывается окно диалога Optimization Molecular Mechanics.

2. Заполните окно диалога значениями, показанными на рисунке, и нажмите **OK**.

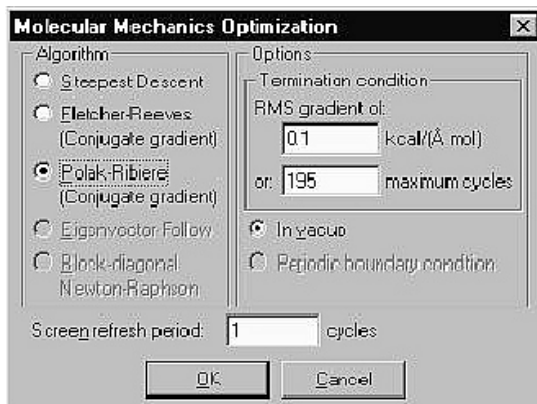


Рис. 40. Установка параметров оптимизации геометрии

Через некоторое время минимизация закончена. Строка состояния показывает следующие значения:

Энергия : 18.10.

Градиент: 0.10

3. После выполнения оптимизации, снова измерьте угол O-C'-O- и торсионный угол N-C α -C'-O :

O-C'-O угол = 123.9°

N-C α -C'-O торсионный угол = -51 и 99°.

Известно, что для неоптимизированной структуры, измеренный угол O-C'-O 120 градусов, а торсионные углы N-C^α-C'-O, имеют значения $\pm 60^\circ$ и $\pm 120^\circ$.

Позже вы используете N-C^α-C'-O угол, чтобы продемонстрировать особенности молекулярной динамики Hyperchem, поэтому сохраните этот угол под каким-либо названием.

4. Сохраняя угол выделенным, выберите **Name Selection** в меню **Select**.

Выберите **Other** и напишите название (**ncco**), затем нажмите **OK**.

5. Сделайте R-щелчок в пустой области, чтобы сбросить выделение выбранного угла.

Сохранение структуры

Вы должны сохранить оптимизированную изолированную структуру аланина так, чтобы вы могли сравнивать её с сольватированной структурой, которую вы создадите позднее.

Сохранение структуры:

1. Откройте окно диалога **Save as** в меню **File** или используйте сочетание клавиш [Ctrl] + [S] как альтернативный выбор меню.

2. Удостоверьтесь, что выбран формат (расширение) файла **HIN**.

3. Дайте имя файлу **ala-gas.hin**.

4. Сделайте L-щелчок в поле **Comments**. Здесь вы можете внести комментарии для файла.

5. Выберите **OK**.

Упражнение 2. Сольватирование структуры

Программа Hyperchem позволяет Вам размещать молекулярную систему в периодический блок сольватационного окружения, состоящий из молекул воды, чтобы моделировать поведение структуры в водном растворе (создавая сольватационную модель, соответствующую биологическим системам). В этом упражнении вы сольватируете цвиттерион аланина, который создавали в упражнении 1.

Прежде чем продолжать работу, сделайте следующие шаги:

1. Удалите отображаемые обозначения с экрана, используя параметры настройки в окне диалога **Labels**.

2. Выберите **Periodic Box** в меню **Setup**, чтобы открыть окно диалога **Periodic Box Options**.

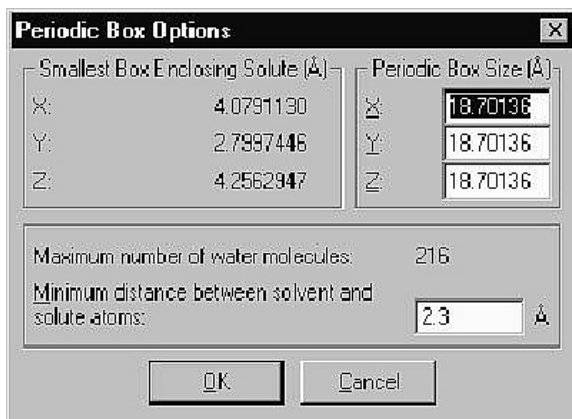


Рис. 41. Диалоговое окно параметров сольватации

Установка периодических граничных условий

Чтобы сольватировать систему, вы помещаете её в прямоугольную ячейку (**Periodic Box**) или куб с молекулами воды, определяете габариты ячейки, размещаете растворенное вещество в центр и определяете минимальное расстояние между растворителем и атомами растворенного вещества. Программа удаляет все молекулы воды, которые оказываются ближе указанного расстояния к атомам сольватируемого вещества.

