

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования  
«СЕВАСТОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Институт радиоэлектроники и информационной безопасности

## **МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ**

**Учебно-методическое пособие**

по выполнению лабораторных работ по дисциплине  
для студентов очной формы обучения  
направления 03.03.02 «Физика»

Севастополь  
СевГУ  
2019

УДК 577.113

М75

**Р е ц е н з е н т:**

В.В. Костюков - доктор физ.-мат. наук, профессор

*Ответственный за выпуск:*

**О.С. Завьялова** - заведующий кафедрой «Физика», канд. физ.-мат. наук, доцент

*Составитель:* Ю.В. Мухина

**М75 Молекулярное моделирование:** учеб.-метод. пособие по выполнению лабораторных работ по дисциплине для студентов очной формы обучения направления 03.03.02 «Физика» / Сост. Ю.В. Мухина. — Севастополь: СевГУ, 2019. — 42 с.

Цель учебно-методического пособия — оказание помощи студентам в выполнении лабораторного практикума по дисциплине «Молекулярное моделирование», а также в получении ими теоретических знаний и практических навыков самостоятельной работы с программами моделирования, приобретение навыков работы с базами данных белковых структур.

УДК 577.113

Учебно-методическое пособие рассмотрено и рекомендовано к изданию на заседании методической комиссии Института радиоэлектроники и информационной безопасности, протокол № 1 от 13 сентября 2018 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Лабораторная работа № 1. Получение структурных файлов молекул при помощи инструментов программы HyperChem                                            | 4  |
| Лабораторная работа № 2. Расчет энергии и оптимизация структуры молекулы                                                                             | 9  |
| Лабораторная работа № 3. Изучение свойств молекул                                                                                                    | 14 |
| Лабораторная работа № 4/5. Построение комплексов самоассоциата и гетероассоциата молекул                                                             | 18 |
| Лабораторная работа № 6. Расчет энергии гидрофобных взаимодействий при димеризации биомолекул                                                        | 21 |
| Лабораторная работа № 7. Изучение динамического поведения молекулы. Создание белков и полинуклеотидов при помощи библиотек аминокислот и нуклеотидов | 24 |
| Лабораторная работа № 8. Ознакомление с программой Gaussview                                                                                         | 28 |
| Лабораторная работа № 9. Ознакомление с основными расчетными методами Gaussian                                                                       | 31 |
| Лабораторная работа № 10. Расчеты свойств оптимизированной структуры                                                                                 | 34 |
| Лабораторная работа № 11. Расчет молекулярных орбиталей биомолекулы                                                                                  | 36 |
| Приложение А                                                                                                                                         | 39 |
| Библиографический список                                                                                                                             | 42 |

## Лабораторная работа № 1

### ПОЛУЧЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ ФАЙЛОВ МОЛЕКУЛ ПРИ ПОМОЩИ ИНСТРУМЕНТОВ ПРОГРАММЫ HYPERCHEM

#### Цель работы:

1. Получить структурные файлы двух молекул из банка данных и при помощи программы HyperChem (HCh).
2. Ознакомиться с программой HCh, научиться пользоваться основными инструментами.

#### Теоретическая часть:

Пространственная структура молекулы определяется ее топологией (т.е. описанием порядка соединения атомов друг с другом посредством химических связей) и совокупностью координат ее атомов. Топология биомолекулы при нековалентных взаимодействиях в водном растворе остается постоянной. Однако ее геометрия может претерпевать существенные изменения вследствие теплового движения или при взаимодействии с другими молекулами. При этом именно геометрия (конформация) молекул имеет большое значение в таких важных моно- и бимолекулярных реакциях, как сворачивание белков или комплексообразование белков и нуклеиновых кислот между собой и с молекулами БАС. Кроме того, очевидно, что от конформации молекулы будет зависеть энергия ее внутримолекулярных взаимодействий и взаимодействий с растворителем. Поэтому поиск оптимальной конформации биомолекул является важной задачей, предваряющей любую задачу молекулярного моделирования [1-3].

Экспериментальная же информация о структурах различных типов комплексов, в основном, черпается из результатов исследования комплексов методами рентгеноструктурного анализа (РСА) или методами ядерно-магнитного резонанса (ЯМР). После расшифровки первичных экспериментальных данных декартовы координаты атомов (кроме координат атомов водорода, которые трудно разрешить с достаточной точностью) помещаются в международную базу данных белковых структур Protein Data Bank (PDB), к которой имеется свободный доступ.

#### Порядок выполнения работы:

1. В соответствии с вариантом сохранить структурные файлы 2-х молекул из PDB банка данных. Поиск в интернет браузере:

<http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/pdbsum/GetPage.pl?pdbcode=n/a&template=ligletters.html&s=1>

В окне *Search ligand data* - ввести полное название лиганда (лат.), открыть одну из предложенных ссылок, сравнив химическую формулу молекулы сохранить координатный файл (значок ). Сохраненные файлы двух молекул, скопировать в рабочую папку заменив при этом расширение с \*.pl на \*.ent (или \*.hin), указав в названии (\*\_bank).

## 2. Общий алгоритм построения молекулы в HCh:

- создание двумерной модели молекулы;
- нахождение ее трехмерной структуры со стандартным набором параметров;
- введение и задание всех данных, если таковые известны: заряд, тип атомов, ограничения по структуре;
- установление метода расчета (эмпирический, полуэмпирический) и соответствующего для исследуемой системы поля;
- проведение оптимизации структуры молекулы (минимизация ее полной энергии) в соответствии с заданным методом расчета;
- исследование структуры на температурные режимы, случайные столкновения.

### Отображение атомов:

а) Откройте диалоговое окно таблицы элементов. Существует два способа сделать это:

- выбрать в меню *Build/Default Element*;
- двойное нажатие на инструменте рисования.
- 

Таблица 1. Основные инструменты, используемые в программе HyperChem

|                                                                                     | Щёлкнуть по иконке          |                                            | Щёлкнуть по экрану     |                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | один раз левой кнопкой      | два раза левой кнопкой                     | один раз левой кнопкой | один раз правой кнопкой                                                     |
|  | Рисовать                    | Таблица Менделеева                         | Нарисовать             | Стереть                                                                     |
|  | Выделять                    | Добавить атомы водорода и построить модель | Выделить               | Снять выделение                                                             |
|  | Вращать в пространстве      | Как вращать (значения)                     | Вращать                | Вращать выделение (если стоит опция в File → Pref. → Tool → Whole mol. tr.) |
|  | Вращать в плоскости экрана  | Как вращать (значения)                     | Вращать                | Вращать                                                                     |
|  | Сдвигать в плоскости экрана | Значения                                   | Сдвигать               | Сдвигать выделение                                                          |
|  | Сдвигать по оси Z           | Значения                                   | Сдвигать               | Сдвигать выделение                                                          |
|  | Увеличивать-уменьшать       | Задать увеличение                          |                        | Вниз по экрану – увеличить, вверх – уменьшить                               |
|  | Сдвигать по оси Z           | Границы видимости по Z                     | Сдвигать               | Сдвинуть выделенную часть                                                   |

Появившаяся таблица элементов позволяет выбрать необходимый атом из периодической таблицы, а также просмотреть его физические свойства с помощью нажатия на *Properties*. Выключить опции *Allow ions* и *Explicit hydrogens* (убрать галочку из окна активации опции).

✓ *Allow ions* – позволяет устанавливать с атомом большее/меньшее число связей чем возможно по его валентности, таким образом, получать ион.

✓ *Explicit Hydrogens* – HCh автоматически не будет добавлять атомы водорода к 2-мерной модели молекулы во время построения 3-мерной структуры.

б) Выберите углерод и закройте таблицу. Двойное нажатие на элементе позволяет одновременно выбрать атом и закрыть диалоговое окно, однако можно работать и при открытом диалоговом окне.

в) Л-нажатие (левая клавиша) в рабочем пространстве, появится выбранный атом. Последовательно нанесите 6 атомов в форме бензольного кольца.

г) Удалить лишний атом можно П-нажатием (правая клавиша) на этом атоме, при условии, что выбран инструмент рисования или ЛП-переносом выделить несколько атомов и удалить их.

д) Замените один из атомов в кольце на атом азота. Для построения/замены другого типа атома, снова войдите в таблицу элементов, выберите нужный атом и Л-нажатием на одном из атомов углерода замените его на азот, закройте таблицу.

Установление связей:

а) Используя инструмент рисование, Л-переносом соединить два атома связью.

б) Л-нажатие на одинарной связи превращает ее в двойную, следующее Л-нажатие на двойной связи – в тройную. После последовательного объединения всех 6 атомов, необходимо установить полуторную связь в кольце, сделав его ароматическим – это возможно сделать Д-нажатием (двойное нажатие) на любой связи в кольце, при этом должна появиться пунктирная линия.

Если связи не видны, проверьте, включен ли показ многократных связей: *Display/Show multiple bonds*.

Удалить связь или уменьшить порядок связи можно П-нажатием на лишней связи.

Построение своей молекулы:

а) Очистите рабочую область без сохранения результатов работы: значок чистого листа или *File/New*.

б) С использованием полученных ранее навыков постройте двумерный эскиз своей молекулы, нанесите необходимое количество связей.

Построение трехмерной структуры:

а) Конвертирование двухмерного наброска молекулы в трехмерную модель возможно двумя способами:

- в меню выбираем *Build/Add H & Model Build* - программа автоматически строит модель и добавляет водороды, при этом структура не соответствует своему равновесному состоянию, она лишь имеет стандартный набор параметров для длин и углов связей;

- или Д-нажатием на инструменте выбора.

Если H не появились, проверьте, выделена ли опция *Show Hydrogens* в меню *Display*.

б) Сохраните результат в рабочую папку, указав название молекулы, и в скобках отметьте (\*\_попортим), тип файла указать **hin**. При сохранении в диалоговом окне установите галочки в *PDB Options: Hydrogens, Connectivity*.

### 3. Различные типы представления и обозначения молекул:

а) Вначале установите для себя удобное цветовое сочетание – попробуйте различные настройки в меню *File/Preferences*. Удобнее всего *Bond Color* выбрать - *By element*.

б) Ознакомьтесь с возможностями меню *Display*. Зайдите в *Display/Rendering* выберите удобное представление молекулы, нагляднее всего – *Balls and Cylinders*.

в) Попробуйте различные обозначения атомов в меню *Display/Labels*

Перемещение, вращение и изменение размера молекулы:

а) Изучите инструменты вращения, удаления/приближения молекулы.

б) Выберите в меню *Select/Multiple Selections*. Инструментом выделения выделите все атомы боковой цепи молекулы, затем выберите инструмент вращения (*in-plane*)  и П-переносом вращайте боковую цепь относительно всей молекулы.

в) Для центрирования молекулы в рабочем поле нажмите *Space* или *Display/Scale to Fit*, если выделение не было отключено, то выделенный фрагмент будет в центре рабочей области.

Измерение и изменение структурных свойств молекулы:

а) Воспользуйтесь инструментом выделения и отметьте любой атом в молекуле, в случае выделения всей молекулы выберите в меню *Select/Atoms*. В меню *Build* выберите *Set Atom Charge*, в диалоговом окне введите любое +/- число. Таким образом, возможно вручную установить заряд определенного атома.

Для просмотра результата выберите: *Display/Labels* для атома отметить – *Charge*, или в меню *Select* уберите галочку с опции *Multiple Selection*, инструментом выделения отметьте атом с установленным зарядом в молекуле и обратите внимание на строку состояния, в которой появилось описание выделенного атома.

