



КОНСТРУКТОР СУПРАМОЛЕКУЛ: ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ МНОГОМАСШТАБНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ НАНОСТРУКТУР С ЗАДАНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Ф.В. Григорьев^{1,2}, А.Н. Романов^{1,2}, Д.Н. Лайков^{1,2}

С.Н. Жабин^{1,2}, О.Ю. Купервассер², А. Ю. Головачева², В.Б. Сулимов^{1,2}



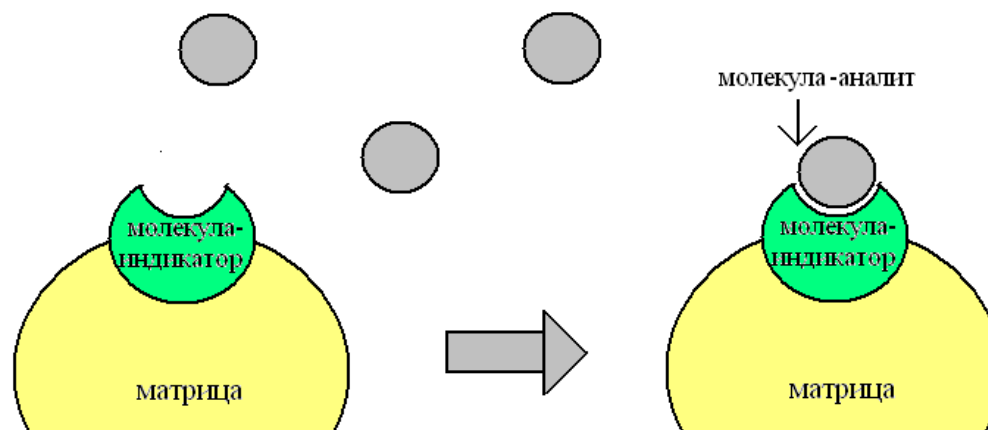
*¹ Научно – Исследовательский
Вычислительный Центр
МГУ им. М. В. Ломоносова
² ООО «Димонта»*

Контракт ООО «Димонта» с ЦФ РАН (№ 02.523.11.3014-ДМ/08 от 25 августа 2008г.)
по теме «Разработка программных средств многомасштабного моделирования
и виртуального проектирования наноструктурированных материалов» .



Задача: разработка оптических хемосенсоров

Чувствительный элемент хемосенсора - **супрамолекулярный комплекс**, спектр которого меняется при связывании с детектируемой молекулой



Задачи для многомасштабного молекулярного моделирования

- Структура супрамолекулы
- Оценка устойчивости супрамолекулы
- Расчет изменения спектра при связывании



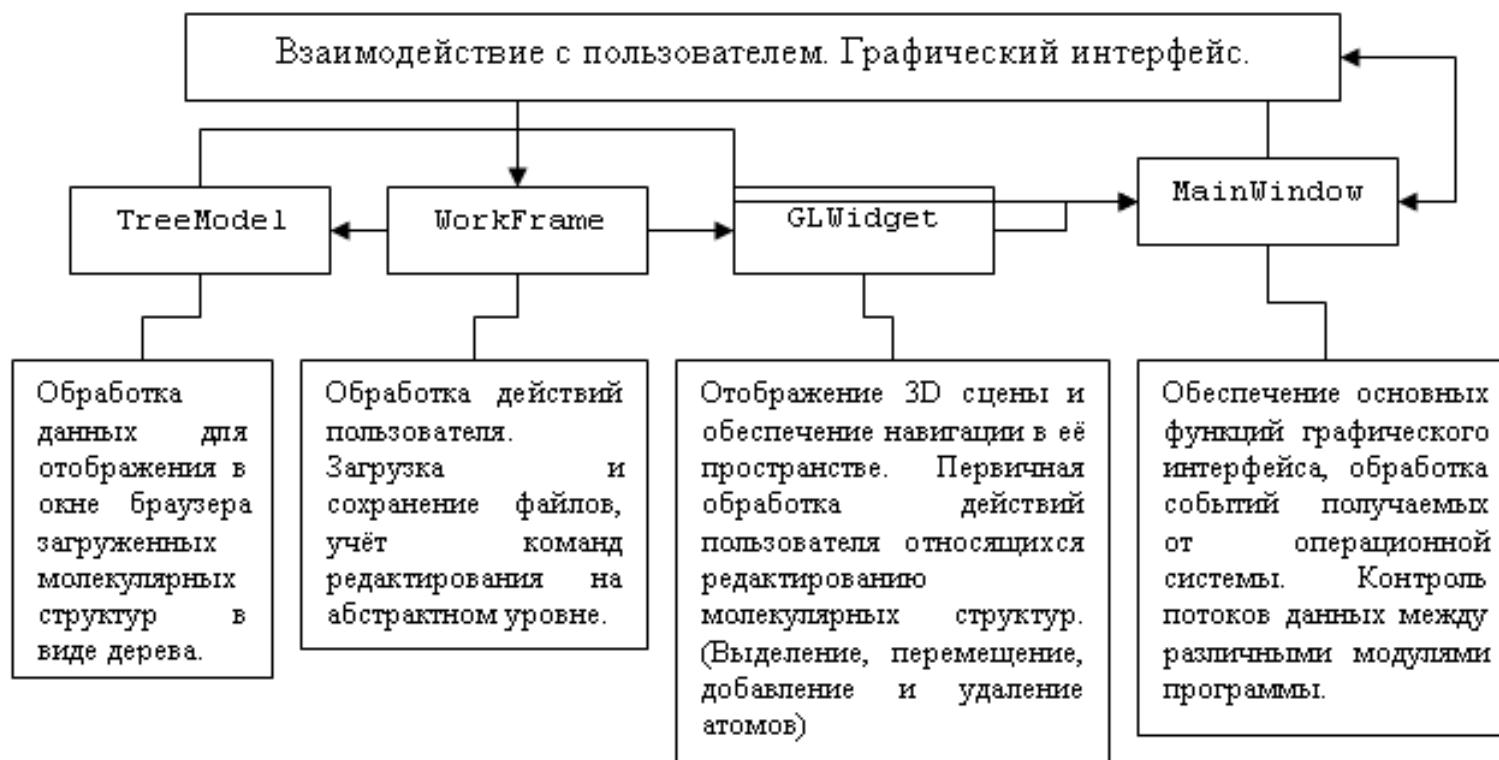
Конструктор супрамолекул

Функциональность

- Глобальная оптимизация структуры супрамолекулы
- Локальная оптимизация методами молекулярной механики (ММ)
- Расчет оптических спектров
- Визуализация и редактирование структур
- Учет влияния матрицы в рамках неявной моделей
- Учет колебательного вклада в свободную энергию образования супрамолекулы по результатам МД моделирования
- Оценка устойчивости супрамолекулы