Определение размера Periodic Box

Существует несколько способов, чтобы определить размер периодической ячейки. Например, он должен быть больше, чем параметры **Smallest box enclosing solute**, которые появляются в диалоговом окне **Periodic Box Options**.

Размеры ячейки должны быть по крайней мере в два раза больше, чем размер растворенного вещества, чтобы избежать взаимодействия «сольватируемое вещество — сольватируемое вещество» при использовании скрытых отсеков. Взаимодействия «сольватируемое вещество — сольватируемое вещество» можно также избежать и с меньшей ячейкой, уменьшая радиус отсеки после сольватации. Рекомендуется, чтобы периодическая ячейка

для воды была образована из равностороннего куба с длиной грани не более 18.70136 Å или параллелепипеда с суммой трех измерений не больше 56.10408 Å. Размеры грани, превышающие число 18.70136 Å, плохо минимизируют начальные столкновения.

Выбор размера периодического блока:

1. Определить размер ячейки 12.0 10.0 12.0 Ангстрем, как показано на следующей иллюстрации.
2. Нажать **OK**.

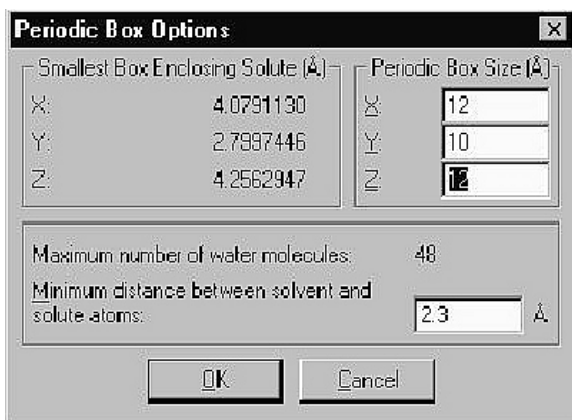


Рис. 42. Установка размеров сольватационной ячейки

Программа размещает структуру в центр ячейки, окруженной 40 молекулами воды.

Обратите внимание: т. к. ориентация молекул воды в ячейке не симметричная, вы можете иметь дело с меньшим, чем 40, количеством молекул воды (после того, как те молекулы, которые будут располагаться слишком близко к вашей структуре, будут автоматически удалены). Если это случится, результаты ваших вычислений могут быть совершенно другими, чем данные, приведенные в этом уроке. Это будет зависеть от того, как ваша структура ориентируется прежде, чем вы ее сольватируете.

Отображение сольватированной системы

1. Выберите **Rendering** в меню **Display**.
2. Пометьте **Perspective** в диалоговом окне **Vector and Line Option** и затем нажмите **OK**.

3. Установите выбранный уровень на **Molecules**.
4. Выберите связь или атом молекулы аланина и вращайте целую систему, чтобы результат напоминал систему, представленную на рисунке.

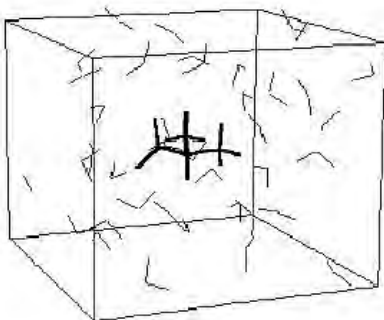


Рис. 43. Отображение сольватационной системы «аланин – вода»

Установка параметров Cutoffs и Dielectric Options

Когда используете периодические граничные условия, вы должны проверить выбор параметров Cutoffs и Dielectric Options в окне диалога Force Field Options.

1. Выберите Molecular Mechanics в меню Setup.
2. Выберите Options, чтобы открыть окно диалога Force Field Options.
3. Посмотрите на параметры в правой части диалоговой ячейки.