б) Выделите в меню *Select/Multiple Selection*. Отметьте 2 атома, затем 3 атома, всю молекулу и ознакомьтесь с ее свойствами: длинами связей, валентными, торсионными углами, расстояниями между несвязанными атомами.

в) Выделите два связанных атома, зайдите в меню *Build/Constrain Bond Length*, которое позволяет ввести ограничение на длину связи. Выделив три связанных атома, можно ввести ограничение на валентный угол, четыре – на торсионный. Ограничения будут учтены при оптимизации структуры – минимизации ее энергии.

г) Не сохраняйте введенные заряды и ограничения.

В результате получилась не оптимизированная структура, имеющая стандартный набор параметров – длины связей, валентные и торсионные углы.

**Контрольные вопросы:**

1. Как производится поиск структуры молекулы в PDB банке данных?
2. Каков алгоритм построения молекулы в программе HCh?
3. Как ввести известные из эксперимента свойства и ограничения перед проведением расчета?



## Лабораторная работа № 2

### РАСЧЕТ ЭНЕРГИИ И ОПТИМИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ МОЛЕКУЛЫ

#### **Цель работы:**

1. Выполнение расчетов энергии молекул. Оптимизация геометрии молекул.
2. Сравнение структурных свойств одинаковых систем.

#### **Теоретическая часть:**

В подавляющем большинстве случаев оптимизация геометрии молекул проводится путем минимизации потенциальной энергии взаимодействий (только внутримолекулярных или дополнительно с учетом водного окружения). Действительно, в статических системах, т.е. без учета теплового движения, энергетически наиболее выгодной будет система с наименьшей потенциальной энергией. Однако в растворе молекулы находятся в тепловом движении, следовательно, их конформации непрерывно изменяются. По этой причине имеет смысл говорить лишь об усредненной по времени пространственной геометрии молекулы. Кроме того, важную роль играет энтропийный фактор, характеризующий упорядоченность атомов, образующих молекулу. Таким образом, оптимизация геометрии молекулы с учетом ее теплового движения является единственно возможным корректным способом получить достоверную конформацию. Однако, тем не менее, оптимизация геометрии молекулы без теплового движения часто используется на практике для устранения слишком больших атом-атомных сил перед запуском процедуры моделирования теплового движения (молекулярной динамики - МД), которые приводят к неустойчивому решению уравнений движения в процессе МД.

Следует учитывать так же еще один важный фактор, влияющий на стабильность биомолекул в растворе и их взаимодействие друг с другом, - взаимодействие с водным окружением (гидратация). В случае, когда водное окружение молекулы растворенного вещества представляется в виде отдельных молекул воды, такое задание называется явным; если вода представляется в виде сплошной среды, такой подход называется неявным заданием растворителя. Очевидно, что преимуществом явного задания растворителя является детальное описание контактов «растворенное вещество-вода» на атом-атомном уровне, в т.ч. возможность вычисления водородных связей и анализ изменений гидратной оболочки в процессе теплового движения. Поэтому для сравнительно малых систем почти всегда используется явное задание водного окружения. Однако для больших молекул, насчитывающих десятки тысяч атомов (белки, нуклеиновые кислоты и их комплексы) гидратная оболочка также насчитывает число молекул воды такого же порядка. Поэтому расчет взаимодействий в такой системе, особенно дальнедействующих, является сложной вычислительной задачей даже в молекулярной механике [3]. Отметим, что в квантово-

механических расчетах в силу их сложности водное окружение практически не учитывается.

При явном задании водного окружения в большинстве случаев используется модель молекулы воды: заряд атома кислорода в этой модели равен  $q(O) = -0.834e$ , соответственно каждый из двух атомов водорода имеет заряд  $q(H) = 0.417e$ . Длина химических связей О-Н равен  $r = 0.957 \text{ \AA}$ , величина валентного угла составляет  $\theta = 104.52^\circ$ . Вычислим количество молекул воды на  $1 \text{ \AA}^3$  моделируемого объема:

$$n = \frac{N}{V} = \frac{m}{m_0 V} = \frac{\rho V}{m_0 V} = \frac{\rho N_A}{M} = \frac{10^3 \cdot 6.02 \cdot 10^{23}}{18 \cdot 10^{-3}} = \frac{1}{3} \cdot 10^{29} \frac{1}{\text{м}^3} = \frac{1}{30} \frac{1}{\text{\AA}^3}. \quad (2.1)$$

С помощью соотношения (2.1) можно оценить число молекул воды в моделируемой системе.

Наиболее простой и распространенный способ создать явным образом водное окружение состоит в помещении молекулы растворенного вещества в центр водного бокса, т.е. объема в форме прямоугольного параллелепипеда, заполненного молекулами воды. Расстояние между молекулами воды соответствует ее макроскопической плотности  $\rho = 1000 \text{ кг/м}^3$ . Программой автоматически удаляются молекулы воды, расположенные слишком близко к молекуле растворенного вещества (как правило, менее чем на  $2.7 \text{ \AA}$ ). При этом важным является рациональный выбор размеров бокса, определяемый наибольшими размерами («габаритами») молекулы растворенного вещества и толщиной гидратной оболочки. Считается, что при молекулярно-механических расчетах минимальная приемлемая толщина водной оболочки соответствует двойному слою молекул воды и составляет  $4 \dots 5 \text{ \AA}$ .

После создания водного бокса производится минимизация потенциальной энергии всей системы.

### Порядок выполнения работы:

1. Все сообщения, возникающие в строке состояния во время работы, можно сохранять в один файл для создания отчета с результатами расчетов.

- откройте программу заново или очистите рабочую область.

- выберите в меню *File/Start Log*, введите имя файла \*.log и сохраните в свою рабочую папку. С этого момента \*.log файл начинает собирать результаты любых выполняемых далее расчетов.

- в процессе есть возможность заносить комментарии в log-файл: *File/Log Comments*.

- в конце работы по построению оптимизированной молекулы следует закрыть log-файл *File/Stop Log*.

2. Откройте сохраненную ранее молекулу своего варианта (\*\_nonoptim), выбрать молекулу с более длинной боковой цепью. **Убедитесь, по количеству атомов водорода, о корректном задании двойных/полуторных связей!** Если водороды не видны, выделите в меню *Display/Show Hydrogens*.

Рассчитайте вначале энергию молекулы при помощи *Compute/Single Point*, данная команда позволяет рассчитать полную энергию молекулы и сред-

неквадратический градиент (RMS - root mean square deviation) текущей конфигурации атомов. Следует учесть, что при локальном минимуме энергии RMS стремится к нулю и полученная при этом молекула находится в равновесном состоянии. Обратите внимание на RMS и энергию вашей структуры в строке состояния. Значения энергии и градиента были сохранены в log-файл.

### 3. Оптимизация:

Перед проведением расчетов необходимо вначале задать силовое поле параметров, используя которое программа будет проводить оптимизацию молекулы: *Setup/MM (MM+, AMBER, OPLS)*.

- в меню *Compute/Geometry Optimization* выберете алгоритм минимизации: *Steepest descent* метод применяется когда молекула далека от равновесного состояния, *conjugate gradient* метод – лучше использовать когда минимум близко;

- в окне *Options* можно выбрать условия остановки процесса минимизации - значение RMS=0.1 или максимальное количество циклов минимизации.

Нажмите Ok, при этом начнется процесс по минимизации полной энергии молекулы, в строке состояния будут отображаться значения энергии и градиента, при достижении условий минимизация будет завершена. Все результаты будут сохранены в log-файл.

4. Остановить Log-файл. Сохранить полученную структуру молекулы под новым именем, при этом в названии в скобках указать поле (пр.: CFF\_MM) и алгоритм минимизации (пр.: CFF\_MM\_PR). Проверить правильность структуры молекулы (плоскостность ароматических колец и т.п.).

5. Прodelать минимизацию (см. пункты 1-4) с неоптимизированной структурой (\*\_попортим) с другими полями (кроме BIO+) и алгоритмами минимизации, сохраняя результаты под новыми именами с указанием поля и алгоритма. Все расчеты из Log-файлов занести в отчет, оформив их в табличном виде, с указанием поля и алгоритма минимизации, пр. для кофеина:

| Название файла<br>(код примечание) | E | RMS |
|------------------------------------|---|-----|
| CFF_MM,PR                          |   |     |
| CFF_AMBER,PR                       |   |     |
| ...                                |   |     |
| CFF_wat                            |   |     |
| CFF_bank                           |   |     |

6. Сравнить энергии и градиенты RMS всех полученных структур (значение энергии для молекулы можно посмотреть в меню *Compute/Properties* только после *Single Point Calculation* или в Log-файле). Выбрать и сохранить структуру с минимальной полной энергией и градиентом, оставшиеся файлы молекул (не с минимальной энергией) можно удалить.

7. Произвести расчет энергии без оптимизации структуры для той же молекулы из банка данных при помощи *Compute/Single Point*, значение занести в отчет.

8. Выбранным полем и алгоритмом минимизации произвести оптимизацию структуры второй молекулы из варианта. Сохранить структуру и значение энергии.

9. Добавление водного окружения:

а) Загрузить в чистую рабочую область молекулу, выбранную в пункте 6 предыдущего задания. Измерить ее наибольшие размеры. Для этого, выделяя крайние атомы молекулы, в строке состояния узнать ее «габариты».

б) Вычислить минимально необходимые размеры водного бокса. Считается, что при молекулярно-механических расчетах минимальная приемлемая толщина водной оболочки соответствует двойному слою молекул воды и составляет 4...5 Å. Прибавить к соответствующим размерам молекулы по 10 Å (два слоя с противоположных сторон по 5 Å).

в) Задать водный бокс в меню *Setup/Periodic Box*, в диалоговом окне указать размеры бокса и минимальное расстояние между атомами молекулы и воды (как правило 2.7Å), при этом центры масс молекулы и бокса воды совмещаются и молекула оказывается в центре бокса. Расстояние между молекулами воды соответствует ее плотности 1000кг/м<sup>3</sup>.

г) Убрать любое выделение в рабочей области Л-нажатием в пустом месте области.

д) Задать силовое поле ММ+, выбрать *Compute/Geometry Optimization*, условия остановки процесса минимизации - значение RMS=0.1 или максимальное количество циклов минимизации - 200 циклов, расчеты займут некоторое время.

Поскольку в расчетах участвует молекула, оптимизированная ранее, то изменение ее пространственной структуры будет отражать различие между изолированной и растворенной формой молекулы.

е) После окончания минимизации сохраните полученный результат, в названии отразить наличие водного окружения (\*\_wat).

10. Сравнение пространственных форм молекулы в вакууме, в растворе, в комплексе:

а) Выделите молекулу из водного окружения для проведения дальнейшего сравнения:

- для этого выберете в меню *Select/Molecule*, при помощи инструмента выделение полностью выделить молекулу Л-нажатием на любой ее связи;

- выбрать *Select/Complement selection* – будут выделены только молекулы воды;

- выбрать *Edit/Clear* – вода будет удалена;

- сохраните молекулу без водного окружения, указав в названии (\*\_solv);

- измените цвет молекулы.

б) Соединяем две молекулы, в растворенной и газовой фазе, в рабочей области: при помощи *File/Merge* выберете молекулу из списка, которая использовалась в предыдущем задании в пункте 1, две молекулы будут представлены для дальнейшей работы.

в) Совмещаем молекулы: для этого необходимо выделить по три одинаковых атома (в одинаковом порядке!) в каждой молекуле, эти атомы будут в дальнейшем совмещаться вместе. Выбрать атомы, принадлежащие кольцу. После выделения нажать *Display/Overlay*. Рассмотреть отличия в полученных структурах.