Молекулярный редактор



язык программирования C++

графический оконный интерфейс на основе библиотеки QT4 (TrollTech)

отображение трёхмерных объектов – OpenGL

(обращение через QT4)



Молекулярный редактор

[c-] [none_] 7 695 824 k of 22 287 312 k free

c:\nanoproject\work*.*

Name	Ext	Size	↑Date	Attr
↑..[..]		<DIR>	24.02.2009 03:41	----
Microsoft.VC80.CRT	manifest	1 869	01.12.2006 21:03	-a--
msvcp80	dll	548 864	01.12.2006 21:03	-a--
msvcr80	dll	626 688	01.12.2006 21:03	-a--
msvcm80	dll	479 232	02.12.2006 05:22	-a--
SmpITable	txt	18 932	20.03.2008 16:39	-a--
QtCore4	dll	2 088 960	15.10.2008 05:22	-a--
QtGui4	dll	7 647 232	15.10.2008 05:32	-a--
QtOpenGL4	dll	438 272	15.10.2008 05:36	-a--
MolRed.exe	manifest	639	27.10.2008 10:58	-a--
MolRed	exe	339 968	04.02.2009 14:13	-a--

[c-] [local disk] 97 318 072 k of 156 280 288 k free

c:\fedor\nano_programs\COMOL\Debug\MOLRED\Structures*.*

Name	Ext	Size	↑Date	Attr
↑[..]		<DIR>	13.04.2009 12:46	----
[acids]		<DIR>	13.04.2009 12:46	----
[Analits]		<DIR>	13.04.2009 12:46	----
[fullerenes]		<DIR>	13.04.2009 12:46	----
[heterocyclic]		<DIR>	13.04.2009 12:46	----
[hydrocarbons]		<DIR>	13.04.2009 12:46	----
[Indicators]		<DIR>	13.04.2009 12:46	----
[macrocycles]		<DIR>	13.04.2009 12:46	----
[nanotubes]		<DIR>	13.04.2009 12:46	----
[rings]		<DIR>	13.04.2009 12:46	----
[simple compounds]		<DIR>	13.04.2009 12:46	----