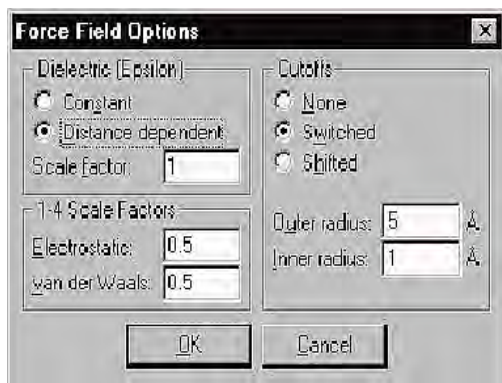


Рис. 44. Установка параметров силового поля

Когда вы сделаете выбор меню **Periodic box**, программа автоматически изменяет параметры **Cutoffs** на **Inner** и **Outer**, которые являются максимальными для соответствующей сольватационной системы, с периодическими граничными условиями. Параметр **Outer** установлен на половину самого маленького размера ячейки, а параметр **Inner** установлен на 4 Å меньше, чтобы гарантировать, что не имеется никакого прерывания потенциальной поверхности.

4. Теперь посмотрите параметр **Dielectric**, который расположен вверху окна диалога.

При моделировании в присутствии растворителя вы должны использовать диэлектрическую константу.

5. Выберите **Constant** вместо **Distance dependent**.

Обратите внимание: диэлектрическая проницаемость автоматически не изменяется, потому что новая установка параметра сохраняется в chem.ini-файле.

6. Нажмите **OK** для закрытия диалогового окна **Force Field Options**.

7. Нажмите **OK** для закрытия диалогового окна **Molecular Mechanics Force Field**.

Оптимизация сольватированной молекулы

Следующий шаг должен оптимизировать сольватированную систему с использованием периодических граничных условий. Так как молекула аланина имеет оптимальную геометрию (по крайней мере в изолированном состоянии), оптимизация прежде всего будет изменяться под действием растворителя. Изменения в аланине отражают разницу между изолированной и находящейся в растворе оптимизированными структурами.

Оптимизация молекулы в растворителе:

1. Войдите в инструмент выбора и сделайте R-щелчок в пустой области, чтобы отменить выбор аланина.

Когда имеется активное выделение, оптимизация будет выполнена только на выбранной части структуры. Поэтому, если вы начали оптимизацию при выбранном аланине, будут изменяться только позиции атомов аланина, а молекулы воды будут ограничены в передвижении.

2. Выберите **Geometry Optimization** на меню **Compute**.

Это открывает окно диалога **Molecular Mechanics Optimization**.

3. Кликните **ОК**, чтобы начать оптимизацию сольватированного аланина, включая молекулы воды.

Вычисление займет несколько минут.

4. Когда вычисление закончится, в строке состояния появятся следующие значения:

Энергия: -1102.46.

Градиент: 0.09.

Обратите внимание: Если вы имеете меньшее количество молекул воды в вашей системе, чем 40, вы получите другие значения.

Оптимизированная структура для сольватированной системы может быть только **локальным** минимумом. В системе со многими степенями свободы, типа рассматриваемой, имеется много минимумов, и может быть очень трудно привести состояние системы к **глобальному** минимуму.

Когда имеются достаточно степеней свободы, возможно, что любая статическая конформация (итерация оптимизации) является недостоверной и только статистическая обработка многих конформаций с низкой энергией является достоверной. Позднее вы подробнее узнаете, что текущая структура для сольватированного аланина — только **локальный** минимум, а не одна глобальная переменная.

Сохранить структуру как **ala-liq.hin**.

Упражнение 3. Использование суперпозиции

Система, полученная на текущий момент, — минимизированная структура для цвиттериона аланина в воде. Важно сравнить эту структуру с соответствующей оптимизированной изолированной структурой. Вместо сравнения молекул измерениями индивидуальных структурных свойств вы можете использовать свойство суперпозиции, чтобы визуально сравнить две структуры, помещая их друг на друга.

Удаление молекул воды

Прежде чем сопоставлять структуры, нужно удалить молекулы воды.