г) Сохраните для отчета результаты сравнительного анализа (копировать изображение - F9). Прodelать сравнение структур, полученных с помощью программы HyperChem в вакууме и в растворе, со структурой в комплексе (из банка данных). Сохранить результаты, в названии указав сравниваемые фазы и обозначить молекулы.

#### **Содержание отчета:**

- цель работы;
- рисунок пространственной структуры молекулы после оптимизации;
- потенциальная энергия молекулы  $E_1$  в исходной конформации;
- параметры оптимизации (время, число шагов, конечная потенциальная энергия  $E_2$ ,  $E_3$ );
- сравнительный анализ эффективности методов оптимизации - сравнительные значения энергии и градиента представить в виде таблицы;
- изображение структур в разных фазах;
- вывод.

#### **Контрольные вопросы:**

1. Кратко опишите основные методы минимизации потенциальной энергии.
2. Какие существуют критерии эффективности методов минимизации?
3. Что необходимо учесть для корректного задания водного бокса?
4. Как создать автоматический отчет с результатами расчета?

## Лабораторная работа № 3

### ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ МОЛЕКУЛ

**Цель работы:** Произвести расчет физических свойств молекул: заряда, дипольного момента, колебательных спектров.

#### Теоретическая часть:

После построения оптимизированной геометрии молекулы можно приступать к расчету и анализу всех ее свойств, таких как: энергия, электростатические свойства, электронные и колебательные спектры. Знание основных свойств позволят сделать вывод о конформационных изменениях; направлении химической реакции – т.е. установить энергетическую выгодность, константу связывания, межмолекулярные взаимодействия, электростатические взаимодействия при образовании ассоциатов.

Определение величины и ориентации дипольного момента молекул позволяют судить о распределении электронной плотности в молекулах и зависимости этого распределения от характера отдельных заместителей.

Принятые единицы измерения в программах молекулярного моделирования для дипольного момента - Дебай - внесистемная единица измерения электрического дипольного момента (ЭДМ) молекул. Международное обозначение: D, 1 дебай равен  $10^{-18}$  единиц СГС (сантиметр-грамм-секунда) ЭДМ:

$$1 \text{ Д} = (1/299792458) \cdot 10^{-21} \text{ Кл} \cdot \text{м} \approx 3,33564095 \cdot 10^{-30} \text{ Кл} \cdot \text{м}.$$

Важнейшая область применения данных о дипольном моменте - структурные исследования: установление конформации молекул, изомерного состава вещества. Области положительного и отрицательного распределения электростатического потенциала позволяют, например, сделать предположение о взаимодействии молекулы с растворителем: очевидно, что катионы стремятся подойти к области отрицательного потенциала, анионы к положительной области. Однако это позволяют только полу- и неэмпирические методы.

Известно, что молекула вещества обладает тремя основными видами движений и, соответственно, тремя спектрами: электронным, вращательным и колебательным. Электронный спектр обусловлен переходами электронов на другие орбиты, сопровождающимися испусканием или поглощением квантов света; он лежит в видимой и ультрафиолетовой областях. Вращательный спектр вызван вращением молекулы как целого. Он является самым низкоэнергетичным - его линии находятся в далекой инфракрасной (ИК) области. Колебательный спектр возникает из-за колебаний атомов молекулы вблизи положения равновесия; по своей энергии он занимает место между электронным и вращательным и лежит в близкой инфракрасной области.

Колебательный ИК спектр молекулы (рис. 1) имеет важное значение для многих приложений: определение состава смесей и сложных молекул, анализ теплоемкости, исследование молекулярных комплексов и т.д. Для молекулярной биофизики большой интерес представляет именно влияние комплексообраз-

зования молекул на их ИК спектры. Очевидно, что при образовании молекулярного комплекса частоты колебаний атомов и атомных групп в нем будут отличаться от таковых для входящих в него молекул в исходном состоянии. Поэтому анализ подобных спектральных изменений может дать важную информацию о структурных и энергетических параметрах комплекса [1, 2].

В оптической спектроскопии частоты принято отсчитывать в обратных сантиметрах, т.е. величинах, обратных длине волны излучения, выраженной в сантиметрах. Таким образом,

$$\lambda(\text{см}) = \frac{1}{\nu(\text{см}^{-1})}; \quad (3.1)$$

$$\nu(\text{Гц}) = \frac{c}{\lambda(\text{м})} = \frac{c}{\lambda(\text{см}) \cdot 0,01} = 100c \cdot \nu(\text{см}^{-1}) = 3 \cdot 10^{10} \cdot \nu(\text{см}^{-1}). \quad (3.2)$$

В молекулярном моделировании вычисление колебательного ИК-спектра должно проводиться только для минимизированной по потенциальной энергии (т.е. оптимизированной) структуры, в противном случае наличие слишком больших сил атом-атомных взаимодействий приведет к наличию в расчетном ИК-спектре отрицательных частот, которые не имеют физического смысла. Поэтому рационально выбирать для расчета частот ИК-спектра методы, специально предназначенные для этого. Так, полуэмпирический метод **ZINDO-S** (Zerner's Intermediate Neglect of Differential Overlap-Spectroscopic) параметризован именно по ИК-спектру и дает наименьшее по сравнению с остальными методами количество отрицательных частот.

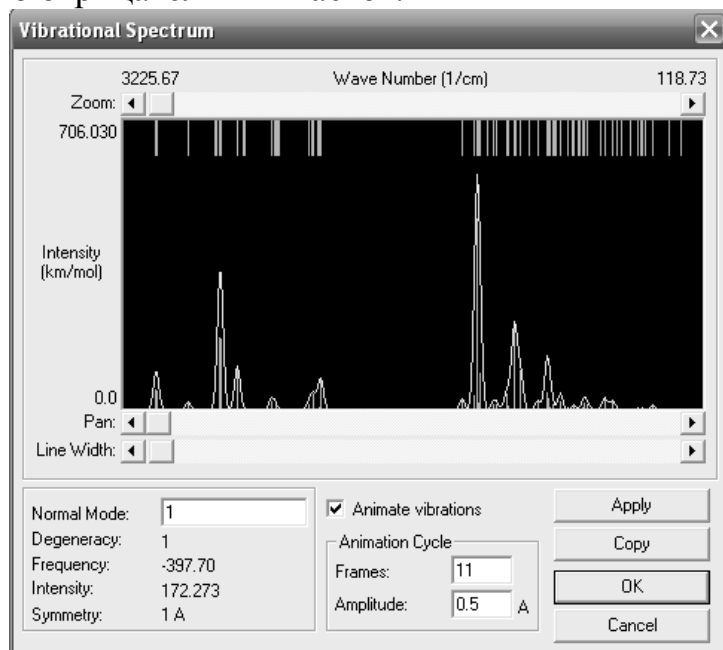


Рисунок 1 – Колебательный спектр молекулы профлавина в программе HyperChem

### Порядок выполнения работы:

1. Рассчитать заряды на атомах молекул: первый способ (для расчета заряда на 1-й молекуле):

- открыть оптимизированную молекулу в газовой фазе;

- в меню *Setup* выбрать полуэмпирический метод расчета (*Semi-empirical*), в диалоговом окне метода выбрать набор параметров *AM1* (см. таблицы, сверить наличие атомов в своей молекуле и атомы доступные в соответствующих методах расчета);

- зайти в *Options*, установить предел сходимости 0.0001, который означает, что расчеты закончатся при условии, когда разница между энергиями двух последующих циклов будет менее установленного значения. Предел итераций (повторений) = максимальному числу этих циклов;

- в том случае если известен заряд молекулы, необходимо значение указать в поле *Total Charge*;

- задав исходные параметры, просчитайте заряд при помощи функции *Single Point*, для просмотра заряда, установите соответствующую индикацию для атомов;

- сохраните результат, назвав файл (\*\_charge), скопируйте модель молекулы с зарядом в отчет;

- не закрывая полученную структуру, перейти к заданию №2.

Второй способ (для расчета заряда на 2-й молекуле):

- в меню *Setup* выбрать метод расчета *Ab Initio*, в диалоговом окне которого установить набор параметров *Large*;

- в меню *Compute/QSAR Properties* выбрать *Partial Charges*;

- произвести расчет заряда, сохранить файл с новым названием (\*\_charge). В отчете указать рассчитанные заряды для двух молекул своего варианта, в рабочую папку сохранить два новых файла молекул с зарядами.

2. Построение графиков различных свойств молекулы:

- в меню *Compute/Plot Molecular Graphs* ознакомьтесь с графиками таких свойств молекулы как электростатический потенциал, зарядовая плотность, а также с различными видами представления этих графиков;

- отобразите дипольный момент молекулы (*Display*);

- просмотреть *Compute/QSAR* свойства молекулы и сохранить результаты в отчет: объем, площадь поверхности, энергия гидратации, поляризуемость, масса.

3. Анализ вибрации молекулы, колебательный спектр:

- открыть оптимизированную ранее молекулу, произвести расчет *Single point* подходящим полуэмпирическим методом (см. таблицы);

- в меню *Compute* выбрать *Vibrations*, после окончания расчетов просмотреть результаты – *Vibrational Spectrum* – частоты вибрации и колебательный спектр молекулы, просмотреть анимацию вибрации для соответствующих частот в спектре (*Apply*);

- построить молекулы:  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CO}_2$  и произвести оптимизацию геометрии полуэмпирическим методом, просчитать колебательный спектр, сравнить результаты расчета с установленными экспериментальными значениями частот (см. табл.). Сохранить данные сравнения в отчет.



Таблица 2. Частоты колебаний молекул ( $\text{см}^{-1}$ ).

| Молекула             | Состояние    | $V_1$ | $V_2$ | $V_3$ | $V_4$ |
|----------------------|--------------|-------|-------|-------|-------|
| $\text{CO}_2$        | Газообразное | -     | 657   | 2349  | -     |
| $\text{H}_2\text{O}$ | Газообразное | 3657  | 1595  | 3756  | -     |

4. Создать молекулу воды, рассчитать заряды атомов, сохранить в рабочую папку. Загрузить в рабочую область две молекулы (с отображением заряда на двух молекулах), поместить их рядом и методом ММ оптимизировать расположение двух молекул ( $N=500$ ,  $\text{RMS}=0,001$ ). После окончания оптимизации полуэмпирическим методом просчитать свойства системы и включить *3D Mapped Isosurface*, проанализируйте ориентацию молекул (электрических диполей) относительно др. др. Сохранить данные в отчет, проанализировать.

#### Содержание отчета:

- цель работы;
- таблица с зарядами на атомах для 2-х молекул своего варианта, значениями и направлением дип.моментов, объем, площадь поверхности, энергия гидратации, поляризуемость, масса;
- сравнительная табл. частот колебаний:  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{CO}_2$ , расположение 2-х эл.диполей молекулы  $\text{H}_2\text{O}$ ;
- вывод.

#### Контрольные вопросы:

1. Последовательность действий при расчете вибрационного спектра?
2. Как визуализировать частоту и соответствующее колебание на молекуле?
3. Какие два способа по расчету эл.заряда на атомах?
4. Графики каких свойств молекулы можно отобразить?

## Лабораторная работа № 4/5

ПОСТРОЕНИЕ КОМПЛЕКСОВ САМОАССОЦИАТА  
И ГЕТЕРОАССОЦИАТА ИССЛЕДУЕМЫХ МОЛЕКУЛ**Цель работы:**

1. Построить димерный самоассоциат молекул БАС.
2. Получить представление о стэкинг-взаимодействиях.
3. Освоить методику построения молекулярных комплексов в растворе.

