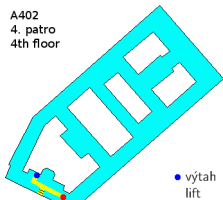
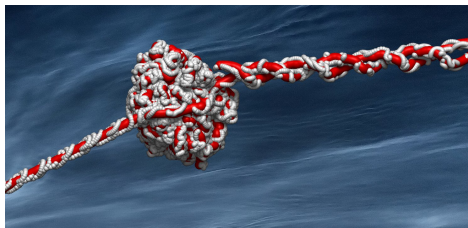


Počítačová chemie: molekulové modelování a simulace

firefox file:///home/jiri/www/fch/cz/pomucky/kolafa/B403011.html 1/34 pch1

Jiří Kolafa, Ústav fyzikální chemie
jiri.kolafa@vscht.cz, +420 22044 4257
VŠCHT Praha, místnost A402 (4. p. nad zadním vchodem)

Web pro předmět Počítačová chemie (B403011),
část Molekulové modelování a simulace:
<http://old.vscht.cz/fch/cz/pomucky/kolafa/B403011.html>



Základní prvky modelování ve fyzice a chemii

jkv -Wn -S2 pic/scaling.jpg 2/34 pch1

- ? elementární částice + gravitace: „teorie všeho“
- (známé) elementární částice: standardní model – at. jádra...
- jádra + elektrony + fotony: QED – přesná spektroskopie...

- jádra + elektrony: Schrödingerova rovnice – vlastnosti malých molekul, spektra, rovnováhy v plynné fázi, kinetika, fotochemie...

- atomy: klasické (nebo kvantové) atomistické modelování

přip. pomocná centra / větší skupiny (-CH₃)

- implicitní rozpouštědlo: kontinuum + náhodné síly

- hrubozrné/zhrubené (coarse-grained) modely: mezo/nanoskopická škála
element = víceatomová skupina (surfactant = hlava + ocas, polymer = [článek]_n...)

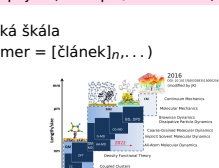
- mikroskopická škála: větší částice – hromada písku, micely...

- materiál jako kontinuum: tok tepla, statika, atomová bomba...
parciální diferenciální rovnice / smoothed-particle hydrodynamics

- gravitace: Einsteinovy rovnice – černé díry, gravitační vlny...



Evropský sociální fond
„Praha 6 EU: Investujeme do vaší budoucnosti“
Inovace předmětu Počítačová chemie je podporována
projektem CHEMote (inovace lokálního studijního
programu Chemie – moderní vzdělávání podpořené
použitím notebooků – CZ.2.17/3.1.00/33.248)
v rámci Operačního programu PRAHA – ADAPTABILITA



(Hyper)plocha potenciální energie

show/SPCEDimer.sh 3/34 pch1

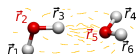
Jádra jsou mnohem těžší než elektrony ⇒ elektronové pohyby jsou mnohem rychlejší

(Bornova-Oppenheimerova aproximace)

potential energy surface (PES)

energie jako funkce souřadnic poloh všech atomových jader

$$E_{\text{pot}}(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N)$$



Jak získám PES?

- z kvantových výpočtů (Schrödingerova rovnice): aproximujeme vzorcem = **silové pole**, těž
- velmi drahé, zvl. pro mnoho atomů molekuleová mechanika, potenciál, model:
- potřebuje „silové pole“ ⇒ velká predikční schopnost
- pro některé jevy dost nepřesné
- levné jen tak přesné, jak přesné je silové pole ⇒ malá predikční schopnost

kombinace: QM/MM metody (Quantum Mechanics/Molecular Mechanics)
něco mezi: neuronovou síť naučíme na přesných QM metodách

PES a modelování v chemii

4/34 pch1

- použiji klasickou mechaniku:
 - na statické výpočty (minimum energie, potenciál v okolí aj.)
 - na výpočet vývoje systému v čase (molekulová dynamika, MD);
s ab initio PES = AIMD (náročné!)
 - na výpočet termodynamických veličin vzorkováním (Monte Carlo, MC)
- použiji kvantovou mechaniku na jádra:
 - metoda dráhového integrálu (path integral: PI MC, PI MD);
s AIMD extrémně náročné
 - klasická mechanika s kvantovými korekcemi