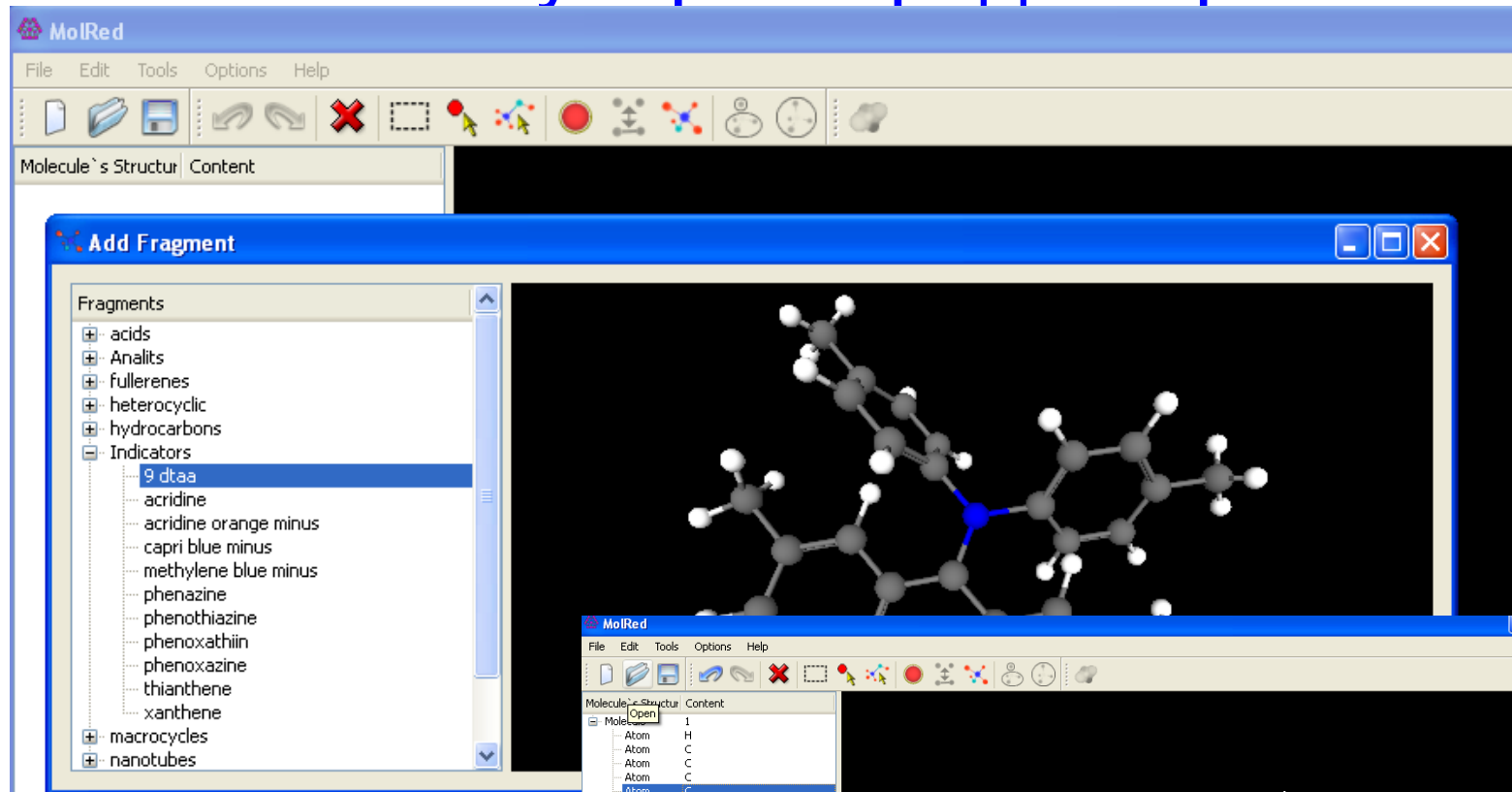
Молекулярный редактор

Описание

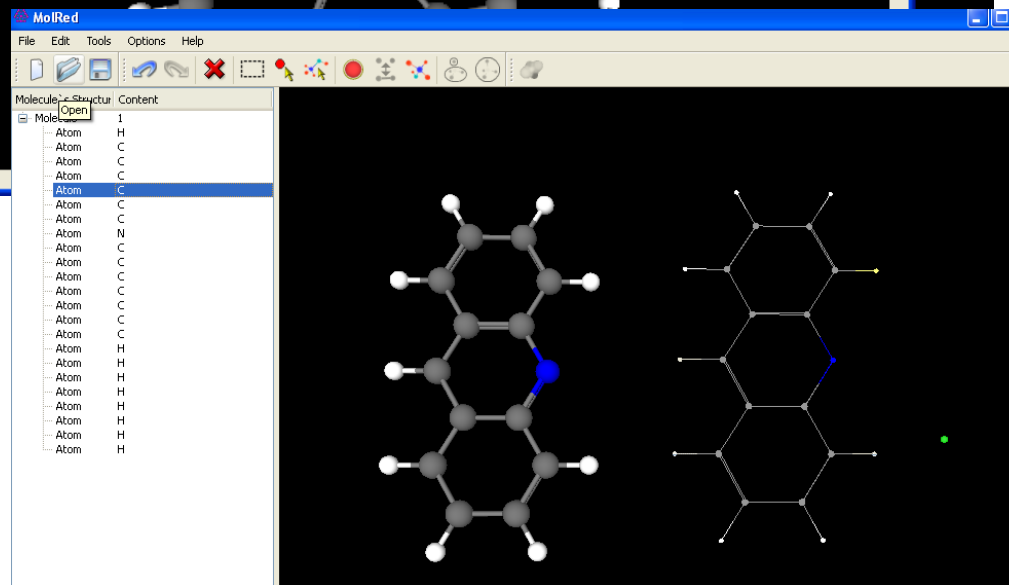
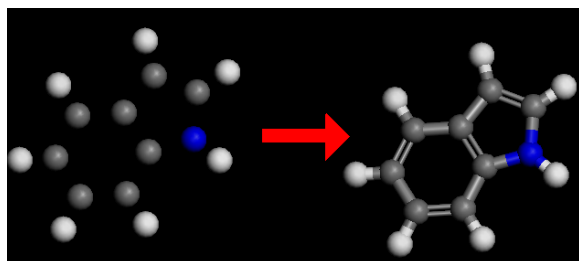
1. Добавить атом: Tools -> Add Atom, выбрать атом из появившейся таблицы. Новый атом появится в центре экрана.
2. Поступательно перемещение атома (или группы атомов): двойным щелчком левой кнопки мыши выделить атом (Удерживая shift можно выбрать несколько атомов). Затем переход в режим перемещения атомов: двойной щелчок правой кнопки мыши. Для перемещения выделенных атомов вдоль плоскости параллельной плоскости экрана нужно нажать левую кнопку мыши и удерживая её перемещать мышь. При этом перемещения атомов повторяют перемещения мыши. Для перемещения атомов вглубь экрана и наоборот можно использовать колесо мыши. Повторный двойной щелчок правой кнопки мыши приводит к выходу из режима перемещения атомов.
3. Удаление атома или группы атомов. Выделив группу атомов, нужно нажать клавишу delete. При этом будут удалены все выделенные атомы и все связи, которые образовывали эти выделенные атомы с другими атомами.
4. Добавление и удаление связей. Нужно выделить два атома. (При выделении другого числа атомов описанной ниже реакции не будет) Нажатие клавиши 'B' (англ.) производит либо создание новой связи, если до этого выделенные атомы не были связаны связью, либо изменение кратности связи (1 ->2, 2->3), или удаление связи если выделенные атомы уже были связаны связью кратности 3.
5. Функции Undo и Redo. Через систему оконного интерфейса: Edit->Undo или Edit->Redo. Также возможно использование стандарных сочетаний клавиш Cntr+Z и Cntr+Y



Молекулярный редактор



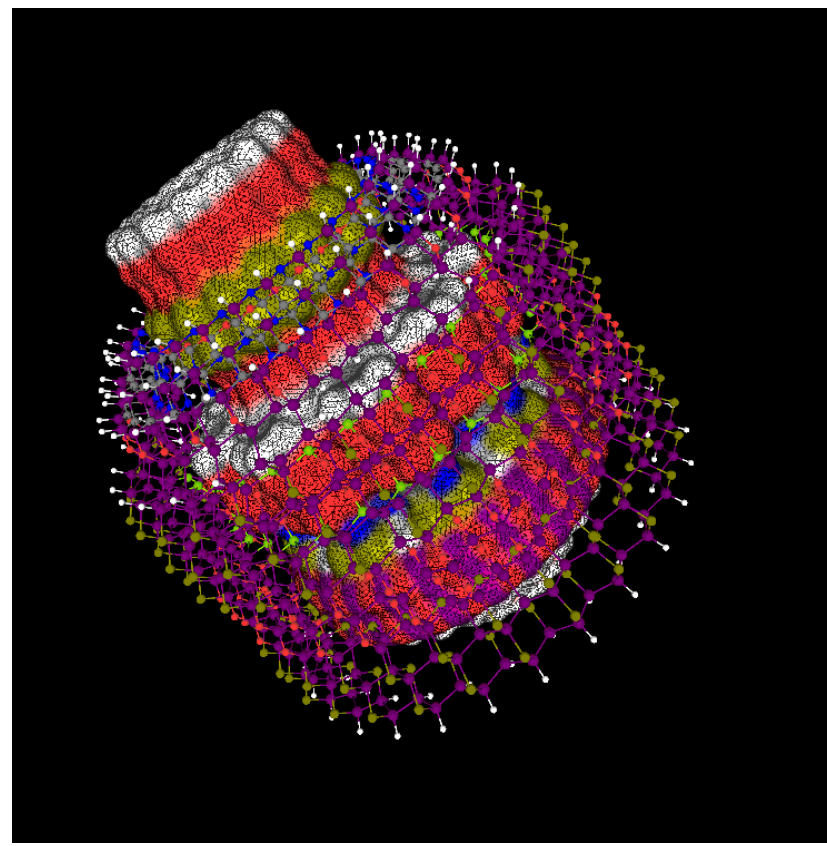
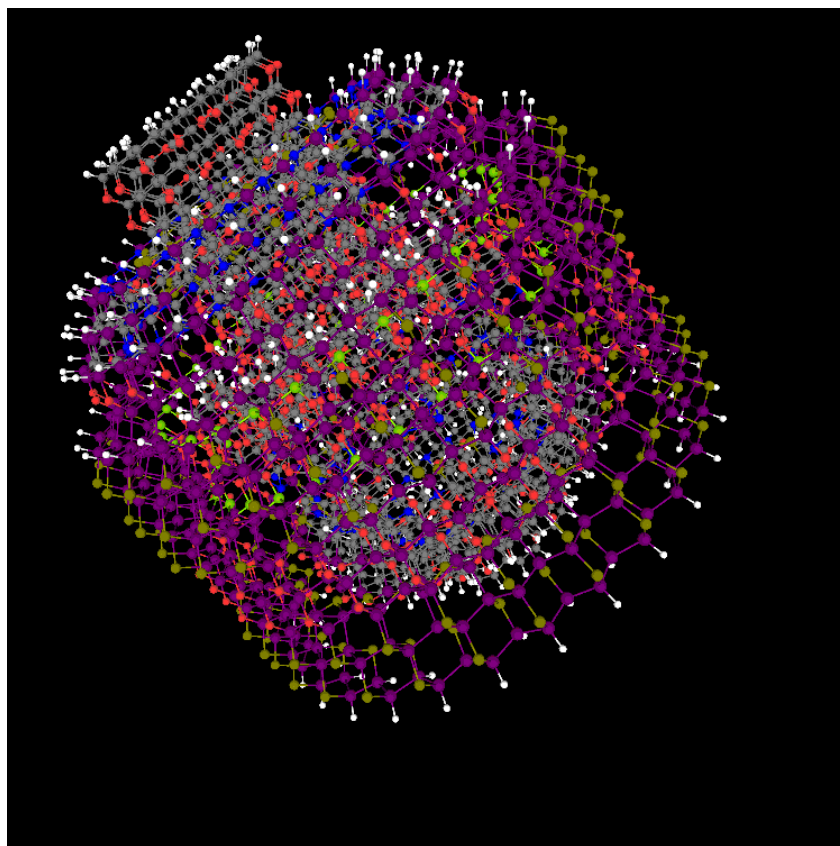
Генерация матрицы
связности