**Теоретическая часть:**

Молекулы с плоским ароматическим хромофором способны образовывать в растворе комплексы, в которых плоскости хромофоров расположены параллельно на расстоянии, равном  $\approx 3.4$  Å. Такое специфическое взаимодействие между ароматическими молекулами в растворе, приводящее к образованию в растворе стопочных агрегатов, получило название стэкинг-взаимодействия, или просто стэкинга (от англ. stack – стопка). Стэкинг-взаимодействие является сложным процессом, в который вносят вклады различные физические факторы: ван-дер-ваальсовы силы, электростатические и гидрофобные взаимодействия [1, 2]. Стэкинг стабилизирует спиральную структуру молекул нуклеиновых кислот, а также комплексы ряда лекарственных препаратов с ДНК и РНК.

При анализе молекулярного равновесия в растворе, содержащем ароматические молекулы, необходимо учитывать образование в нем их различных комплексов, стабилизируемых стэкингом, а также межмолекулярными водородными связями. Если такой стопочный агрегат состоит из одинаковых молекул, его принято называть самоассоциатом, если из различных – гетероассоциатом. Количество молекул в таких комплексах может быть от двух, а верхний предел принципиально не ограничен (рис. 2).

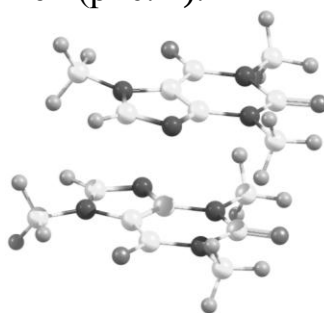


Рисунок 2 – Димер кофеина

Взаимное расположение ароматических молекул в комплексе обычно известно из данных других методов, например, ЯМР-спектроскопии (экранирование ядер хромофором соседней молекулы и межмолекулярные кросс-пики). Кроме того, при моделировании стопочных агрегатов используются следующие правила:

- площадь перекрытия хромофоров должна быть максимально возможной, т.к. тем больше интенсивность стэкинг-взаимодействий;

- при формировании комплекса необходимо исключить тесные ван-дер-ваальсовы контакты между боковыми цепями молекул;
- минимизацию потенциальной энергии системы «комплекс-растворитель» при явном задании водного окружения целесообразно проводить в два этапа: на первом зафиксировать ароматические молекулы и оптимизировать геометрию только водного бокса, а на втором этапе – оптимизировать всю систему.

### Порядок выполнения работы:

1. Открыть в программе HyperChem координатный файл (.ent или .hin) с молекулой БАС, измерить энергию внутримолекулярных взаимодействий в каждой отдельной молекуле  $G_1$  и  $G_2$ .

2. Открыть в рабочей области 2 одинаковых молекулы с рассчитанным зарядом (\*\_charge), для одной из них меняем цвет изображения. Полностью выделяем одну молекулу и П-переносом перемещаем выделенную молекулу, помещая ее над другой на некотором расстоянии, при этом плоскости их должны быть параллельны. **Убедиться в наличии всех кратных связей в молекулах и снять все выделения.** Сохранить стартовый комплекс для последующих вычислений!

3. Выбираем в меню *Setup* метод молекулярной механики (ММ+). Провести оптимизацию комплекса ( $N=300$ ,  $RMS=0,1$ ). Значение энергии и градиента можно просмотреть в диалоговом окне *Compute/Molecule Properties*. Сохранить структуру комплекса и значение энергии.

4. Вновь открыть стартовый комплекс (см.п.2), развернуть его т.о., чтобы плоскости хромофоров лежали в плоскости экрана, а 2 молекулы находились одна над другой. Выделить одну молекулу и, не изменяя расстояния между молекулами, повернуть ее П-переносом на некоторый угол. Провести оптимизацию. Так проделать не менее 10-15 раз, поворачивая по кругу вторую молекулу и запоминая расположение молекул. Для молекул, которые не являются плоско-симметричными (есть боковые цепи выходящие из плоскости расположения колец) поменять их местами, т.о. чтобы боковые цепи были ориентированы в др.сторону, и проделать п.3,4 еще раз.

5. Выбрать ассоциат молекул соответствующий минимальной энергии и восстановить (снова проведя оптимизацию) данный комплекс. Если в строке состояния *Converged=NO*, увеличить в диалоговом окне *Geometry Optimization* количество циклов или уменьшить *RMS*.

6. Сохранить структуру самоассоциата (\*\_self). Занести значения энергии и градиента в отчет, представить в двух проекциях вид полученного самоассоциата.

7. Аналогичным образом построить гетерокомплекс (\*\_heter) (см.п. 1-6).

8. Проанализировать полученные комплексы с минимальной энергией, сделать выводы о видах взаимодействия молекул в комплексе (по расположению дипольных моментов, эл. статическому потенциалу, в-д-в отталкиванию боковых цепей, дисперсионному взаимодействию ароматических хромофоров).

9. Поместить димер в водный бокс необходимых размеров (см. л/р 2, п.9); выполнить минимизацию потенциальной энергии системы «комплекс-растворитель», сохранить файл.

10. Удалить водное окружение (выделить комплекс, затем нажать Select→Complement Selection); сохранить файл. Измерить энергию взаимодействий в комплексе  $G_3$ .

**Содержание отчета:**

- цель работы;
- изображение систем «комплекс само-, гетероассоциат» в 2х проекциях;
- значения энергий взаимодействия  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ;
- выводы о видах взаимодействия молекул в комплексе.

**Контрольные вопросы:**

1. Кратко опишите явление стэкинга. Какие физические взаимодействия дают вклад в стэкинг?
2. Приведите примеры стабилизации стэкингом биомолекул и их комплексов.
3. Дайте определение самоассоциата и гетерокомплекса.
4. Сформулируйте правила построения комплексов ароматических молекул.

## Лабораторная работа № 6

РАСЧЕТ ЭНЕРГИИ ГИДРОФОБНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ  
ПРИ ДИМЕРИЗАЦИИ БИМОЛЕКУЛ

**Цель работы:** освоить метод расчета гидрофобной энергии, основанный на измерении доступной для растворителя площади поверхности.

**Теоретическая часть:**

Во многих моно- и бимолекулярных реакциях с участием биомолекул в водном растворе происходит уменьшение площади молекулярной поверхности продукта реакции по сравнению с исходными компонентами. В качестве примера мономолекулярной реакции можно привести сворачивание белка в глобулу или одностаничную молекулы ДНК в шпильчатую структуру. С физической точки зрения такое уменьшение площади поверхности, доступной для растворителя, имеет два важных следствия:

- энтальпийно невыгодное ослабление ван-дер-ваальсовых взаимодействий молекулы (комплекса) с водным окружением;
- энтропийно выгодное вытеснение молекул воды гидратной оболочки, ранее локализованных у поверхности молекулы растворенного вещества (комплекса), в раствор. Второй фактор принято называть гидрофобным взаимодействием.

Площадь молекулярной поверхности, доступной для растворителя (Solvent-Accessible Surface Area, **SASA**), определяется как геометрическое место центра пробной сферы при ее движении по ван-дер-ваальсовой поверхности данной молекулы (комплекса) (рис. 3,4).

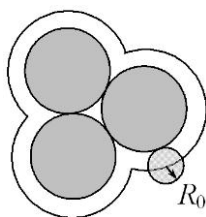


Рисунок 3 – Пробная сфера

В свою очередь, ван-дер-ваальсовая поверхность образована сферами с ван-дер-ваальсовыми радиусами, центры которых совпадают с центрами соответствующих атомов (рис. 5). Радиус пробной сферы  $R_0$  принимается равным ван-дер-ваальсовому радиусу атома кислорода в молекуле воды – 1.4 Å [3].

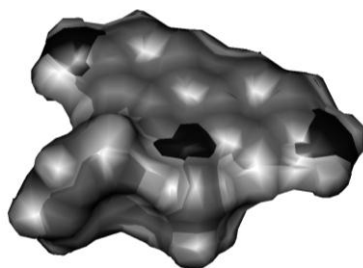


Рисунок 4 – Доступная для растворителя поверхность (SASA) молекулы бромистого этидия

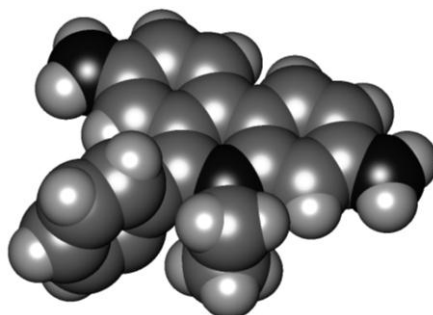


Рисунок 5 – Ван-дер-ваальсова поверхность молекулы бромистого этидия

Энергетические вклады обоих указанных выше факторов (ван-дер-ваальсового и гидрофобного) в суммарную энергию Гиббса реакции в водном растворе пропорциональны изменению  $\Delta A$  площади молекулярной поверхности, доступной для растворителя. В случае бимолекулярной реакции

$$A+B \rightarrow AB, \\ \Delta A = A_{AB} - A_A - A_B, \quad (6.1)$$

где  $A_{AB}$  и  $A_A$ ,  $A_B$  – площади поверхностей комплекса и исходных веществ, соответственно.

Таким образом, энергии ван-дер-ваальсовых взаимодействий с водой  $\Delta G_{ВДВ}$  и гидрофобных взаимодействий  $\Delta G_{ГФ}$  могут быть вычислены как

$$\Delta G_{ВДВ} = \gamma_{ВДВ} \Delta A, \\ \Delta G_{ГФ} = \gamma_{ГФ} \Delta A, \quad (6.2)$$

где  $\gamma_{ВДВ} = -38.8$  кал/(моль· $\text{\AA}^2$ ),  $\gamma_{ГФ} = 46$  кал/(моль· $\text{\AA}^2$ ) – соответствующие микроскопические коэффициенты поверхностного натяжения. В итоге полная неэлектростатическая энергия сольватации  $\Delta G_{\text{сольв}}$  вычисляется как

$$\Delta G_{\text{сольв}} = \Delta G_{ВДВ} + \Delta G_{ГФ} = (\gamma_{ВДВ} + \gamma_{ГФ}) \Delta A = \gamma \Delta A, \\ \text{где } \gamma = 7.2 \text{ кал/(моль} \cdot \text{\AA}^2\text{)}.$$

Как видно, гидрофобный вклад преобладает над ван-дер-ваальсовым. При уменьшении площади молекулярной поверхности ( $\Delta A < 0$ ) в реакции в водном растворе гидрофобный вклад энергетически выгоден ( $\gamma_{ГФ} > 0$ ,  $\Delta G_{ГФ} < 0$ ). По мнению многих авторов, именно гидрофобные взаимодействия являются наиболее значимыми при реакциях с участием биомолекул в водном растворе, поскольку дают наибольший энергетический вклад в полную энергию Гиббса реакции комплексообразования.

### Порядок выполнения работы:

1. Расчет энергий внутримолекулярных взаимодействий в гетероассоциате:

1.1. Вычислить энергию межмолекулярных взаимодействий в комплексе  $\Delta G_{\text{мм}} = G_3 - (G_1 + G_2)$ , где  $G_1$  и  $G_2$  - энергии внутримолекулярных взаимодействий в каждой отдельной молекуле в гетероассоциате (из л/р 5);

1.2. Сделать вывод о том, стабилизируют или дестабилизируют димерный комплекс межмолекулярные ван-дер-ваальсовы и электростатические взаимодействия.