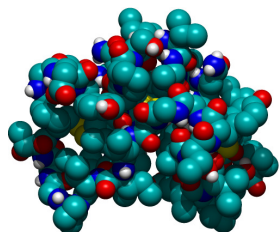
kombinace silové pole + klasická mechanika = „molekulová mechanika“ (MM); v užším smyslu nezahrnuje MC a MD

Molekulová mechanika – statický pohled

5/34 pch1

Používáme PES, zpravidla popsanou silovým polem

- Minimalizace energie (T = 0), „optimalizace struktury“
- Refinement – zpřesnění struktury (z rozptylových experimentů)
- Biochemie: tvar molekul (klíč + zámek): docking, síly (hydrofilní/hydrofobní...)
- Deskriptory pro QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship)



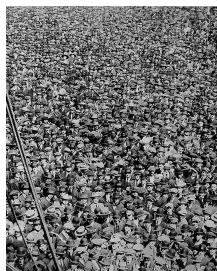
... ale co **pohyb**?

lepší varianty mohou používat i simulace – viz dále

Co je to pohyb?

6/34 pch1

- „Skutečný“ pohyb molekul v čase
- Všechny možné konfigurace (molekul) zprůměrované v čase:



Statistická termodynamika se zabývá výpočtem veličin (bod varu, afinita ligandu k receptoru...) na základě představy (makro)stavu systému jako „průměru“ všech možných konfigurací

Molekulové simulace

7/34 pch1

- molekulová dynamika (MD)
 - časový vývoj systému složeného z mnoha molekul
 - pohyb každého atomu je určen silami, které na něj v každém okamžiku působí
- metoda Monte Carlo (MC); přesnější Metropolisova metoda a varianty
 - posloupnost konfigurací systému generována pomocí náhodných čísel
 - provedeme náhodný pohyb molekuly a rozhodneme se, zda jej přijmeme (tak, aby pravděpodobnosti výskytu konfigurací molekul byly stejné jako v realitě)
- kinetické Monte Carlo
 - simulovaný děj je rozdělen na elementární události (např. adsorpcí atomu na rostoucí krystalu, reakce na katalyzátoru)
 - událost, ke které dojde, vybíráme podle známé pravděpodobnosti
- kvantové simulace – MD, MC
- metody Las Vegas – náhodná cesta k deterministickému výsledku (náhodný pivot)

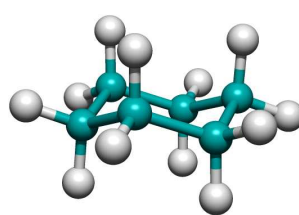
Co simulujeme

8/34 pch1

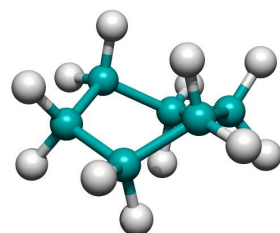
- Kapaliny:
 - vliv struktury na vlastnosti (anomálie vody), roztoky
 - fázové rovnováhy, rozpustnost
 - povrchy a rozhraní, surfaktanty
- Pevné látky:
 - struktura krystalů, materiály (poruchy)
 - adsorpcí (zeolity)
- Biochemie:
 - proteiny, nukleové kyseliny, iontové kanály, lipidické membrány
- Nanoobjekty:
 - micely, polymery, samoskladba (coarse-grained modely, mřížky)
- Podobnými metodami lze studovat:
 - synek materiálu, optimalizace, šíření epidemií, aktivní hmota a další modely „agentů“, evo-devo (evoluční vývojová biologie)...