Удаление молекул воды:

1. Войти в форму выбора и установить выбранный уровень **Molecules**.
2. Сделать L-щелчок на аланине. При этом будет выбран аланин.
3. Выбрать **Complement Selection**. При этом будут выбраны только молекулы воды.
4. Выбрать **Clear** в меню **Edit**.
5. Если появится окно диалога с подтверждением, хотите ли вы удалить выбранные атомы, выбрать **Yes**.

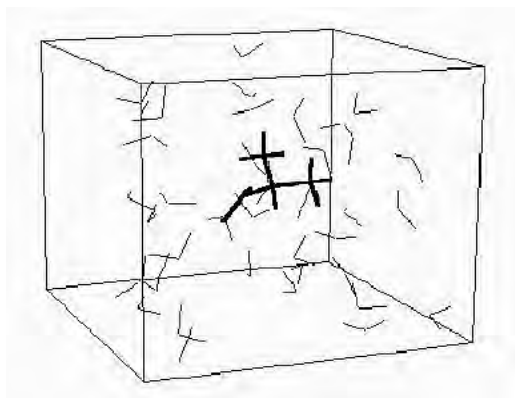


Рис. 45. Выбор молекулы аланина

6. Убрать метку с **Show Periodic box**. Будет показываться только молекула аланина.
7. Сохранить файл как **ala-sol.hin**.

Соединение двух систем

Следующий шаг должен слить эту систему с изолированной системой.

Прежде чем соединить две системы, необходимо выбрать текущую систему так, чтобы вы могли дифференцировать её на рабочем пространстве после слияния.

Соединение двух систем:

1. Выберите молекулу аланина.
2. Выберите **Name Selection** в меню **Select** и сохраните выбор как **solvated**. Это понадобится, чтобы выбрать его позже, если вы захотите восстановить его.

3. Выберите **Merge** в меню **File** и откройте **ala-gas.hin**.

Изолированная и сольватированная структуры должны появиться на экране. При этом сольватированная структура должна все еще быть выделенной.

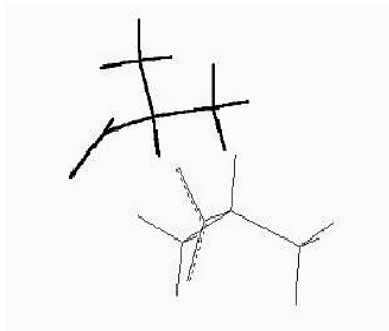


Рис. 46. Совместное отображение изолированной и сольватированной молекулы

Команда **Merge** позволяет вам соединять текущую систему и другую систему, которая сохранена в файле. Этот союз становится текущей системой.

4. При необходимости используйте инструмент **Translation** с правой кнопкой мыши, пока обе структуры не будут отображены полностью.

5. Окрасьте выбранную сольватированную структуру в желтый цвет и пометьте молекулу символом.

6. Выберите **Complement Selection** в меню **Select**.

Выбор сольватированной системы отменяется, выделяется изолированный аланин.

7. Окрасьте выбранный изолированный аланин фиолетовым цветом и пометьте его символом.

8. Сделайте R-щелчок в пустой области, чтобы отменить выбор изолированного аланина.

Сопоставление молекул:

Когда система включает по крайней мере две молекулы, как в этом примере, Nuperchem может сопоставлять молекулы. Суперпозиция основана на выборе трех коллинеарных атомов в каждой молекуле. Чтобы начать сопоставление, необходимо сделать со-

впадающими первые выбранные атомы каждой молекулы. Затем сделать коллинеарными связи между первыми и вторыми выбранными атомами каждой молекулы. Наконец, выбрать третьи атомы каждой молекулы и поместить в ту же самую плоскость.

Выполнение суперпозиции:

1. Войдите в форму выбора, установите выбранный уровень на **Atoms** и пометьте **Multiple Selections**

2. Сделайте Л-перемещение по углу связи N-C^α-C' каждой молекулы. Вам, возможно, придется вращать структуры, чтобы сделать это.

3. Выберите **Overlay** на меню **Display**.

4. Сделайте R-щелчок в пустой области, чтобы очистить выбор.

5. Щелкните по участку пространства, чтобы сосредоточить наложенные структуры в рабочем пространстве.