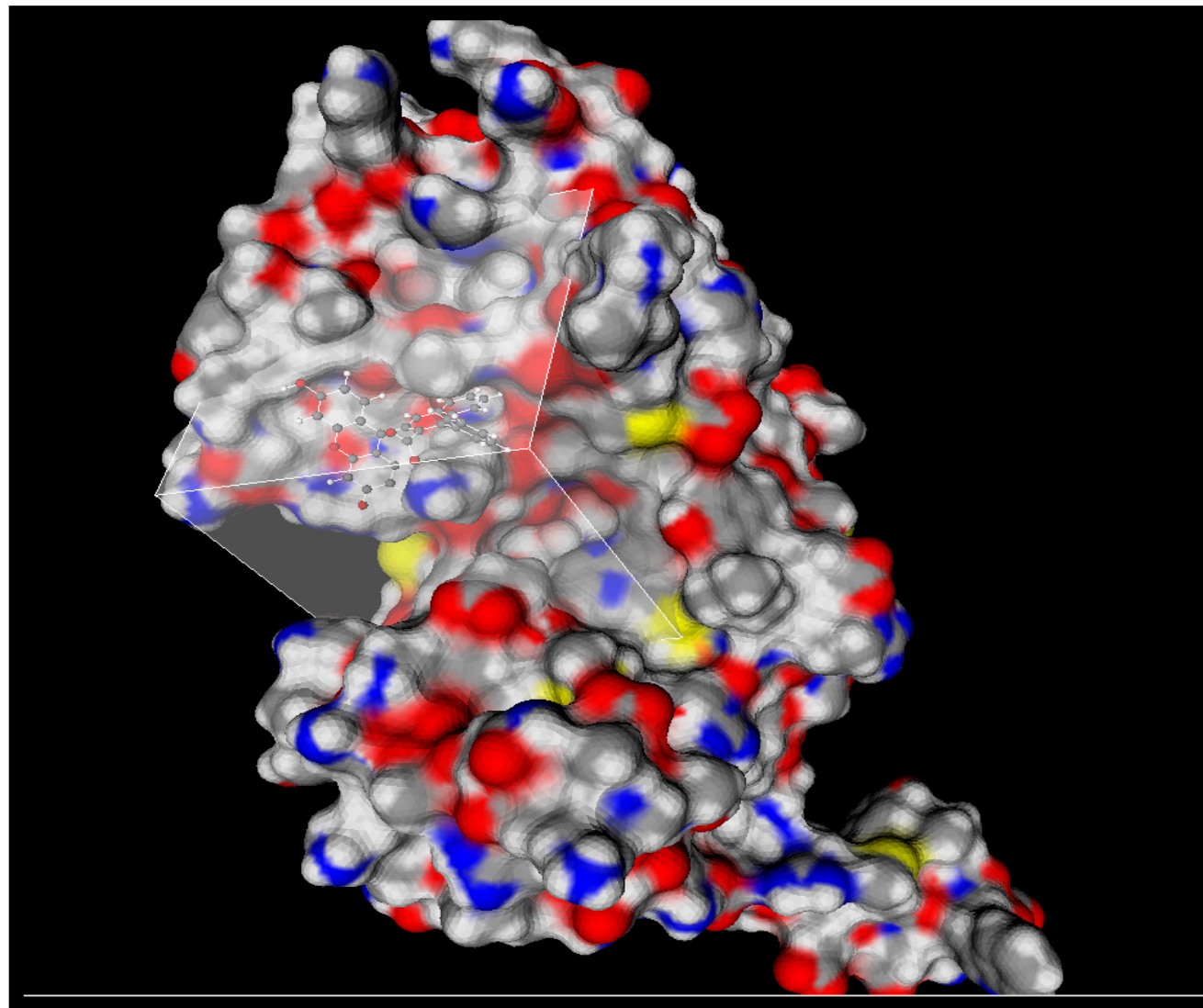
Молекулярный редактор

Работа с большим числом атомов,
построение поверхности





Молекулярный редактор





Модуль глобальной оптимизации

Назначение: поиск глобального минимума супрамолекулы, образованной аналитом, индикатором и фрагментами матрицы с использованием классических силовых полей



Для расчета межмолекулярного взаимодействия используется силовое поле MMFF94

Перед началом глобальной оптимизации определяются связи, вокруг которых возможно вращение. Соответствующие торсионные углы могут изменяться.