Optimalizace struktury (molekulová mechanika)

uvodsim/blend.sh 9/34 pch1



židlička
chair
experiment: 28 kJ/mol
model: 26 kJ/mol



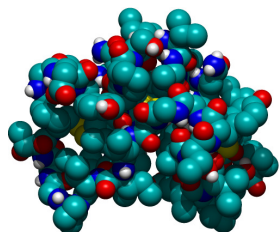
zkřížená vanička
twist (skew) boat
experiment: 45 kJ/mol
model: 53 kJ/mol

Molekulová mechanika – statický pohled

5/34 pch1

Používáme PES, zpravidla popsanou silovým polem

- Minimalizace energie (T = 0), „optimalizace struktury“
- Refinement – zpřesnění struktury (z rozptylových experimentů)
- Biochemie: tvar molekul (klíč + zámek): docking, síly (hydrofilní/hydrofobní...)
- Deskriptory pro QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship)



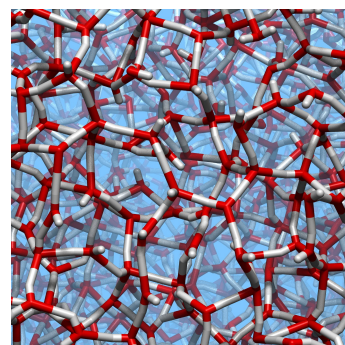
... ale co **pohyb**?

lepší varianty mohou používat i simulace – viz dále

Kapalná voda (rovnovážná MD)

water/liquidwater.sh 10/34 pch1

- 10000 molekul
- 300 K
- periodické ve směrech x, y
- adhezivní podložka
- neadhezivní poklička

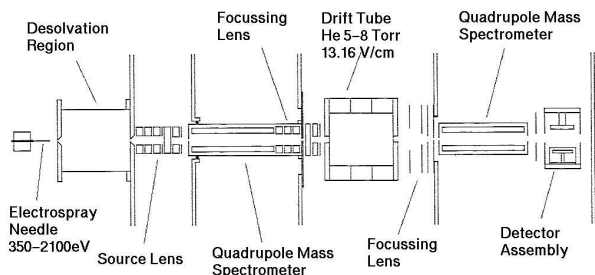


Další videa: <https://vesmir.cz/cz/on-line-clanky/2014/07/struktura-anomalie-vody.html>

Elektrosprej cytochromu C

uvodsim/cytox.sh 11/34
pch1

- Elektrosprej: rozprašování nabitých částic
- Měří se účinný průřez



Yi Mao, J. Woenckhaus, J. Kolafa, M.A. Ratner, M.F. Jarrold: *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 2712-2721 (1999)

SIMOLANT

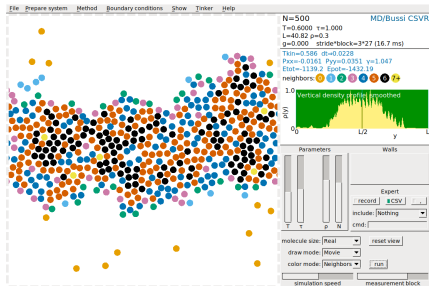
simolant 12/34
pch1

Vlastnosti:

- 2D „atomy“ (potenciál Lennard-Jonesova typu)
- odpudivé/přitažlivé stěny, gravitace
- MC i MD
- konstantní energie i termostat

Jevy:

- kondenzace plynu
- zmrznutí kapky
- poruchy krystalu
- kapilární deprese a elevace
- plyn v gravitačním poli
- rovnováha kapalina-pára
- nukleace



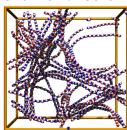
SIMOLANT WWW: <http://old.vsch.cz/fch/software/simolant/index-en.html>

Self-assembly (samoskladba)

show/janus.sh 13/34
pch1

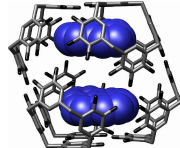
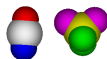
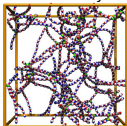
Supramolekulární chemie: skládání molekul pomocí (zpravidla) nekovalentních sil (van der Waals, vodíkové vazby) do strukturovaných celků