2. Измерить SASA комплекса димера с удаленным водным окружением (Compute→QSAR Properties→Surface Area (Grid)), записать значение  $A_{AB}$ . Удалить одну из молекул комплекса, для оставшейся измерить и записать значение  $A_A$ , открыть исходный файл комплекса, удалить вторую молекулу, измерить и записать величину  $A_B$  первой молекулы. Вычислить значение  $\Delta A$  по формуле (6.1), вычислить энергию гидрофобных взаимодействий  $\Delta G_{\text{гф}}$  по формуле (6.2).

### Содержание отчета:

- цель работы;
- значения  $\Delta G_{\text{мм}} = G_3 - (G_1 + G_2)$ ,  $A_{AB}$ ,  $A_A$ ,  $A_B$ ;
- расчет  $\Delta G_{\text{гф}}$  по формуле (6.2);
- вывод о видах взаимодействия молекул в комплексе в р-ре и их вкладов.

### Контрольные вопросы:

1. Каков результат уменьшения площади поверхности молекулы, доступной для растворителя?
2. Дать определение SASA.
3. Вклад  $\Delta A$  в полную неэлектростатическую энергию сольватации?

## Лабораторная работа № 7

# ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ МОЛЕКУЛЫ. СОЗДАНИЕ БЕЛКОВ И ПОЛИНУКЛЕОТИДОВ ПРИ ПОМОЩИ БИБЛИОТЕК АМИНОКИСЛОТ И НУКЛЕОТИДОВ

### Цель работы:

1. Ознакомиться с методом конформационного анализа - молекулярной динамикой.
2. Освоить построение белков и полинуклеотидов с использованием библиотеки АК остатков и нуклеотидов. Научиться соединять аминокислотные остатки и нуклеотиды; изучить вторичные структуры белка и НК; мутацию аминокислотной последовательности; выявление остова, водородных взаимодействий и дисульфидных мостиков.

### Теоретическая часть:

Метод молекулярной динамики (МД) моделирует свойства больших систем, и позволяет моделировать детальную микроскопическую картину внутренней подвижности макромолекулы. В его основе лежит расчет классических (ньютоновских) траекторий движения макромолекулы в фазовом пространстве координат и импульсов ее атомов, когда молекула рассматривается как система взаимодействующих классических частиц. Процедура МД состоит в моделировании теплового движения молекул и их комплексов, как правило, в наносекундном диапазоне. Для адекватного представления конформационной динамики и теплового движения исследуемых систем при их моделировании методом МД первостепенное значение имеет выбор т.н. «силового поля» (force field). Под силовым полем в МД понимают совокупность параметров, описывающих реальные физические взаимодействия в рамках их модельного представления при молекулярно-механических расчетах. Наибольшее распространение получили силовые поля AMBER и CHARMM различных версий. Параметры данных полей основаны на экспериментальных результатах, полученных для олигомеров нуклеиновых кислот и малых молекул, а также на квантово-механических расчетах [3, 4].

Метод молекулярной динамики успешно используется в теоретических исследованиях структуры и динамики биологических макромолекул, жидкостей, газов и других молекулярных систем [5].

Существует несколько принципиально различающихся методов моделирования пространственной структуры белка, в частности:

1. Распознавание фолда (от англ. folding — укладка, упаковка) с использованием библиотеки известных фолдов.
2. Предсказание архитектуры белковой глобулы на основе знаний об атомных взаимодействиях.
3. Моделирование по гомологии.



Распознавание фолда — это начальный этап моделирования структуры. Оно применяется, если не известны близкие гомологи моделируемой молекулы. Точности построенной на базе этого метода модели недостаточно, чтобы исследовать механизмы функционирования макромолекулы и, в конечном счете, создаваемой молекулярной системы.

Предсказание по известным квантово-механическим принципам строения молекулы, осуществляемое без использования знаний о структуре гомологов или других дополнительных методов, дает примерно такую же точность, что и распознавание фолда.

Наиболее успешным считается предсказание трехмерной структуры белковой молекулы по аминокислотной последовательности с использованием данных о пространственной структуре одного или нескольких гомологов.

### **Порядок выполнения работы:**

1. *Molecular Dynamics (MD)* — используется для получения макроскопической информации о степени стабильности системы посредством расчета микроскопических параметров рассматриваемой модели молекулы; может быть использована для достижения термодинамически выгодной конформации молекулы [5].

а) Открыть сохраненный ранее комплекс с индикацией (heter). В меню *Setup* выбрать метод молекулярной механики, в диалоговом окне метода выбрать *MM+*.

б) Открыть и ознакомиться с диалоговым окном *Compute/Molecular Dynamics*, установить необходимые для расчета опции:

- время нагрева 0.1 пс, время расчета (Run time) 0.5 пс;
- начальная температура 100K, конечная 300K, шаг увеличения температуры 30K;

Используемая температура устанавливает скорость движения атомов, т.е. определяет кинетическую энергию.

в) Поскольку MD просчитывает эволюцию системы — траекторию расположения атомов и их скорости, то эти вычисления занимают много времени. Для того, чтобы в дальнейшем была возможность возвратиться к определенным результатам расчета, не пересчитывая их, есть возможность сохранения анализа:

- выберите в диалоговом окне *Molecular Dynamics* опцию *Snapshots* и введите название сохраняемого файла, выберите *Snap Shot period = 1*;

- выберите в диалоговом окне *Molecular Dynamics* опцию *Averages*, выделите  $E_{\text{KIN}}$ ,  $E_{\text{ПОТ}}$ ,  $E_{\text{ТОТ}}$  и добавьте их в крайнее правое окно, это позволит построить графики изменения кинетической, потенциальной и полной энергии во время MD.

г) Запустите MD. Результат не сохранять.

д) Для того чтобы просмотреть результаты молекулярно-динамического моделирования, необходимо выбрав в меню *Compute* пункт *Molecular Dynamics*, отметить *Playback* и нажать *Proceed*.

2. *Langevin Dynamics* – данный метод имитирует движение молекул, подверженных случайным столкновениям, и может быть использован для моделирования растворенной системы без наличия явного растворителя. Опции метода идентичны опциям MD, за исключением дополнительного фрикционного коэффициента (коэффициента трения).

а) Откройте в рабочей области гетерокомплекс (heter). Просчитайте энергию/градиент для дальнейшего сравнения с результатами расчета динамики.

б) Установите опции MD как в предыдущем задании.

в) Введите значение 0.05 в поле фрикционного коэффициента и временной шаг - 0.001 пс. При задании нулевого значения фрикционного коэффициента программа выполняет обычную молекулярную динамику.

г) После окончания расчетов сравните значения энергий и градиента.

3. *Monte Carlo* - данный метод используется для имитации равновесных свойств молекулярной системы при повышенных температурах.

а) Откройте гетерокомплекс. Выберите в меню *Compute/Monte Carlo*. Диалоговое окно позволяет устанавливать параметры расчета, при этом возможно задать стадию нагрева или охлаждения:

- установите Run Steps = 20, шаг нагрева и охлаждения = 0, Max Delta = 0.05;

- Simulation Temperature = 300K;

- шаг периода сборки данных = 4.

б) Проведите расчет, после окончания расчетов сравните значения энергий и градиента.

4. Построение АК последовательности:

а) Выберите в меню *Databases/Amino Acids*. В диалоговом окне выберите тип вторичной структуры: альфа спираль, L-isomer.

б) Последовательно выделите N аминокислот, **более 5!** При нажатии на сокращенное обозначение АК соответствующий остаток появляется в рабочей области, при построении пользуйтесь таблицей сокращений АК остатков. Закройте диалоговое окно.

Созданный полипептид имеет структуру, соответствующую участку в середине пептидной цепи: N-терминальный конец содержит HN-группу, а С-терминальный конец – СО-группу. Необходимо модифицировать указанные группы полипептида, закрыв их.

в) Обратите внимание на терминальные участки в вашей структуре и выберите в меню *Databases/Make Zwitterion*. Создание цвиттериона модифицирует N- и С- концевые остатки аминокислот. HyperChem добавит атом кислорода на С-конец полипептида (получится COO-) и два протона к N-концу (до NH<sub>3</sub>) - при этом N-терминальный конец теперь содержит NH<sub>3</sub><sup>+</sup> группу, а С-терминальный конец – COO- группу. Обратная опция - *Databases/Remove Ionic Ends*.

г) Изучите вторичную структуру α-спирали (форму остова, силы стабилизирующие вторичную структуру):

- для этого войдите в *Select/Select Backbone*, которое позволяет выделить атомы остова  $\alpha$ -спирали, выделение набора атомов можно сохранять в *Select/Name Selection*, задав имя выделенной группе атомов;
- для лучшего обзора выберите *Display/Show Selection Only*, при этом в рабочей области должен остаться только выделенный остов  $\alpha$ -спирали;
- выберите инструмент выделение и П-нажатием снимите выделение и исследуйте остов при различных ориентациях в пространстве;
- для возврата ко всей структуре выберите *Display/Show All*;
- в меню *Display* отметить галочками опции *Show Hydrogens* и *Show Hydrogen Bonds*;
- снимите выделение, выберите *Recompute H Bonds*. Появившиеся пунктирные линии указывают на Н-связи, которые стабилизируют  $\alpha$ -спираль;
- установите *Labels* в категории *Residues* на *Name+Seq*.

Установите, между какими группами возникают Н-связи, через сколько АК остатков, соответствует ли это представлениям о данной вторичной структуре.

д) Мутагенез играет важную роль в биотехнологии. Так замена специфической аминокислоты в определенном месте может изменить структуру и свойства белка, а поэтому и функции.

Изменение последовательности АК остатков в полипептиде:

- для этого выключить *Select/Multiple Selection*;
- используйте диалоговое окно *Select/Select...* для выбора *Residue Name*. При выборе АК из имеющегося списка соответствующий АК остаток выделяется в полипептиде;
- если выделились более одного АК остатка, то необходимо снять выделение с тем чтобы оставить только один АК остаток, для этого выберите *Select/Residues* и П-нажатием на выделении удалить его.
- в меню *Databases/Mutate* выберите АК которая заменит выделенный АК остаток.

д) Создайте новую рабочую область не сохраняя результатов. Самостоятельно исследуйте таким же образом  $\beta$ -складчатый лист (*Beta sheet*).

5. Построение НК последовательности:

а) Создайте двойную спираль дезокситетрануклеотида (d) 2'endo конформации любой формы при помощи *Databases/Nucleic Acid*.

б) Исследуйте структуру остова, рассчитайте Н-связи. Добавьте протоионов: *Databases/Add Counter Ions*, при этом добавляются ионы натрия  $\text{Na}^+$ , нейтрализующие заряд фосфатных групп.

### Контрольные вопросы:

1. Поясните суть процедуры молекулярной динамики.
2. Какую информацию позволяет получить процедура МД?
3. Что такое временной шаг и как рационально выбрать его величину?
4. Для чего применяется ограничение наиболее быстрых движений в системе при выполнении процедуры МД?

## Лабораторная работа № 8

### ОЗНАКОМЛЕНИЕ С ПРОГРАММОЙ GAUSSVIEW

#### Цель работы:

1. Ознакомится с программой Gaussview.
2. Подготовить входной файл для дальнейшего расчета в программе Gaussian.
3. Просмотр результатов расчета.