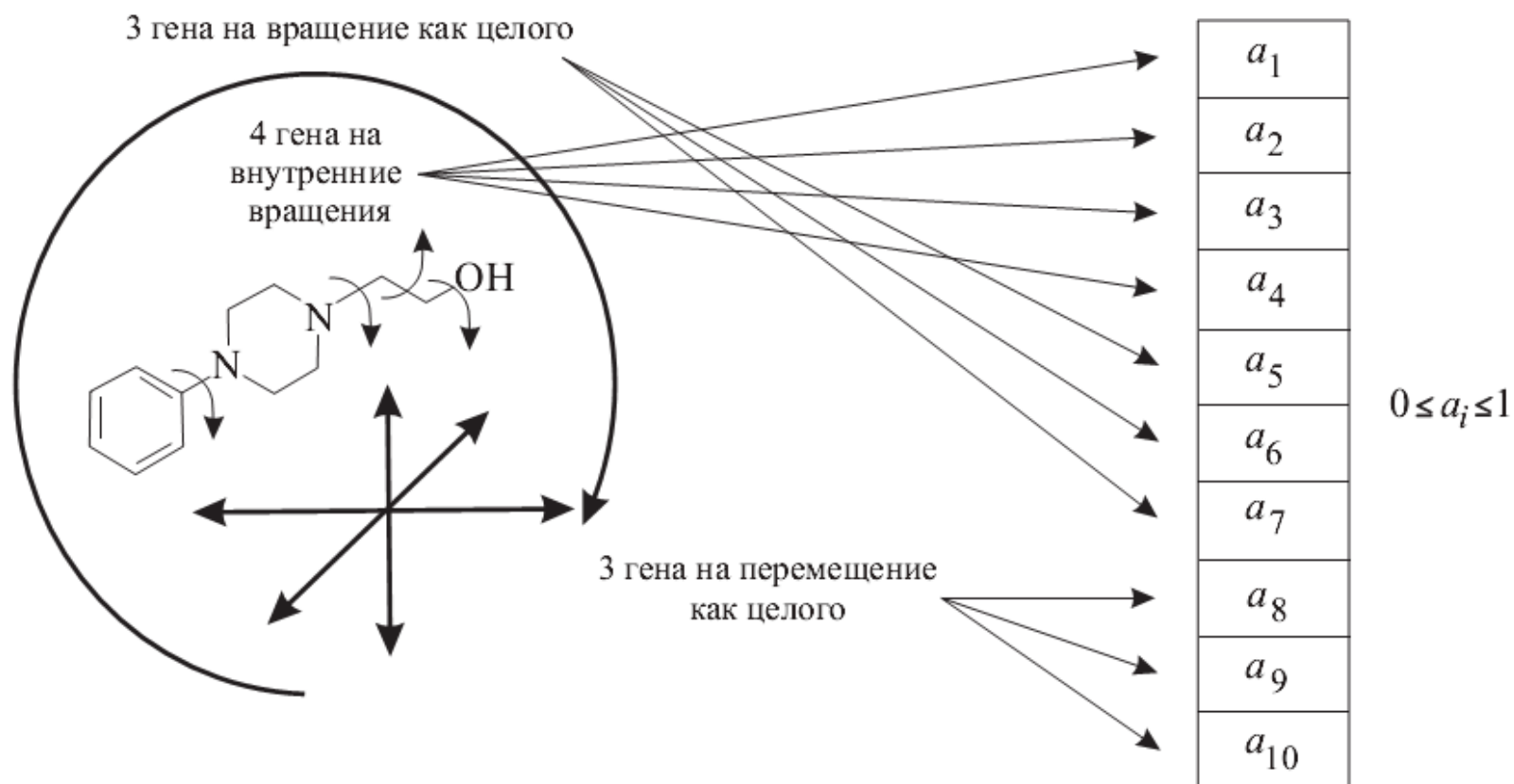
Валентные углы и длины связи остаются постоянными

Матрица остается жесткой

После проведения глобальной оптимизации требуется локальная оптимизация

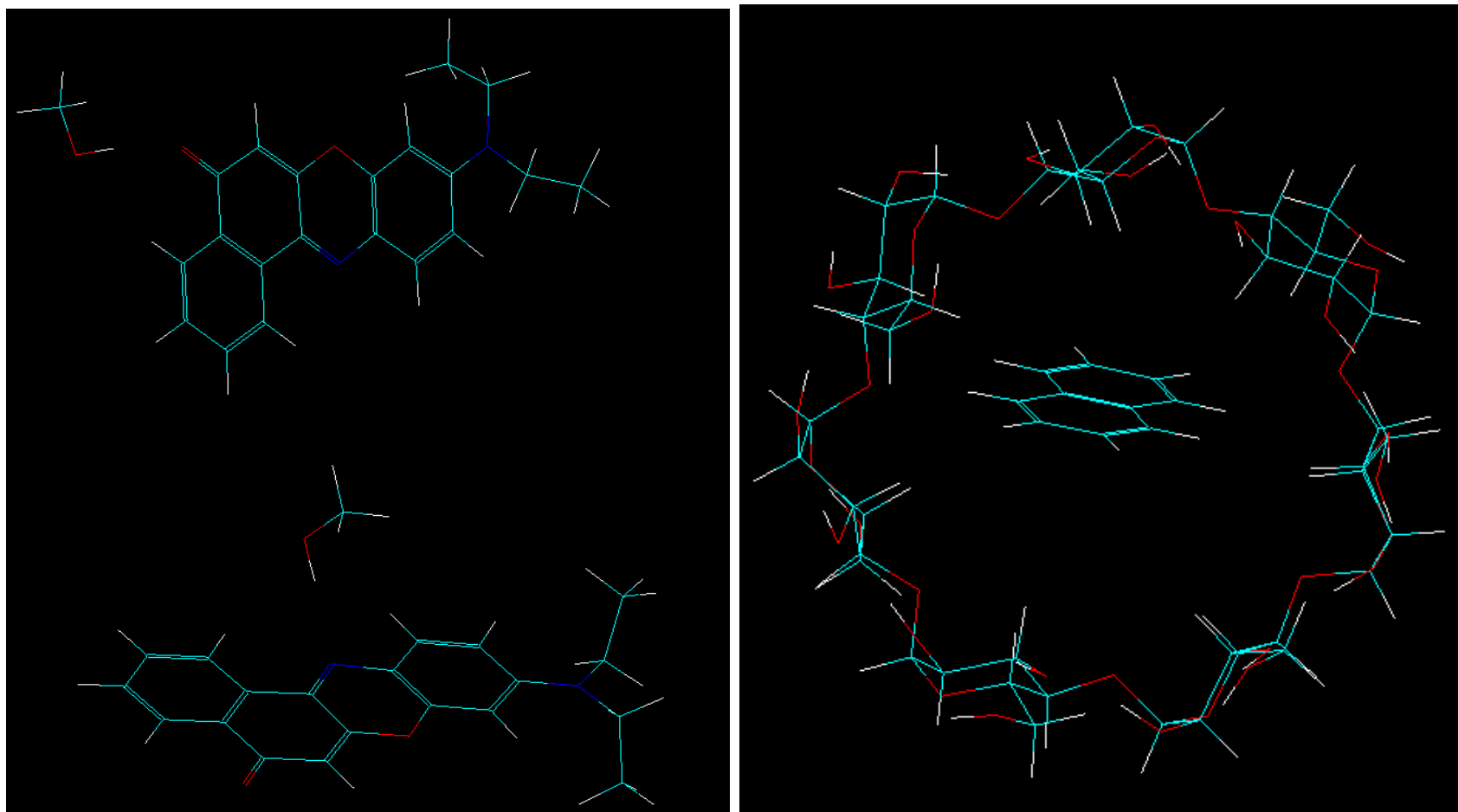


Модуль глобальной оптимизации





Конструктор супрамолекул: структура КОМПЛЕКСОВ





Оценка прочности комплекса

$$\Delta G_b = \Delta E + \Delta G_{tr} + \Delta G_{vib}$$

$$\Delta E = E(12) - E(1) - E(2)$$

ΔG_{tr} рассчитывается в приближении идеального газа

ΔG_{vib} рассчитывается в приближении эффективного квантового осциллятора с частотами, определенными из собственных чисел матрицы ковариаций координат атомов