- Ukázka: dvoufunkční částice v roztoku $\approx$ Janus particles



credit: wikipedia, www.nasa.gov/mission/page/cassini

- Ukázka: + čtyřfunkční částice

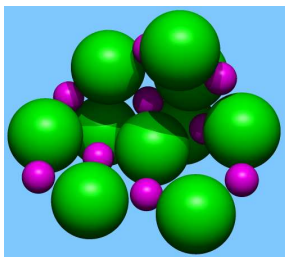


credit: Atwood et al., Science 309, 2037 (2005)

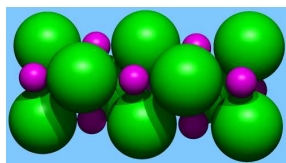
Jak dostat minimum energie

uvodsim/min.sh 14/34
pch1

Minimum energie (modelu) klastu $\text{Na}_{10}\text{Cl}_{10}$



rychlé chlazení (kalení)
minimalizace energie metodou
konjugovaných gradientů



pomalé chlazení (popouštění)
„simulované žihání“
simulace MD za snižující se teploty
(Berendsenův termostat)

Simulované žihání (simulated annealing)

uvodsim/salesman.sh 100 15/34
pch1

Hledáme globální minimum funkce („energie“) s mnoha lokálními minimy

- Začneme nějakou špatnou konfigurací (např. náhodnou)
- Navrhujeme vhodné změny konfigurace $A_i \rightarrow A_j$
- Aplikujeme Metropolisovu metodu za snižující se „teploty“ T

Příklad: Problém obchodního cestujícího (traveling salesman)

- 100 měst náhodně ve čtverci 1×1
- Konfigurace = pořadí měst
- „energie“ = délka cesty
- Změna konfigurace = změna 2 náhodně zvolených měst

for me (uvodsim/salesman.sh):
- random start
- numerical results in the console

„greedy“
(Metropolis $T = 0$)
 $l = 8.5778$



simulované
žihání
 $l = 7.6663$



genetický
algoritmus
 $l = 8.1817$

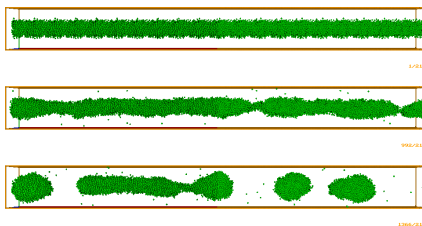


(Plateauova-)Rayleighova nestabilita

../simul/rayleigh/show.sh 16/34
pch1

Čůrek vody se rozpadá na kapky.

Pro poruchu $\propto \sin(kz)$ vznikne nestabilita pro $kr < 1$,
maximální nestabilita pro $kr = \ln 2$.

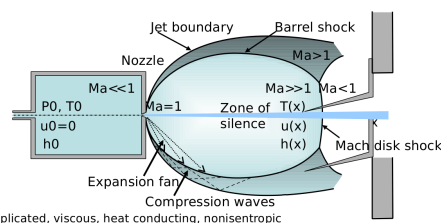


Nukleace při supersonické expanzi

show/supexp.sh 17/34
pch1

Vodní pára o tlaku cca 5 bar se použít velmi úzkým otvorem přes trysku do vakua a adiabaticky se ochlazuje pod bod mrazu. Lze tak studovat např. chemické reakce ve stratosféře.

Free Jet Expansion



credit: M. Farník

Otázka: Jaký je tvar, velikost a struktura klastřů ledu?

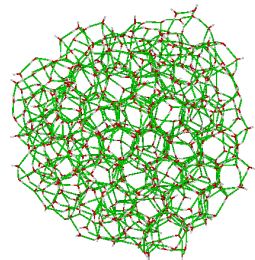
J. Klíma, J. Kolafa: *J. Chem. Theory Comput.* **14**, 2332-2340 (2018)