#### Теоретическая часть:

GaussView (<http://www.gaussian.com/>) - доступный, полноценный графический пользовательский интерфейс для Gaussian. С GaussView (GV) можно построить интересующие молекулярные системы быстро и эффективно, используя его средства построения молекул; также можно использовать GV, чтобы настроить параметры вычислений, запускать задачи в Gaussian и визуализировать множество результатов. Среди возможностей визуализатора можно отметить интерактивный режим подготовки исходной геометрии рассчитываемого соединения, создание исходных файлов Gauss Job File и контроль за ходом расчета. GV версии 3.0 полностью поддерживает функции пакета Gaussian 03.

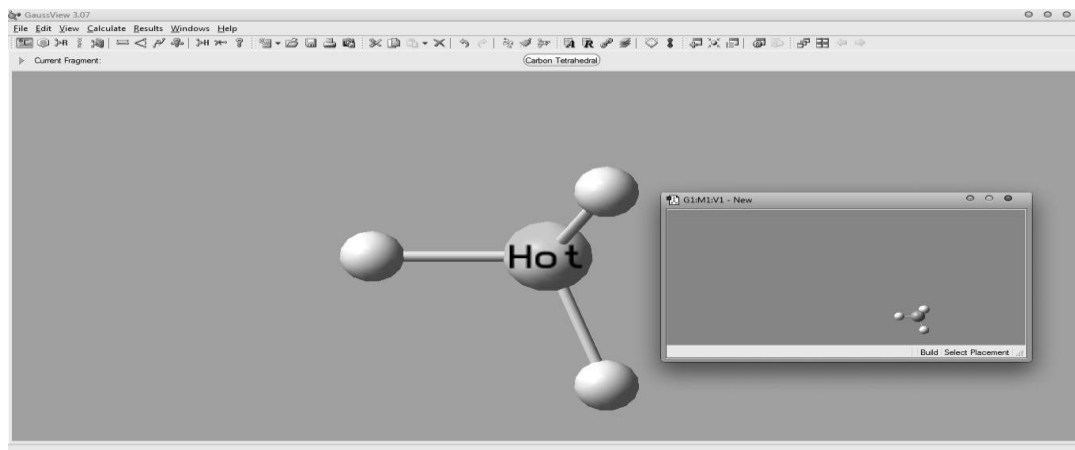
GaussView содержит превосходный построитель молекул позволяющий быстро строить даже очень большие молекулы:

- \* Построение молекул используя атом, кольцо, группу и аминокислоту.
  - \* Импортировать молекулы из других источников, просто открывая их.
  - \* Вы можете также добавить атомы водорода автоматически в структурах, заданных в файлах PDB с превосходной надежностью.
  - \* Можно вращать даже очень большие молекулы в трех измерениях.
- GaussView включает удобные графические интерфейсы даже для самых сложных Gaussian 03 входных типов: определение слоев ONIOM, спецификация элементарной ячейки для Периодических Граничных Условий, выбор орбиталей для вычислений CASSCF, и т.п.

Задачи Gaussian могут быть запущены прямо из пользовательского интерфейса, и результаты вычисления могут быть исследованы по завершении расчетов. GaussView может визуализировать множество различных результатов Gaussian, включая:

- \* Оптимизации структур.
- \* Молекулярные орбитали.
- \* Электронные плотности, электростатические потенциалы и другие поверхности.
- \* ИК и Рамановские спектры.
- \* Анимация процедур: оптимизации геометрии, IRC и результатов сканирования ППЭ.

Рабочее окно программы имеет вид:



### Порядок выполнения работы:

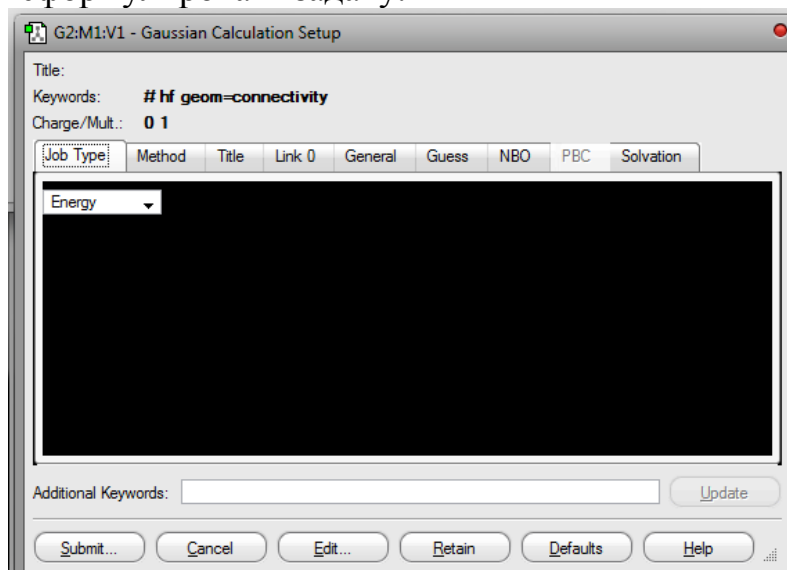
1. Запустить программу GV, на экране появятся контрольная панель и активное окно, являющееся экраном для текущего фрагмента. В верхней части контрольной панели расположена зона меню GV, для графического изображения требуемой структуры имеется библиотека элементов и фрагментов. После выбора соответствующей структуры она появляется в окне контрольной панели, для расчетов ее надо перенести в активное окно – нажав левую клавишу мыши в нужном месте окна.

С помощью левой кнопки (лк) – вращение фрагмента, shift+лк – перемещение молекулы в плоскости экрана, ПК (или ctrl+лк) – перемещение перпендикулярно плоскости экрана. Если имеются 2 и более несвязанных фрагментов, то для манипулирования с отдельным фрагментом дополнительно используется клавиша alt.

Открыть молекулу своего варианта (читаемый формат - \*.ent).

2. Запуск расчёта в Гауссиане.

GV позволяет сформировать input файл расчета свойств системы, находящейся в активном окне, для этого в командной строке выбираем: calculate/Gaussian, появится диалоговое окно, которое с помощью имеющихся вкладок позволяет сформулировать задачу.



а) Во вкладках указать: job type – Energy, Method – SE/AM1 →submit, программа предложит сохранить входной файл: укажите название, папку и тип файла – Gaussian input, сохранить как: Gaussian input file.

После завершения расчета открыть выходной файл – Gaussian output file, в командной строке выбираем: Results-Summary. В диалоговом окне появиться полная информация о выполненной задаче с указанием полной энергии и дипольного момента. Вы провели расчет энергии для исходной конформации, т.н. single point.

б) Провести оптимизацию структур методом AM1.

Прodelайте расчеты для второй молекулы варианта и сохраните данные для отчета в л/р № 9.

## Лабораторная работа № 9

ОЗНАКОМЛЕНИЕ С ОСНОВНЫМИ РАСЧЕТНЫМИ  
МЕТОДАМИ GAUSSIAN**Цель работы:**

1. Ознакомится с программой Gaussian.
2. Оптимизировать структуру молекулы, рассчитать основные свойства при помощи полуэмпирического метода.

**Теоретическая часть:**

Gaussian (читается как гауссиан) — программный пакет для расчета структуры и свойств молекулярных систем в газофазном и конденсированном состоянии, включающая большое разнообразие методов вычислительной химии, квантовой химии, молекулярного моделирования. Создана нобелевским лауреатом Джоном Поплом и его исследовательской группой и с тех пор постоянно обновляется, Gaussian 09 является последней версией. Программные пакеты серии «Gaussian» считаются специалистами одними из самых мощных в плане предоставляемых возможностей и распространенных в повседневном использовании [6].

Стандартные возможности программы:

Методы молекулярной механики: AMBER, UFF, DREIDING

Полуэмпирические методы: AM1, PM3, CNDO, INDO, MINDO/3, MNDO, ZINDO

Неэмпирические методы: RHF/UHF, MP2 (MPn), CC, CASSCF, CI, GVB, BD, OVGF

DFT и TD с использованием большего количества простых и гибридных локальных и градиентно-корректированных функционалов

Гибридные методы: ONIOM [7]

Неэмпирическая молекулярная динамика: ADMP, BOMD

Расчетные методы точных значений термодинамических величин и энергий: Gaussian-1, Gaussian-2, Gaussian-3, CBS, W1

**Порядок выполнения работы:**

1. Получить входной файл для Gaussian-а со стартовой геометрией молекулы: с помощью программы ChemCraft преобразовать формат координатного файла 1й молекулы своего варианта из .pdb в .xyz. Для этого открыть pdb-файл в ChemCraft и сохранить его как файл XMOL (File→Save Structure). Скопировать содержимое файла .xyz в буфер обмена.

2. Запустить программу Gaussian и в новом окне (File→New) ввести: содержимое буфера обмена (координаты атомов в формате .xyz) вставить в поле Molecule Specification; заполнить оставшиеся поля в диалоговом окне (см. лекцию);

### Route Section: #AM1 SP - *Single Point*

расчет энергии, заряда и дипольного момента молекулы.

Просмотреть результат в **ChemCraft**. Сравнить дипольный момент (направление и значение) с полученным в HyperChem, занести сравнение в отчет, указав расчетный метод.

При чтении выходного файла в ChemCraft он разбивается на отдельные элементы, которые отображаются в иерархическом списке слева: отдельные геометрии в шагах оптимизации, моды колебаний и др. Щелкая мышью на элементах списка, можно просмотреть геометрии, колебания из расчета. В программе существует пять режимов просмотра этих элементов, переключаемых кнопками под главным меню: Image (рисунок молекулы), Abstract (“конспект” из участка выходного файла), Source (исходный текст выходного файла), Coord (декартовы координаты атомов), Image/abs. (совмещенный режим рисунка молекулы и конспекта). Режим Image является основным.

Кнопки, флажки на панели слева (в ChemCraft), появляющиеся при выборе различных пунктов списка, позволяют просмотреть заряды и другие свойства атомов, порядки и энергии связей (флажки Show atomic properties, Show bond properties), направление дипольного момента (флажок Show dipole moment), диаграммы с ИК или КР-спектром или график сканирования поверхности потенциальной энергии (кнопки View Spectrum и View Scan Graph), отобразить стрелками направление нормальных колебаний (флажок Show displacement vectors для колебаний) и сил на ядрах (флажок Show forces) и др.

Интерфейс программы:

При работе с изображением молекулы (режим Image) можно использовать следующие операции:

Левая кнопка мыши Выделить атом/отменить выделение;

Правая кнопка Отменить выделение всех атомов;

Правая кнопка+движение мыши Вращать молекулу;

Ctrl+правая кнопка+движение мыши Перемещать молекулу по оси X,Y;

Shift+Ctrl+правая кнопка+движение Перемещать молекулу по оси Z;

Двойной щелчок левой кнопкой Изменить тип атома/связи, надпись на атоме или связи;

Двойной щелчок правой кнопкой Изменить стиль атома/связи (цвет, размер и т.д.).

б) Рассчитайте силы на ядрах молекулы (см. таблицы, стр.5) и просмотрите результат в ChemCraft.

в) Провести оптимизацию структуры (можно дополнительно установить кол-во шагов оптимизации: MaxStep=N)

- просмотреть результат в ChemCraft: анимация оптимизации, шаги оптимизации, силы;

- сохранить полученную структуру.



**Содержание отчета:**

- цель работы;
- изображение молекулы с дипольным моментом, рассчитанным 2 программами, и его значение для 2х молекул (см.п.2);
- привести результаты расчетов для двух молекул в Гауссиане с использованием программы GV (см. л/р 8, п. а) и б)) для SP и оптимизации.