Текущая система должна выглядеть подобно этой:

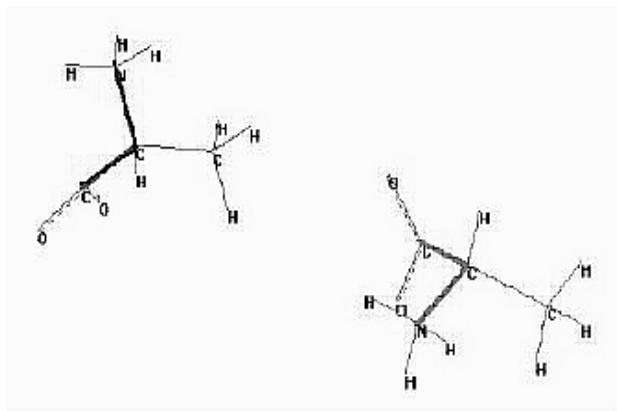


Рис. 47. Выбор валентного угла N-C-C для обеих молекул

6. Выберите **Save As** в меню **File** и сохраните суперпозицию молекул как **ala-sup.hin**.

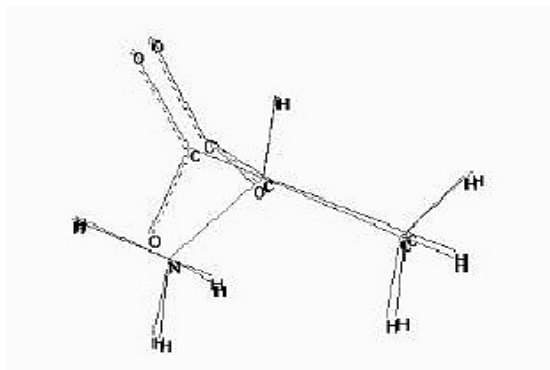


Рис. 48. Суперпозиция (наложение)
сольватированной и изолированной молекулы

Упражнение 4. Моделирование нагрева

В этом упражнении вы используете методы молекулярной динамики, чтобы увеличить температуру системы и получить более низкую энергию минимума. Вы должны сначала восстановить сольватационную систему цвиттериона аланина, чтобы выполнить расчет методом молекулярной динамики.

Восстановление сольватационной системы:

1. Открыть файл **hin**.
2. Если необходимо, пометить **Show Periodic Box**, чтобы показать периодический блок, который вы определили ранее.
3. Если необходимо, удалите обозначения с экрана.

Моделирование методом молекулярной динамики

1. Выбрать **Molecular Dynamics** в меню **Compute**.

Окно диалога **Molecular Dynamics Options** позволяет вам устанавливать параметры для вычисления методом молекулярной динамики.

Моделирование с использованием молекулярной динамики имеет три различные стадии (фазы): нагревание, движение и охлаждение.

Первая фаза встречается в начальный период времени моделирования нагрева, для того чтобы увеличить начальные скорости (соответствующие начальной температуре) до скоростей, соответствующих температуре моделирования.

В средней фазе скорости повторно масштабируются только в том случае, если выбрана постоянная температура.

Заключительная фаза проходит в период моделирования охлаждения и сопровождается изменением скорости, чтобы достигнуть конечной температуры.

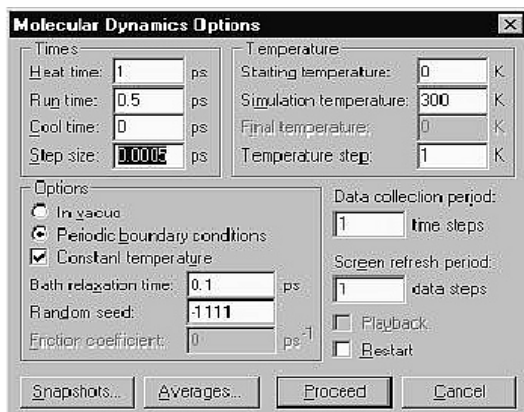


Рис. 49. Установка температурных параметров в окне свойств молекулярной динамики

2. Установите **Heat time** 0.1 пикосекунд.

3. Установите **Temperature step** на 30 K.

Так как в начале старта градиент очень маленький (соответствующий почти нулевой температуре), используется короткое время нагрева в 0.1 пикосекунд, чтобы поднять температуру от температуры старта 100 K до температуры моделирования в 300 K с температурным шагом по 30 K.