Tání nanočástic

show/kroupa.sh 18/34
pch1

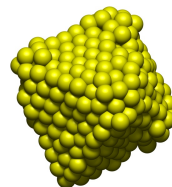
led

- kroupa z 600 molekul vody (led Ih)
- postupné ohřívání
- čas simulace = 5 ns
- tento model vody tají při 250 K



zlato

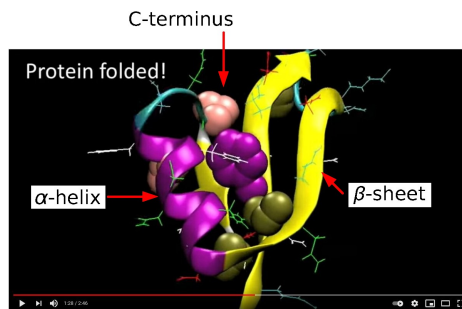
- nanokrystal s 489 atomy zlata
- postupné ohřívání
- čas simulace = 77 ps



nanočástice tají při nižší teplotě

Protein folding on the millisecond timescale

firefox <https://www.youtube.com/watch?v=gFcp2Xpd29I> 19/34
pch1

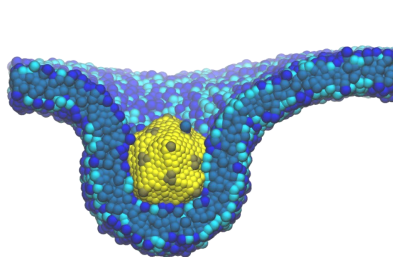


Credit: Pande Lab Science, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja9090353>

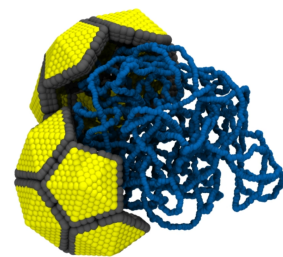
Hrubozrné simulace

vacha/vacha.sh 20/34
pch1

- zhrubený (hrubozrný, coarse-grain) model, Langevinův termostat (náhodné síly)
- voda není ukázána



endocytoza



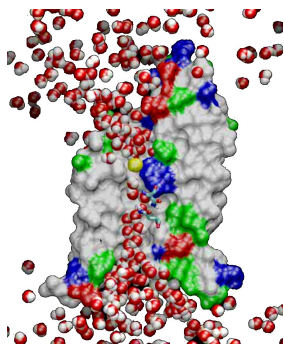
uvolnění RNA z kapsidy

Poděkování: © Robert Vácha (CEITEC)

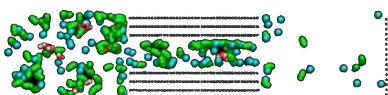
Póry

movies/jedlovsky.sh 21/34
pch1

difuze vody kanálem akvaporinu



difuze směsi vodní páry, dusíku a oxidu uhličitýho uhlíkovou nanotrubičkou

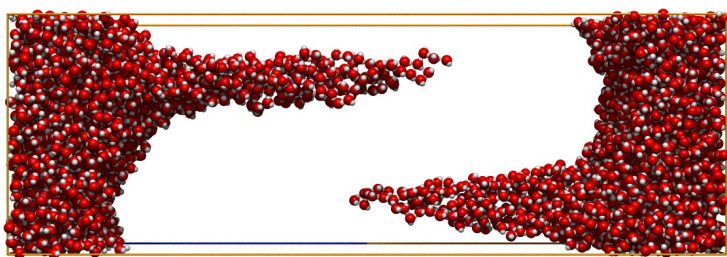


Poděkování: Pál Jedlovský

Electrospinning

.../simul/electrospinning/showcone.sh 22/34
pch1

- 5000 molekul SPC/E vody, pole 1.5 V/nm, čas simulace 135 ps
- electrospinning začíná vznikem tzv. Taylorova kužele
- špička se protáhne na vlákno, jež je stabilizované elektrickým polem

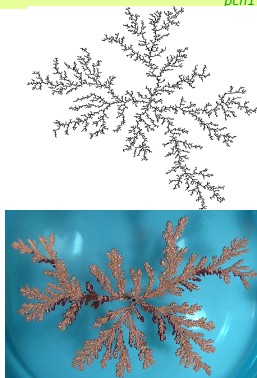
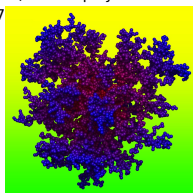