**Контрольные вопросы:**

1. Какова последовательность в вычислительных процедурах программы?
2. Что включает спецификация задачи и молекулы?
3. Что необходимо учитывать при выборе базисного набора?

## Лабораторная работа № 10

## РАСЧЕТЫ СВОЙСТВ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ СТРУКТУРЫ

**Цель работы:** произвести расчеты свойств молекулы  $\text{CF}_4$  при помощи программы Gaussian: химического сдвига ЯМР, расчет энергии структуры в растворителе.

**Порядок выполнения работы:**

Создать и прооптимизировать геометрию молекулы  $\text{CF}_4$  в HyperChem-e.

1. Создание *checkpoint file*.

Создать *checkpoint file* можно с помощью задания в **%Section** (Line 0) - `%chk=file`, при этом в расчетах в папке (C/G03W/screatch) будет создан файл - `file.chk` с новой геометрией, который затем можно будет использовать в новых расчетах.

Пр.: `%chk=file`  
`#hf opt`

Цель создания данного файла – возможность использования результатов расчета (к примеру, результаты `opt`) как начальную точку для последующего расчета. Затем можно ссылаясь на этот файл в **Route Section** (`geom=checkpoint`), без введения данных в секцию **molecule specification**, но с указанием в **%Section** - `%chk=file`, производить расчеты. Новый результат будет сохранен в тот же самый *checkpoint file* - `file.chk`, поэтому обязательно создать копию перед последующим расчетом!

Пр.: `%chk=file`  
`#hf geom=checkpoint sp`

Сохранить задание (*Save Job as...*). Проверьте в выходных файлах (после оптимизации и расчета `sp`) равенство энергий.

2. Использовать предыдущее задание для расчета константы спин-спинового взаимодействия: `nmr=SpinSpin` (вместо `SP`), метод расчета – `HF`. При этом *checkpoint file* будет заменен! Просмотреть результат в ChemCraft.

Задание **NMR** – предсказывает характеристики спектра ЯМР, тензоры экранирования и магнитные восприимчивости, расчеты возможны при использовании метода `ХФ`, методов функционала плотности и метода `MP2`.

В качестве стандарта в экспериментах чаще всего используют тетраметилсилан (**ТМС**), абсолютное значение хим.сдвига для которого составляет **195.119 ppm**, рассчитанное в Gaussian. Следовательно полученные абсолютные значения для хим.сдвигов необходимо пересчитать относительно данного значения (**195.12 - x = ppm**). Пересчитать значения хим.сдвигов и занести в отчет.

## 3. Расчет энергии структуры в растворителе.

Для этого ознакомьтесь с директивой **SCRF** (**F1(Help)/Gaussian 03 Keywords/ SCRF, option for specifying the solvent**) и произведите расчет энергии в различных полярных и неполярных растворителях (к примеру: этанол и вода). Метод расчета – неэмпирический. Задание, где в качестве растворителя, к примеру, используется вода:

Задать: `#hf geom=checkpoint scrf=(pcm,read,solvent=water)`

Где **pcm** (Polarizable Continuum models) – один из методов расчета, к которым также относятся: Onsager model (*Dipole* - только для молекул обладающих дипольным моментом), static Isodensity surface Polarized Continuum Model (*IPCM*), Self-Consistent Isodensity PCM (*SCI-PCM*) model.

Значения энергий сохранить. В выходном файле должна содержаться следующая информация:

#### Variational PCM results

=====

<psi(f)| H |psi(f)> (a.u.) = -358.197524

<psi(f)|H+V(f)/2|psi(f)> (a.u.) = -358.204881

Total free energy in solution:

with all non electrostatic terms (a.u.) = **-358.191598**

-----  
(Polarized solute)-Solvent (kcal/mol) = -4.62

-----  
Cavitation energy (kcal/mol) = 20.46

Dispersion energy (kcal/mol) = **-12.88**

Repulsion energy (kcal/mol) = 0.76

Total non electrostatic (kcal/mol) = 8.33

Просчитать энергию переноса молекулы из газовой фазы в раствор - разность энергий в газовой фазе и в полярных и неполярных растворителях (рассчитанных одинаковым методом!). Результат внести в отчет.

#### Содержание отчета:

- цель работы;
- химический сдвиг для молекулы CF<sub>4</sub>;
- энергия переноса молекулы из газовой фазы в раствор.

#### Контрольные вопросы:

1. Каковы алгоритмы минимизации используются в программе?
2. Какие способы оптимизации геометрии?
3. Что включает в себя анализ заселенностей?

## Лабораторная работа № 11

## РАСЧЕТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОРБИТАЛЕЙ БИОМОЛЕКУЛЫ

**Цель работы:** вычислить энергии молекулярных орбиталей молекулы БАС и определить ее донорно-акцепторные свойства.

**Теоретическая часть:**

В теории *молекулярных орбиталей* молекула рассматривается как целое, а не как совокупность сохранивших индивидуальность атомов, соответственно электроны воспринимаются как общие для всей молекулы, и рассматриваются их состояния применительно к молекуле, а не применительно к атому. Однако молекулярные орбитали образуются из атомных орбиталей входящих в молекулу атомов. Заполнение молекулярных орбиталей подчиняется тем же правилам, что и заполнение атомных: принципу энергетической выгодности, принципу Паули, правилу Хунда.

По аналогии с атомными s-, p-, d-, f- орбиталями молекулярные орбитали обозначают греческими буквами  $\sigma$ -,  $\pi$ -,  $\delta$ -,  $\gamma$ -... Молекулярные орбитали часто называют связями, т.к. сама орбиталь формируется в результате перекрывания орбит атомов:

$\sigma$ -Связь – ковалентная связь, образованная при перекрывании s- и p-гибридных атомных орбиталей вдоль оси, соединяющей ядра связываемых атомов (рис. 6, а);

$\pi$ -Связь – ковалентная связь, возникающая при боковом перекрывании негибридных p-АО. Такое перекрывание происходит вне прямой, соединяющей ядра атомов (рис. 6, б);

$\delta$ -связь образуется после образования атомами  $\sigma$ - и  $\pi$ -связей при наличии у атомов d- и f-орбиталей путем перекрывания их "лепестков" сразу в четырех местах, как показано на рис. 6, в. В результате кратность связи может возрасти до 4-5.

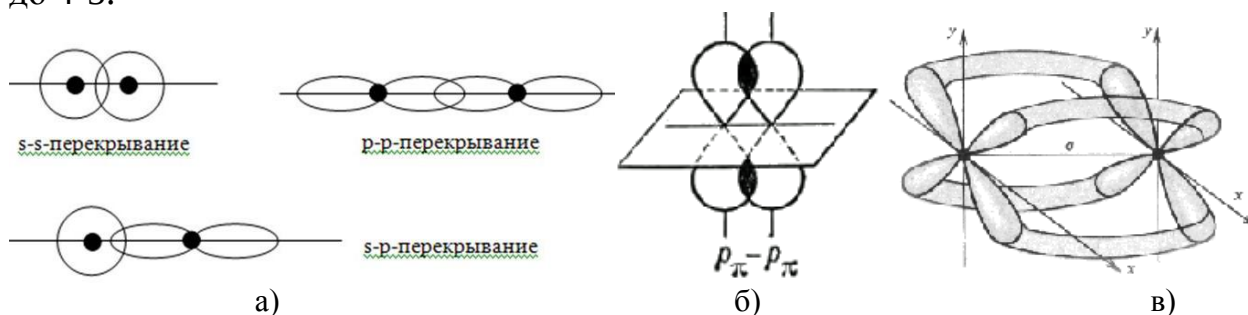


Рисунок 6 – Виды молекулярных связей

Также молекулярные орбитали разделяют на 3 типа: связывающие, разрыхляющие и несвязывающие. Электроны на связывающих молекулярных орбиталях упрочняют связь, на разрыхляющих как бы дестабилизируют. Молекула является устойчивой лишь в том случае, если число электронов на связывающих орбиталях превышает число электронов на разрыхляющих. Электроны,

находящиеся на несвязывающих молекулярных орбиталях, участия в образовании химической связи не принимают.

Молекулярная орбиталь (МО), подобно атомной орбитали (АО), представляет собой одноэлектронную волновую функцию, включающую пространственную и спиновую компоненты. Поэтому понятие «энергия молекулярной орбитали» означает энергию электрона с волновой функцией, равной молекулярной орбитали. Анализ МО важен для расчета электростатического потенциала молекулы, ее донорно-акцепторных свойств (потенциала ионизации, сродства к электрону), а также потенциала возбуждения (рисунок 7).

Донорно-акцепторные свойства и потенциал возбуждения молекулы принято характеризовать с помощью величин энергий наивысшей занятой электроном молекулярной орбитали (Energy of highest occupied molecular orbital,  $E_{\text{HOMO}}$ ) и наинизшей незанятой электроном молекулярной орбитали (Energy of lowest unoccupied molecular orbital,  $E_{\text{LUMO}}$ ). При возбуждении молекулы один или несколько ее электронов переходят с HOMO-орбитали на LUMO-орбиталь. Соответственно, энергия возбуждения молекулы, затрачиваемая на этот переход, равна

$$\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} \quad (11.1)$$

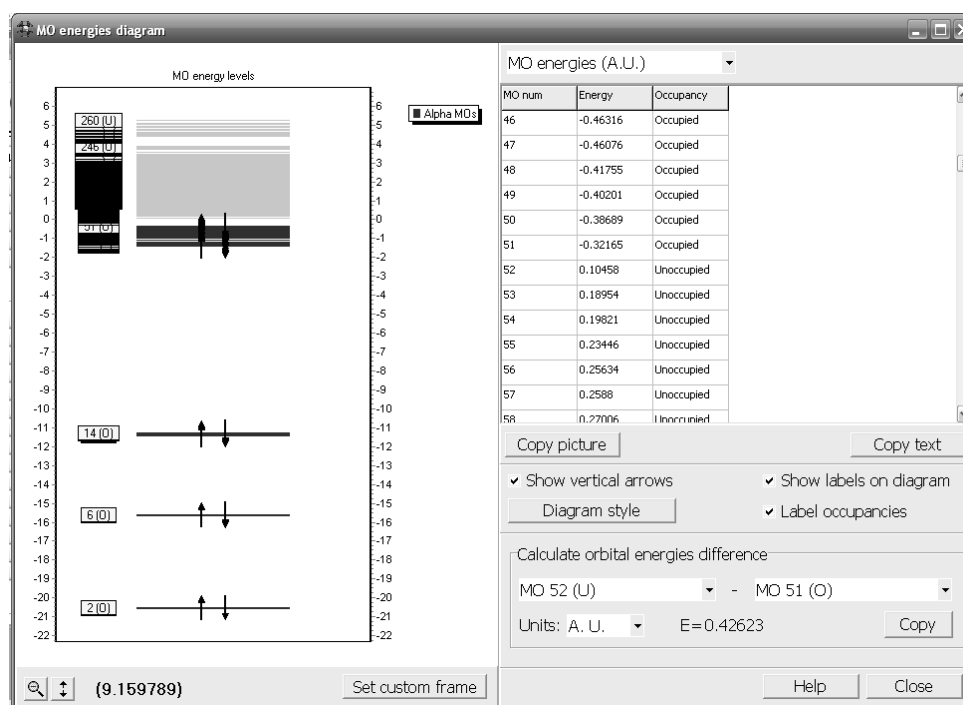


Рисунок 7 – Окно для анализа молекулярных орбиталей в программе ChemCraft

Многие биохимические реакции сопровождаются переносом электрона между взаимодействующими молекулами, поэтому при теоретическом анализе таких реакций важно оценить донорно-акцепторные свойства биомолекул [1,2].