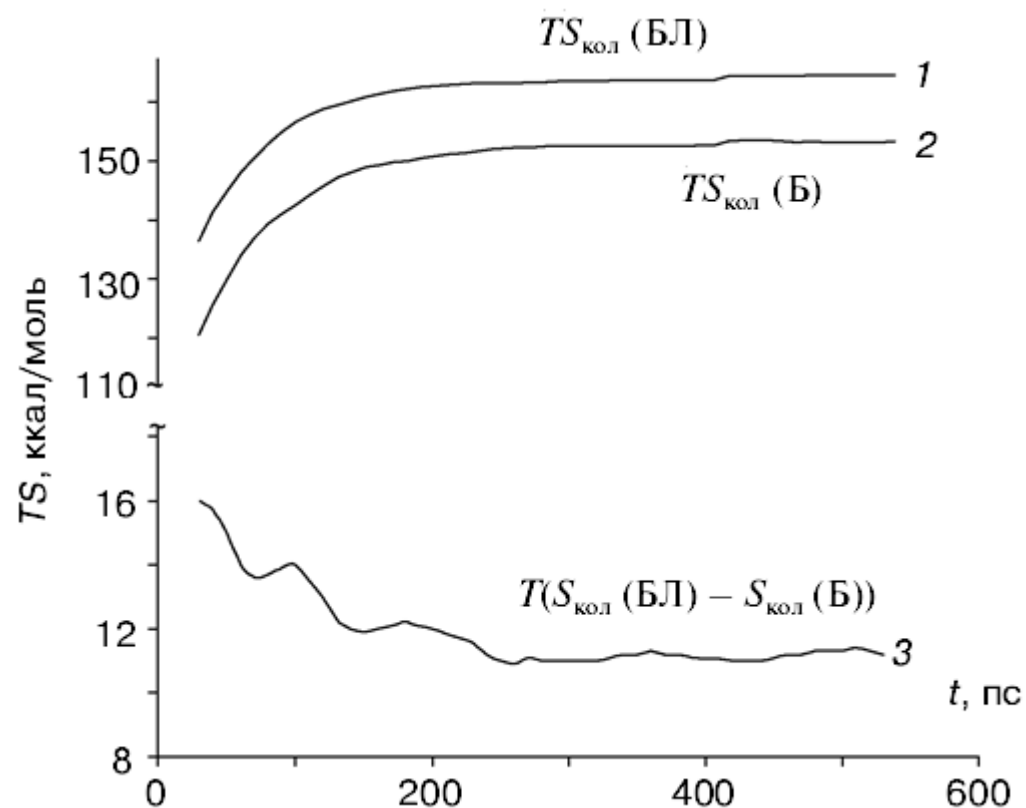
Возможен также учет энергии поляризации матрицы в рамках оригинальной неявной модели



Расчет ΔG_{vib}

Schlitter, J. (1993) *Chem. Phys. Let.*, 215, 617–621.

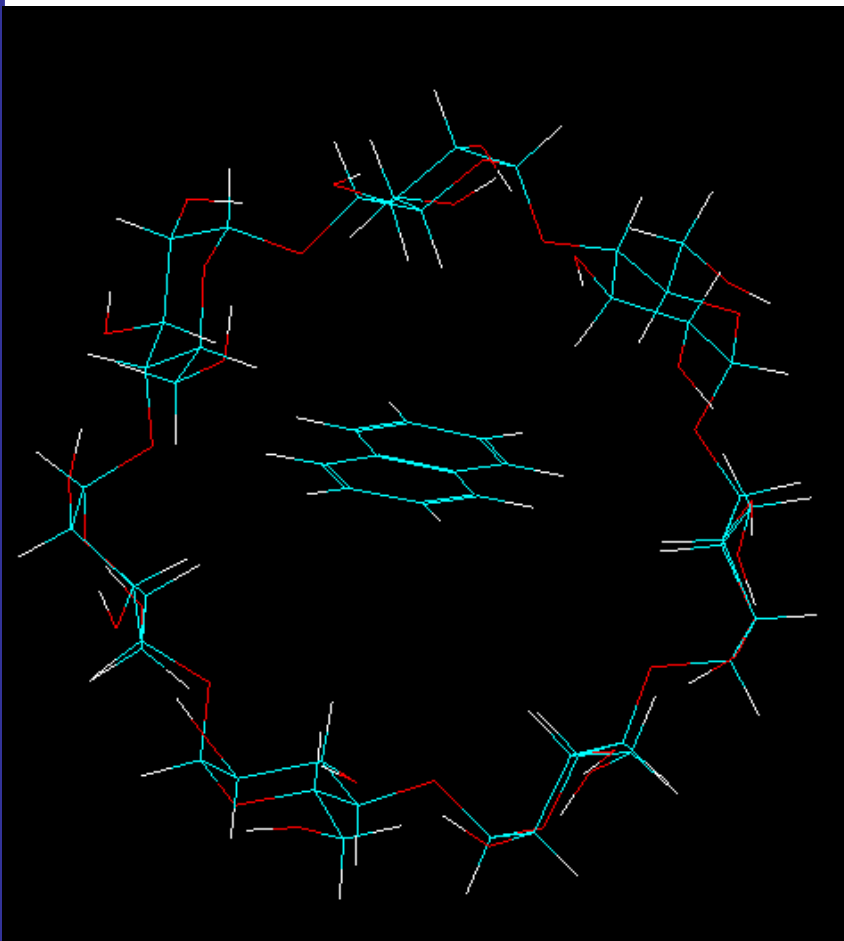
$$\sigma_{ij} = M^{1/2} \langle (q_i - \langle q_i \rangle)(q_j - \langle q_j \rangle) \rangle M^{1/2} \quad w_i = \sqrt{\frac{k_B T}{\lambda_i}}$$



Ф.В. Григорьев, С.В. Луцкина, А.Н. Романов, В.Б. Сулимов, Е.А. Никитина
БИОХИМИЯ, 2007, том 72, вып. 7, с. 963 – 973



Молекулярная динамика



- термостат Берендсена
- жесткий индикатор, гибкий анализ
- диагонализация матрицы ковариаций, вычисление собственных значений, расчет частот
- запись траектории в формате, совместимом с визуализатором молекулярно-динамических траекторий VMD



Учет энергии поляризации матрицы в рамках оригинальной неявной модели (М. В. Базилевский, ЦФ РАН и др.)