Jan Jirsák, Filip Moučka, Ivo Nezbeda: *Ind. Eng. Chem. Res.* **53**, 8257–8264 (2014)

Fraktální dimenze – náhodné fraktály

dendrimer-n500;show/pf.sh 23/34
pch1

- Trajektorie Brownova pohybu (náhodná procházka s protínáním, lineární polymer v θ -rozpouštědle): $D = 2$
- Náhodná procházka bez protínání (lineární polymer v dobrém rozpouštědle) ve 3D: $D = 1.7$
- Dendrimer (vzniklý difuzní řízenou agregací, ve 2D): $D = 1.7$
- Dendrimer vzniklý difuzní řízenou agregací (ve 3D): $D = 2.5$
- Brokolice $D = 2.66$
- Povrch plíc $D = 2.97$



elektrodepozice mědi →
credit: wikipedia

Buněčné automaty

show/automata.sh 24/34
pch1

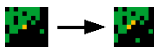
Deterministický příklad: Conwayova hra „Life“

Credits: <https://conwaylife.com>, Animation: Wikipedia



Stochastický příklad: „Požár pralesa“: tři stavy: ■ popel / ■ strom / ■ oheň:

- Má-li živý strom hořícího souseda, vzplane.
- Hořící strom se změní na popel.
- Na spáleništi vyroste nový strom s pravděpodobností p

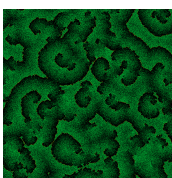


Kontext: reakčně-difuzní mechanismus vzniku vzorů (pattern formation, Turing)

← Požár pralesa, $p = 0.001$

Reakce Bélousova–Žabotinského →

Vzory na kůži žirafy →



Aktivní hmota

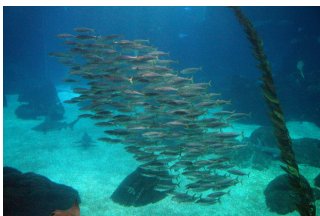
firefox <https://www.youtube.com/watch?v=tsltaRGm62k> 25/34
pch1

Aktivní hmota se skládá z **agentů**

- Kolektivní pohyb živočichů: 2D: stádo, dav; 3D: roj, hejno
- Částice s vlastním aktivním pohybem (self-propelled particles), nanoboty, nanomotory
- Biologické tkáně, migrace buněk



credit: flock of starlings: wikipedia
Crowd Simulator



Vicsekův model

simolant -116 26/34
pch1

Tamás Vicsek, Maďarský fyzik (1995).

Agent i je popsán polohou $\vec{r}_i$ a rychlostí $\vec{v}_i$.

Simulace postupuje v cyklech, každý přes všechny agenty:

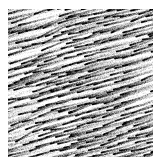
- Nová rychlost = průměr z rychlostí sousedů (do určité vzdálenosti c).
- Přičte se náhodná izotropně rozložená rychlost (šum).
- Rychlost agenta je normalizovaná, $|\vec{v}_i| = v_0$.

Parametry: max. vzdálenost souseda c , rychlost v_0 , časový krok, šum (3 jsou nezávislé)

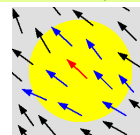
Model vykazuje fázový přechod 1. druhu:



chaotický pohyb



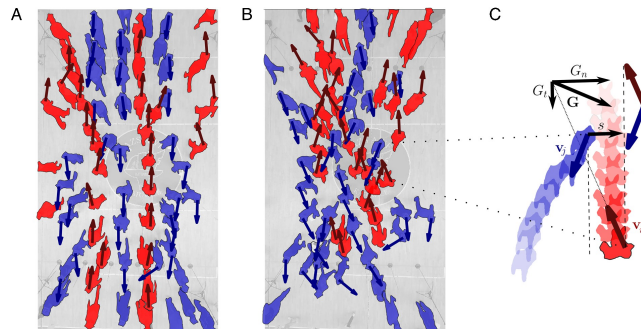
velké uspořádané oblasti



Dav

start movies/pnas.2420697122.sm01.mp4 27/34
pch1

K.A. Bacik et al.: Order-disorder transition in multidirectional crowds, PNAS (2025)



Síly mezi molekulami (a v molekulách)

28/34
pch1

Např dva atomy argonu $\bullet \bullet$ ve vzdálenosti r

Odpuzování (repulze) na kratších vzdálenostech je způsobeno překryvem orbitalů:

- Pauliho repulze: $u(r) \propto e^{-\text{const} \cdot r}$
- méně přesně: $u(r) \propto r^{-12}$
- kvalitativně: tuhá koule (tuhé těleso)

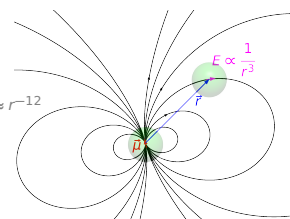
symbol $\propto$ znamená „je úměrný“

Přitahování (atrakce) na delších vzdálenostech – model fluktuující dipól-indukovaný dipól:

$$E \propto \frac{1}{r^3}, \quad \mu_{\text{ind}} \propto E, \quad u(r) \propto E \mu_{\text{ind}} \propto r^{-6}$$

- Londonovy (disperzní) síly: $u(r) \propto r^{-6}$ proto repulze $\approx r^{-12}$
- méně přesně: pravoúhlá jáma (square-well)
- ještě méně přesně: dlouhodosahové pozadí

Tyto interakce působí mezi všemi atomy ve všech molekulách



Modely interakce argon-argon

29/34
pch1

Lennard-Jonesův potenciál

$$u(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right]$$

↑ ↓
odpudivý člen přitažlivý člen

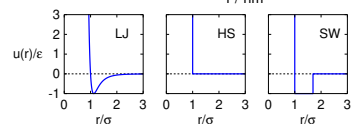
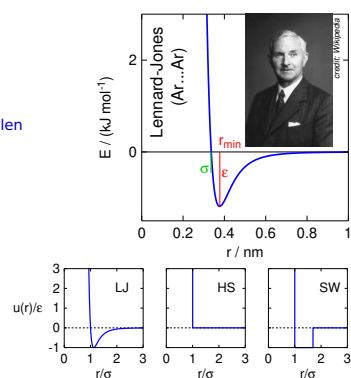
- ϵ = hloubka potenciálové jámy
- σ = velikost atomu

Tuhá koule + pravoúhlá jáma

hard sphere + square well

$$u(r) = \begin{cases} \infty & \text{pro } r < \sigma \\ -\epsilon & \text{pro } \sigma < r < \lambda\sigma \\ 0 & \text{pro } r > \lambda\sigma \end{cases}$$

kde $\lambda > 1$



Další síly mezi molekulami (a v molekulách)

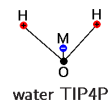
30/34
pch1

Elektrostatické síly

- ionty (a parciální náboje): $u(r) \propto r^{-1}$
- náboj–dipól: $u(r) \propto r^{-2}$ (závisí na úhlu)
- dipól–dipól: $u(r) \propto r^{-3}$ (závisí na úhlu)
- dipól–indukovaný dipól: $u(r) \propto r^{-6}$
- Londonovy (disperzní): $u(r) \propto r^{-6}$
- rotující dipóly: $u(r) \propto r^{-6}$

$$f = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_1 q_2}{r^2}$$

$$u = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_1 q_2}{r}$$



water TIP4P

Síly s potenciálem ubývající jako $-C/r^6$ se v chemii zpravidla nazývají van der Waalovy.

Intramolekulární síly

- vibrace vazeb a úhlů, torze, ...