4. Установить **Run time** на 0.5 пикосекунд.

Температурные параметры используются для того, чтобы установить начальные скорости атома или регулировать скорости атома. Эта кинетическая энергия может быть преобразована в потенциальную энергию в процессе моделирования, что приведет к понижению расчетной температуры. Если температура повышается (как показано в этом примере), это означает, что потенциальная энергия преобразовывается в кинетическую, поскольку система перемещается в более устойчивую конформацию.

5. Удостоверьтесь, что включена опция **Periodic boundary conditions**. Эта опция автоматически ставится программой, когда используются периодические граничные условия, но она может быть изменена при выборе параметра In vacuo.

6. Установить **Step Size** в 0.0005 пикосекунд.

7. Установить **Data Collection period** на 4. Для систем типа рассматриваемой, которые имеют видимые водородные атомы, размер шага в 0.5 fs точно соответствует объединению водорода. Вы можете модернизировать отображение процесса, используя любое число шагов времени, чтобы показать молекулярную динамику в реальном масштабе времени. В зависимости от применяемых аппаратных средств ЭВМ моделирование может слишком замедлять движение частиц, поэтому оптимально установить **Data collection period** на 4.

8. Отменить **Constant Temperature**.

9. Параметры настройки в окне диалога должны напоминать вот эти:

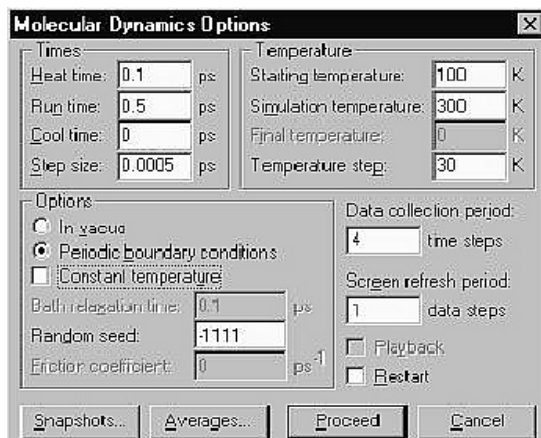


Рис. 50. Отмена установки температурных параметров

Установка воспроизведения динамики

Метод молекулярной динамики моделирует развитие системы в ходе некоторого времени при создании траектории атомных позиций и скоростей.

Установка воспроизведения динамики:

1. Выбрать **Snapshots** внизу окна диалога **Molecular Dynamics Options**.

Открывается окно диалога **Molecular Dynamics Snapshots**.

2. Открыть файл с именем **ala-run**. HYPERCHEM производит два файла с приставкой **ala-run**. Один файл, **ala-run.hin**, является HIN-файлом, который содержит отображение картинки. Другой файл, **ala-run.snp**, является двоичным файлом, содержащим атомные координаты и скорости.

3. Использовать **Snapshot period** на 1 шаг данных.

4. Нажать **OK**, чтобы возвратиться к ячейке диалога **Molecular Dynamics Options**.

Установка усреднения данных из молекулярной динамики

Молекулярная динамика часто используется для получения макроскопической информации — для этого производится выборка микроскопического моделирования за очень длительный период. Также полезно следить за энергетическими эффектами и изменениями геометрии, поскольку в процессе моделирования продолжается отслеживание того, достаточно статистически стабилизирована выбранная система или нет.

Установка усреднения данных:

1. Выбрать **Averages**, чтобы открыть окно диалога **Molecular DynamicsAverages**.

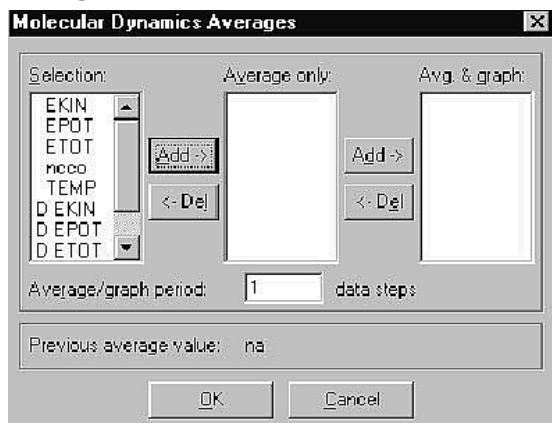


Рис. 51. Окно параметров усреднения данных молекулярной динамики

2. Сделать L-щелчок в окне **Selection** на **EKIN**, **EPOT**, **ETOT** и **ncco**, затем сделать L-щелчок на **Add**, чтобы переместить их в поле **Average only**.

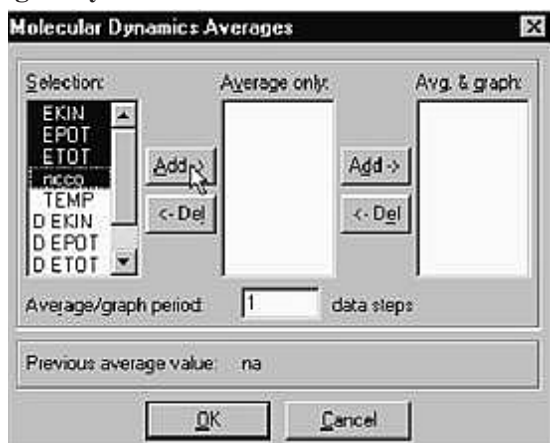


Рис. 52. Выбор параметров для усреднения

3. Сделать L-щелчок на **EKIN**, **EPOT**, **ETOT** и **ncco** в поле **Average only**, затем сделать L-щелчок на **Add**, чтобы переместить их в поле **Avg. & graph**.

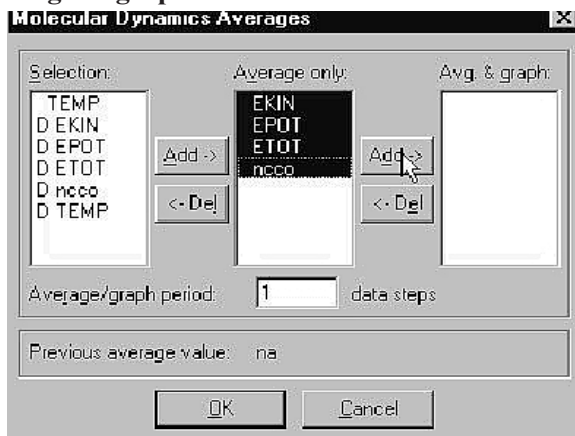


Рис. 53. Задание визуализации выбранных параметров усреднения

Эта последовательность действий задает создание графика полной энергии, потенциальной энергии, кинетической энергии

и N-C α -C'-O торсионного угла, который вы ранее сохранили как указанный параметр **ncco**.

Hyperchem создает файл, называемый **ala-run.csv** (или **chem.csv**, если динамика воспроизведения не установлена), в который делается запись усредняемых параметров и который может легко читаться, отображаться графически или использоваться в сторонних программах для анализа.

Продолжение выполнения молекулярной динамики

1. Выберите **ОК**, чтобы возвратиться в окно диалога **Molecular Dynamics Options**, затем щелкните **Proceed**, чтобы начать моделирование молекулярной динамикой. При этом на рабочем пространстве появится колонка под названием **Molecular Dynamics Results**.

2. Переместите колонку так, чтобы вы могли наблюдать моделирование.

В то время когда выполняется вычисление, вы можете изменять вид системы, используя инструменты вращения, перемещения, увеличения.

3. Пока продолжается моделирование, выберите **Rescale**, чтобы повторно масштабировать подготавливаемые значения.

Как только фаза нагревания (энергия увеличивается) закончена, полная энергия остается постоянной, а кинетическая энергия зеркальна потенциальной энергии.

Предостережение: вы не можете отобразить график, если сделаете L-щелчок на **Done**. Чтобы восстановить график, вы должны использовать воспроизведение **replay**.

Когда вычисление методом молекулярной динамики закончится, вы можете оптимизировать систему, чтобы определить новый минимум.

После того как пройдет приблизительно 10 минут, изменение системы прекращается.

Реоптимизирование новой структуры

Теперь, когда вычисление методом молекулярной динамики закончено, вы можете оптимизировать структуру, чтобы определить новый локальный энергетический минимум.

1. Выберите **Geometry Optimization** в меню **Compute**.

2. Щелкните **ОК**, чтобы выполнить оптимизацию молекулярной механики, используя опции предыдущего вычисления.

После того как оптимизация закончится, строка состояния покажет структуру, которая имеет более низкую энергию, чем сольватированный локальный minimum, найденный ранее.

Результаты показывают, что молекулярная динамика может использоваться, чтобы достигнуть наиболее предпочтительной термодинамической конформации, отделенной от начальной конформации энергетическими барьерами. Таким образом, молекулярную динамику можно использовать, чтобы исследовать положение различных конформаций на энергетической диаграмме.

В этом типе вычисления размер ячейки и период моделирования не столь важен, так как вы желаете получить усредненные результаты, сопоставимые с экспериментом.

Литература

1. W. J. Hehre, R. F. Stewart, and J. A. Pople, J. Am. Chem. Phys., 51, 2657 (1969); J. B. Collins, P. V. Schleyer, J. S. Binkley, and J. A. Pople, J. Chem. Phys., 64, 5142 (1976); R. F. Stewart, J. Chem. Phys., 52, 431 (1970).
2. J. S. Binkley, J. A. Pople, and W. J. Hehre, J. Am. Chem. Soc., 102, 939 (1980); M. S. Gordon, J. S. Binkley, J. A. Pople, W. J. Pietro, and W. J. Hehre, J. Am. Chem. Soc., 104, 2797 (1982); W. J. Pietro, M. M. Francl, W. J. Hehre, D. J. Defrees, J. A. Pople, and J. S. Binkley, J. Am. Chem. Soc., 104, 5039 (1982).
3. W. J. Hehre, R. Ditchfield, and J. A. Pople, J. Chem. Phys., 56, 2257 (1972); P. C. Hariharan and J. A. Pople, Theor. Chim. Acta, 28, 213 (1973); M. S. Gordon, J. Am. Chem. Phys. Lett., 76, 163 (1980).
4. R. Krishnan, J. S. Kinkley, R. Seeger, and J. A. Pople, J. Chem. Phys., 72, 650 (1980); A. D. McLean and G. S. Chandler, J. Chem. Phys., 72, 5639 (1980).
5. T. H. Dunning and P. J. Hay, in Modern Theoretical Chemistry, Plenum, New York, 1976.
6. Кларк, Т. Компьютерная химия / Т. Кларк. — М. : Мир, 1990.
7. Соловьев, М. Е. Компьютерная химия / М. Е. Соловьев, М. М. Соловьев. — М. : СЛОН-Пресс, 2005.

Оглавление

Введение.....	3
Практические занятия.....	5
Практическая работа 1 Знакомство с программным пакетом ChemOffice. Химический редактор ChemDraw.....	5
Практическая работа 2 ChemDraw. Запись схемы реакции с указанием реакционных центров.....	9
Практическая работа 3 Знакомство с интерфейсом программы HyperChem.....	11
Практическая работа 4 HyperChem. Построение и редактирование молекул.....	17
Практическая работа 5 Создание небольших молекул в 2D и 3D.....	22
Практическая работа 6 HyperChem. Формирование полипептида.....	25
Практическая работа 7 Измерение параметров структур.....	28
Практическая работа 8 Создание и редактирование полипептидной цепи.....	30
Практическая работа 9 Минимизация энергии системы.....	37
Практическая работа 10 Моделирование динамики и состояния равновесия.....	49
Литература.....	73

Учебное издание

КОМПЬЮТЕРНАЯ ХИМИЯ

Методические указания

Составители:

Орлов Владимир Юрьевич

Котов Александр Дмитриевич

Базлов Дмитрий Александрович

Цивов Алексей Владимирович

Редактор, корректор М. Э. Левакова

Верстка Е. Б. Половковой

Подписано в печать 29.05.13. Формат 60×84 ¹/₁₆.

Усл. печ. л. 4,42. Уч.-изд. л. 3,0.

Тираж 20 экз. Заказ

Оригинал-макет подготовлен
в редакционно-издательском отделе ЯрГУ.
150000, Ярославль, ул. Советская, 14.