Обобщение формулы Борна:

$$G_{el} = -\frac{1}{2} \int \left(1 - \frac{1}{\varepsilon(r)} \right) E^2 dV$$

E – напряженность поля, создаваемого зарядами на атомах комплекса индикатор-аналит, помещенного в матрицу.

Диэлектрическая проницаемость зависит от расстояния от атомов комплекса индикатор – аналит.



Силовые поля

MMFF94:

- Создано в кампании MERCK для использования при разработке лекарств (Halgren, 1996)
- Обладает универсальной параметризацией
- Обладает алгоритмом автоматической типизации и расстановки силовых параметров

Генерация параметров

- Силовые константы, равновесные значения длин связи, валентных и торсионных углов из квантовохимического моделирования (MP2/6-31G*) различных конформаций около 1500 молекул, их равновесных геометрий и вибрационных спектров.
- **UvdW** – из квантовохимического моделирования (MP4(SDTQ)/Sadley's basis set) потенциальной энергии взаимодействия димеров малых молекул.
- **Ucoul** - из квантовохимического моделирования (HF/6-31G*) потенциальной энергии взаимодействия 70 димеров.
- Такой способ параметризации позволяет воспроизводить в рамках MMFF94 экспериментально известные длины связей с точностью до 0.014Å, валентные углы – 1.2°

Возможно использование силовых полей GROMACS, OPLS
(параметры задает пользователь)



Расчет оптических спектров: программа PRIRODA

Назначение: Расчет методами квантовой химии структуры и спектров поглощения молекул и комплексов

Входные данные: имена атомов и их координаты, мультиплетность и заряд молекулы, базис и уровень учета электронной корреляции, тип задания (оптимизация геометрии, расчет энергии в исходной геометрии, расчет спектра), специальные параметры.

Выходные данные: оптимизированная геометрия, полная энергия молекулы, характеристики возбужденных состояний

Фрагмент выходного файла

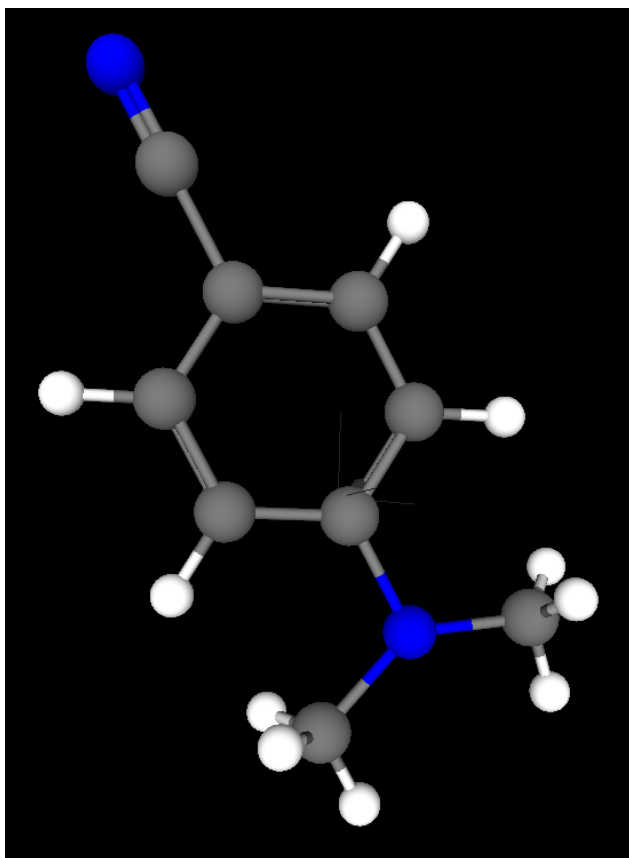
state no.	excitation (au)	energy (ev)	wavelength (nm)	transition moment (au)	oscillator strength
1	0.15263	4.1533	298.52389	0.443897	0.020050
2	0.16360	4.4518	278.50693	2.073627	0.468975
3	0.20043	5.4541	227.32551	0.000375	0.000000
4	0.20188	5.4934	225.69866	0.429443	0.024820
5	0.22181	6.0358	205.41667	0.669970	0.066374



Квантово-химическая программа Priroda

Время расчета электронно-возбужденных состояний молекулы DMABN в программе Priroda

(суперкомпьютер «Чебышев», 64 процессора)



Метод расчета	Время счета, мин.
TDDFT	0.25
CIS(2)	4.77
CIS(2')	4.48
EOM-CCSD	358.72



Конструктор супрамолекул: работа с программой

The image shows two instances of Total Commander 6.53. The top window is titled 'Total Commander 6.53 - Sam' and shows the directory 'c:\MEPHI_presentation\work*. *'. The bottom window shows the directory 'c:\MEPHI_presentation\work\BIN*. *'.

Name	Ext	Size	Date	Attr
[..]		<DIR>	27.05.2009 10:57	----
[BIN]		<DIR>	27.05.2009 10:52	----
bcd	hin	7 963	17.04.2009 13:54	-a--
INDAM	exe	434 237	26.05.2009 16:26	-a--
input_indam	txt	641	26.05.2009 16:18	-a--
methanol	hin	526	14.04.2009 18:28	-a--
nf	hin	1 176	17.04.2009 14:10	-a--
nile	hin	3 461	21.04.2009 15:34	-a--

Name	Ext	Size	Date	Attr
[..]		<DIR>	27.05.2009 10:52	----
[MMFF]		<DIR>	27.05.2009 10:52	----
dock2	exe	1 015 898	21.04.2009 15:32	-a--
ff	exe	761 925	24.03.2009 17:29	-a--
FORCEP	exe	598 079	26.05.2009 16:48	-a--
transform	exe	684 111	08.05.2009 13:54	-a--
work_example	inn	1 244	21.04.2009 15:34	-a--



Конструктор супрамолекул: работа с программой

Структура входного файла

```
input_indam.txt - Notepad
File Edit Format View Help
$MOL1
!nile.hin
!5h2o.hin
bcdr.hin
$END

$MOL2
!methanol.hin
nf.xyz
$END

$PARAMETERS
NRUNS 2 !NUMBER OF RUNS
NGEN 2 !NUMBER OF GENERATIONS
ITER 300 !MAX NUMBER OF THE ITERATIONS FOR LOCAL OPTIMIZATION
INTERNAL_CHARGES N,N !(Y,N) Y-internal charges for MOL1 and MOL2. Files mol1_ch.txt and mol2_ch.txt are required.
FORCE_FIELD MMFF94 !type of force field (MMFF94,GROMACS). If GROMACS, mol1.itp and mol2.itp are required.
MD Y !MD simulation of complex Y/N
$END

$MD
T 300 !temperature
NSTEPS 10000 !number of MD steps
$END
```



Конструктор супрамолекул: работа с программой

Структура выходного файла

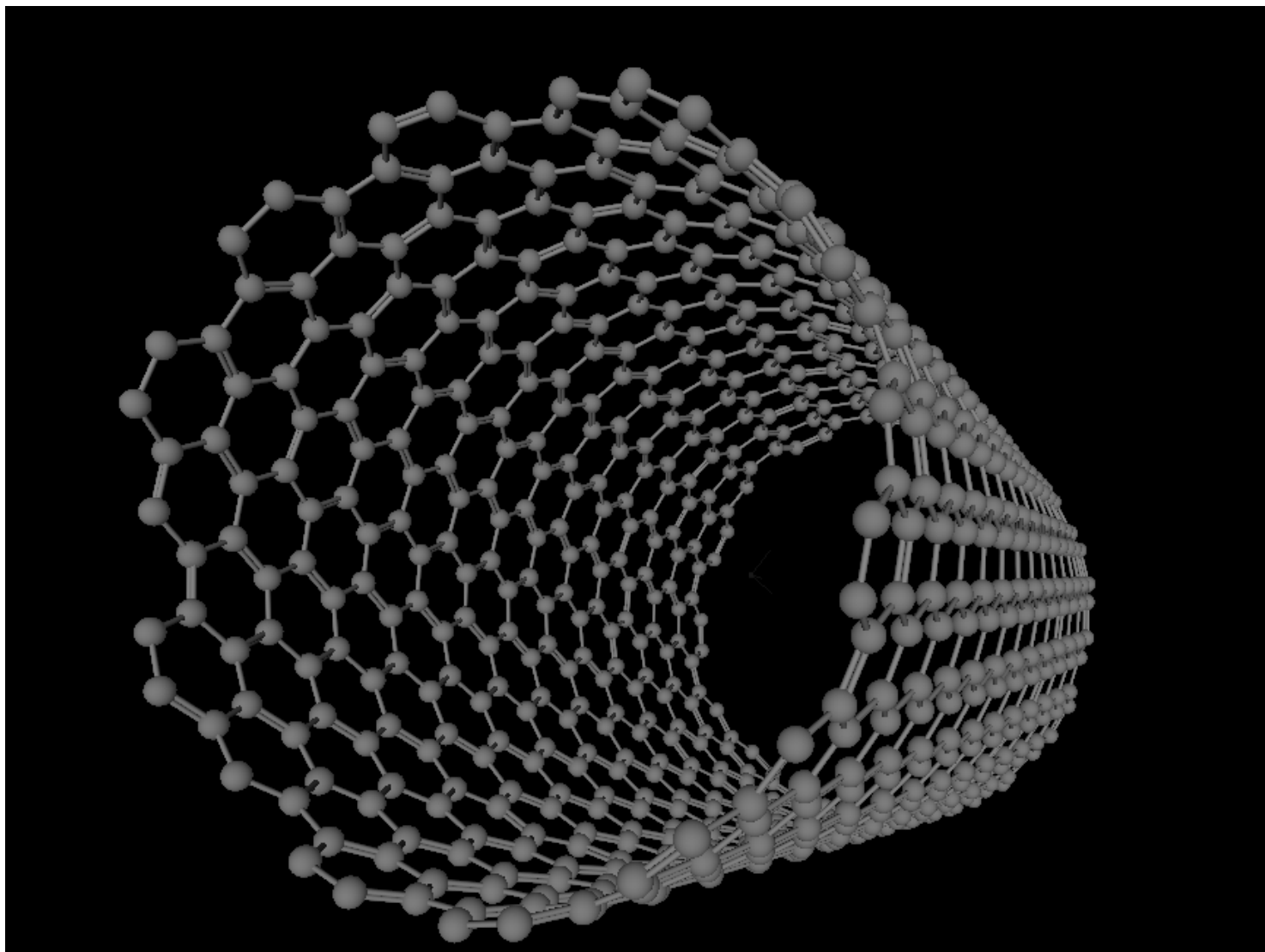
```
indam_out.txt - Notepad
File Edit Format View Help
MOL1:methanol.hin
MOL2:
5h2o.hin
NRUNS      5
NGEN       5
file name      E(mol1+mol2)-E(mol1)-E(mol2), kcal/mol
dock_mol2_01.hin      -9.4400
dock_mol2_02.hin      -9.4300
dock_mol2_03.hin      -9.5400
dock_mol2_04.hin      -9.4300
dock_mol2_05.hin      -9.4700
```

[-c-] [local disk] 97 309 560 k of 156 280 288 k free
c:\MEPHI_presentation\work*.*

Name	Ext	Size	Date
[..]	<DIR>		27.05.2009
[BIN]	<DIR>		27.05.2009
bcdr	hin	7 963	17.04.2009
dock_mol2_01_f	hin	1 330	22.05.2009
dock_mol2_01_f	mrk	1 777	22.05.2009
dock_mol2_02_f	hin	1 330	22.05.2009
dock_mol2_02_f	mrk	1 777	22.05.2009
dock_mol2_03_f	hin	1 330	22.05.2009
dock_mol2_03_f	mrk	1 777	22.05.2009



Спасибо за внимание





Силовое поле MMFF94

$$U_{MMFF} = \sum EB_{ij} + \sum EA_{ijk} + \sum ESB_{ijk} + \sum EOO P_{ijk;l} \\ + \sum ET_{ijk;l} + \sum EVdW_{ij} + \sum EQ_{ij}$$

НЕСВЯЗЕВЫЕ

$$EQ_{ij} = 332.0716 \frac{q_i q_j}{R_{ij}} \quad EVdW_{ij} = \varepsilon_{IJ} \left(\frac{1.07 R_{IJ}^*}{R_{ij} + 0.07 R_{IJ}^*} \right)^7 \left(\frac{1.12 R_{IJ}^{*7}}{R_{ij}^7 + 0.12 R_{IJ}^{*7}} - 2 \right)$$

$$EB_{ij} = 143.9325 \frac{kb_{ij}}{2} \Delta r_{ij}^2 (1 + cs \Delta r_{ij} + 7/12 cs^2 \Delta r_{ij}^2) \quad EA_{ijk} = 0.043844 \frac{ka_{ijk}}{2} \Delta \vartheta_{ijk}^2 (1 + cb \Delta \vartheta_{ijk})$$

$$ESB_{ijk} = 2.51210 (kba_{ijk} \Delta r_{ij} + kba_{kji} \Delta r_{kj}) \Delta \vartheta_{ijk}$$

СВЯЗЕВЫЕ

$$ET_{ijkl} = 0.5 (V_1 (1 + \cos \varphi) + V_2 (1 + \cos 2\varphi) + V_3 (1 + \cos 3\varphi))$$

$$EOOP_{ijk;l} = 0.043844 \frac{koop_{ijk;l}}{2} \chi_{ijk;l}^2$$