Když všechno vyjádříme vzorcem a sečteme, dostaneme **silové pole** (force field)

Silové pole

31/34
pch1

Molekulový model či silové pole (force field) je matematický zápis energie molekuly nebo souboru molekul jako funkce souřadnic atomů, $\tilde{r}_i$, $i = 1, \dots, N$.

malé: tuhá tělesa – rotace
(voda 25 °C: vibruje 0.05 % molekul)

velké: mnoho členů

● vazebné síly:

● vibrace vazeb (1–2): $U = K(r - r_0)^2$
lze nahradit pevnou vazbou

● vibrace úhlů

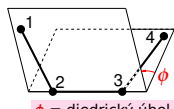
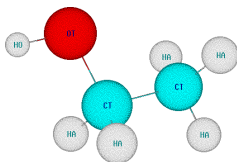
● torze (1–4) a torzní potenciál: $\sum_n K_n \cos(n\phi)$

● “improper torsion” (drží >C=O v rovině)

● nevazebné síly (částečně 1–4, 1–dále):
Lennard-Jones, náboje

A všechny příspěvky sečteme = aproximace **párové aditivity**

Noo, ideálně přesná není, řekněme na 90 %



ϕ = diedrický úhel

Konstrukce silových polí

32/34
pch1

● geometrie: spektroskopie, difrakce, kvantové výpočty

● vazebné síly: kvantové výpočty, spektroskopie

● Lennard-Jones σ : experimentální hustota, struktura (difrakce)

● Lennard-Jones ϵ : výparná entalpie

● parciální náboje:

– dipólové momenty: spektroskopie, permitivita

– kvantové výpočty (Mulliken, CHELPG = CHarges from Electrostatic Potentials using a Grid based method)

● a/nebo: struktura klastřů (z kvantových výpočtů)

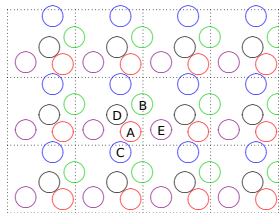
Okrajové podmínky

simulant -N5 -Pbc=2 33/34
pch1

● vakuové (kartézské, volné): kapka, protein ve vakuu, aj.

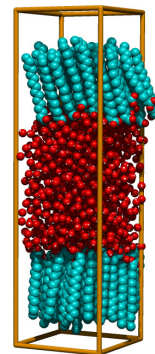
volný povrch nebo pevné stěny $\Rightarrow$ velké povrchové jevy
(1000 molekul v krychli $10^3 \rightarrow 8^3 = 512$ je “uvnitř”)

● „divná baňka“: periodické okrajové podmínky (též cyklické, toroidální)



● periodické jen v některých souřadnicích: póry, vrstva (slab), ...

Ted Chiang: *Tower of Babylon*



Konstrukce silových polí

32/34
pch1

● geometrie: spektroskopie, difrakce, kvantové výpočty

● vazebné síly: kvantové výpočty, spektroskopie

● Lennard-Jones σ : experimentální hustota, struktura (difrakce)

● Lennard-Jones ϵ : výparná entalpie

● parciální náboje:

– dipólové momenty: spektroskopie, permitivita

– kvantové výpočty (Mulliken, CHELPG = CHarges from Electrostatic Potentials using a Grid based method)

● a/nebo: struktura klastřů (z kvantových výpočtů)

Výpočty pro simulace

./simul/ar/showdrop.sh 34/34
pch1

Příklad. Uprostřed periodické kubické simulační cely má být kapka z 1000 atomů kapalného argonu za teploty 85 K. Povrch kapky má být vzdálen od povrchu nejbližšího periodického obrazu o průměr kapky. Jak velký bude box? Uveďte v Å. Hustota argonu je 1.4 g cm^{-3} , $M = 40 \text{ g mol}^{-1}$.

$$V_1 = \frac{M}{\rho N_A} = \frac{0.040 \text{ kg mol}^{-1}}{1400 \text{ kg m}^{-3} \times 6.022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}}$$

$$= 4.74 \times 10^{-29} \text{ m}^3$$

$$\frac{4}{3}\pi r^3 = 1000 V_1$$

$$r = \sqrt[3]{\frac{1000 V_1}{\frac{4}{3}\pi}} = 2.245 \times 10^{-9} \text{ m}$$

$$L = 4r = 9.0 \times 10^{-9} \text{ m} = 9.0 \text{ nm} = \underline{90 \text{ Å}}$$