Если энергия электрона на LUMO-орбитали положительна, это означает, что пребывание электрона на ней энергетически невыгодно, т.е., попав на нее при возбуждении, электрон может покинуть молекулу. Таким образом, при  $E_{\text{LUMO}} > 0$  молекула является донором электронов. Наоборот, если  $E_{\text{LUMO}} < 0$ , «чу-

жой» электрон, попав на наинизшую незанятую орбиталь молекулы, остается на ней, поскольку это энергетически выгодно, т.е. молекула будет акцептором электронов. Поэтому при образовании комплекса из двух молекул необходимым условием для переноса электрона от первой молекулы ко второй будет:

$$E_{\text{LUMO}_1} > 0, E_{\text{LUMO}_2} < 0 \quad (11.2)$$

### Порядок выполнения работы:

1. Запустить программу Gaussian и в новом окне (File→New) ввести:  
Route Section: #HF/6-31G\* Pop=Reg;  
Title Section: любое слово латинскими буквами, описывающее задание;  
Charge & Multipl.: 0,1.  
Molecule Specification: координаты атомов в формате .xyz.
2. Запустить расчет Gaussian (Run) и сохранить выходные данные как файл \*.out.
3. Открыть выходной файл \*.out с помощью любого текстового редактора, а затем - с помощью ChemCraft (Single Point Geometry→Tools→Show atomic properties table) и скопировать в отчет значения  $E_{\text{LUMO}}$  и  $E_{\text{HOMO}}$ , а также энергетическую диаграмму МО и таблицу величин их энергий (рисунок 6).
4. Вычислить потенциал возбуждения  $\Delta E$  молекулы БАС по формуле (11.1).
5. Определить, является ли молекула донором или акцептором электронов.
6. Сделать вывод о донорно-акцепторных свойствах молекулы БАС.

### Содержание отчета:

- цель работы;
- значения  $E_{\text{LUMO}}$  и  $E_{\text{HOMO}}$ ,
- энергетическая диаграмма МО молекулы;
- таблица величин энергий МО;
- расчет потенциала возбуждения  $\Delta E$ ;
- вывод.

### Контрольные вопросы:

1. Что такое молекулярная орбиталь?
2. Какие свойства молекулы можно определить из анализа МО?
3. Поясните физический смысл величин  $E_{\text{LUMO}}$  и  $E_{\text{HOMO}}$ .
4. Как рассчитать потенциал возбуждения молекулы?

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Просмотр расчетных файлов в ChemCraft

1. Открыть выходной файл GAMESS-US/Gaussian/ADF можно через пункт меню File/Open. Более удобно через меню Tools/Associate file types зарегистрировать программу в Windows, чтобы непосредственно открывать файлы с заданными расширениями из Explorer или другой оболочки.

2. При чтении выходного файла он разбивается на отдельные элементы, которые отображаются в иерархическом списке слева: отдельные геометрии в шагах оптимизации, моды колебаний и др. Щелкая мышью на элементах списка, можно просмотреть геометрии, колебания из расчета. В программе существует пять режимов просмотра этих элементов, переключаемых кнопками под главным меню: Image (рисунок молекулы), Abstract (“конспект” из участка выходного файла), Source (исходный текст выходного файла), Coord (декартовы координаты атомов), Image/abs. (совмещенный режим рисунка молекулы и конспекта). Режим Image является основным.

3. Кнопки, флажки на панели слева, появляющиеся при выборе различных пунктов списка, позволяют просмотреть заряды и другие свойства атомов, порядки и энергии связей (флажки Show atomic properties, Show bond properties), направление дипольного момента (флажок Show dipole moment), диаграммы с ИК или КР-спектром или график сканирования поверхности потенциальной энергии (кнопки View Spectrum и View Scan Graph), отобразить стрелками направление нормальных колебаний (флажок Show displacement vectors для колебаний) и сил на ядрах (флажок Show forces) и др.

#### Интерфейс программы:

При работе с изображением молекулы (режим Image) можно использовать следующие операции:

|                                   |                                                      |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------|
| Левая кнопка мыши                 | Выделить атом/отменить выделение                     |
| Правая кнопка                     | Отменить выделение всех атомов                       |
| Правая кнопка+движение мыши       | Вращать молекулу                                     |
| Ctrl+правая кнопка+движение мыши  | Перемещать молекулу по оси X,Y                       |
| Shift+Ctrl+правая кнопка+движение | Перемещать молекулу по оси Z                         |
| Двойной щелчок левой кнопкой      | Изменить тип атома/связи, надпись на атоме или связи |
| Двойной щелчок правой кнопкой     | Изменить стиль атома/связи (цвет, размер и т.д.)     |

#### Работа с молекулярной структурой:

Чтобы просмотреть значение геометрического параметра в молекуле (расстояния, угла или двугранного угла), нужно выделить соответствующие 2, 3 или 4 атома левой кнопкой мыши; значение будет показано в текстовом окне внизу. Для выделения новых атомов необходимо сначала отменить выделение старых, щелкнув на экране правой кнопкой мыши. Кнопка **Show** справа от зна-

чения отображает значение геометрического параметра на рисунке молекулы. Выбранный параметр можно изменить, введя в текстовом окне новое значение и нажав кнопку “**Set**”. Вместе с этими атомами перемещаются также связанные с ними атомы; если это нежелательно, следует вручную удалить связи или добавить новые. Чтобы удалить или добавить связь, можно выделить 2 атома и нажать Ctrl+B.

Режим **Coord** позволяет импортировать или экспортировать координаты атомов в текстовом формате (в ангстремах или борах). При переключении в этот режим обновляется текст с координатами; при переключении с этого режима на другой по тексту с координатами обновляется текущая молекула (если в тексте были сделаны изменения). Кнопки Copy и Paste помогают копировать текст с координатами в буфер обмена или из буфера на экран. Если нажать Paste дважды, программа автоматически переключается в режим Image. Формат введенного текста может быть очень произвольным (читаются все таблицы с координатами из выходных файлов Gamess и Gaussian). Если нужно восстановить случайно измененный текст в окне, можно нажать “Show sequence” или “Angstroms/Bohrs”.

Меню **Edit/Drag atoms** или кнопка позволяют передвигать атомы на изображении молекулы с помощью мыши. Кнопки инструментов позволяют выбрать режим “перетаскивания атомов”, “перетаскивания фрагментов” и “перетаскивания молекул”.

Для построения новой молекулы можно использовать пункты меню **Edit/Add atom** и Edit/Add fragment, которые добавляют к текущей молекуле новые атомы или молекулярные фрагменты (радикалы и др.). В программе предусмотрена возможность редактировать набор стандартных фрагментов и добавлять в него собственные фрагменты (меню Edit/Add selected fragment to database). Нажатие Ctrl+C, Ctrl+V позволяет копировать фрагменты через буфер обмена (например, чтобы перенести радикал с одной молекулы на другую). Если выделить один атом и выбрать Edit/Add atom или Edit/Add fragment, новый атом/фрагмент появится прикрепленным к этому выделенному атому. Если выделен атом водорода или фиктивный (X), новый атом/фрагмент заменит его.

### **Получение рисунка молекулы:**

Отображаемый рисунок молекулы можно сохранить в файл (меню File/Save image), либо скопировать в буфер обмена (меню Edit/Copy page).

Меню Display позволяет выбрать графическую схему, в которой отображается текущая структура. Каждая схема определяется набором параметров, таких как цвет и размер атомов и связей, освещение и др. Пункт Display/Customize позволяет изменить эти параметры в используемом наборе схем.

Двойным щелчком мыши на атомах или связях, а также с помощью пунктов меню View/Labels on atoms, и др. можно отображать на атомах и связях различные надписи и изменять стиль этих надписей. Меню View/Structural parameters позволяет отобразить на рисунке все длины связей, углов, или изме-



нить стиль всех обозначений структурных параметров (в частности, количество цифр после точки).

### **Визуализация молекулярных орбиталей:**

ChemCraft считывает в расчетном файле таблицу коэффициентов молекулярных орбиталей, по которой можно построить изображения орбиталей в виде изоповерхностей и др. (Программа может построить орбитали по выходным файлам Gaussian/GAMESS, либо по файлам Gaussian Checkpoint (.chk, .fch). Также программа считывает cube-файлы с готовыми “кубами”, полученные с помощью утилиты cubegen.exe (распространяется вместе с Gaussian), либо ADCII TAPE41 – файлы ADF. Для расчетов Gaussian нужно во входном файле указать “#P GFINPUT POP(FULL)”, чтобы орбитали и описание базисного набора были напечатаны в выходном файле).

Для получения орбиталей нужно открыть расчетный файл и выбрать меню Tools/Orbitals/Render molecular orbitals, либо в списке слева выбрать геометрию, к которой в файле приводятся орбитали, и нажать кнопку “Tools” (внизу), далее “Render molecular orbitals”. В появившемся окне нужно поставить галочки на требуемых орбиталях и нажать “Ok”. Далее в списке слева следует выбрать молекулярную орбиталь и нажать “Show isosurface” (будет построена изоповерхность с граничным значением, указанным в текстовом окне “Value”) или “Show mapped plane” (будет построена плоскость, раскрашенная цветами от синего до красного в зависимости от значения орбитальной плотности в ее точках, в соответствии с границами, указанными в текстовых окнах “Values range”). Кнопка “Plane position” позволяет изменить положение и ориентацию отображаемой плоскости. Нажатие кнопки “Hide atoms” делает невидимыми атомы и связи, чтобы лучше видеть изоповерхность. Для антисимметричных орбиталей следует при построении изоповерхности нажать кнопку “Both-signed”. Кнопки “Keep this surface” и “Delete all” позволяют получить рисунок с несколькими изоповерхностями. Более подробно о визуализации орбиталей см. файл справки, вызываемый кнопкой “Help” (внизу на панели).

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Young D.C. Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems / D.C. Young. – John Wiley & Sons, Inc., 2001. – 370 P.
2. Foresman J. B. Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods / J. B. Foresman, A. Frisch. – Pittsburgh: Gaussian, Inc., 1996. – 302 P.
3. Brunger A.T. X-PLOR. A system for X-ray crystallography and NMR / A.T. Brunger. – Yale: Univ. Press, 1992. – 382 p.
4. Rocchia W. Extending the applicability of the nonlinear Poisson-Boltzmann equation: Multiple dielectric constants and multivalent ions / W. Rocchia, E. Alexov, B. Honig // J. Phys. Chem. B. – 2001. – Vol.105. – P. 6507–6514.
5. Humphrey W. VMD: Visual Molecular Dynamics / W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten // J. Mol. Graphics. – 1996. – Vol.14. – P. 33–38.
6. Exploring Chemistry with Electronic Structures Methods. Second Edition. James B. Foresman and Aeleen Frish. 1996. Gaussian Inc., Pittsburg, p. 302.
7. Anwar G. Baboul, Larry A. Curtiss, Paul C. Redfern, Krishnan Raghavachari. Gaussian-3 theory using density functional geometries and zero-point energies (англ.) // J. Chem. Phys.. — 1999. — В. 16. — Т. 110. — С. 7650-7657.

Учебное издание

## **МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ**

*Учебно-методическое пособие*

*Составитель:* **Мукина** Юлия Викторовна

Редактор - О.В. Дмитриева

Изд. № 156/18. Объем 2,75 п.л.  
РИИЦМ ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет»