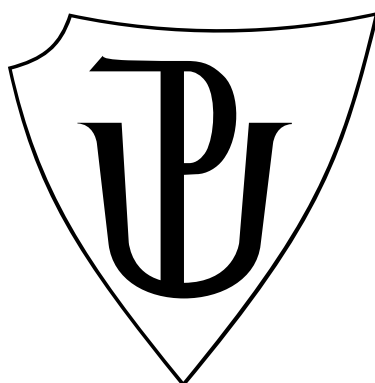


UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta
Katedra fyzikální chemie



Výpočet profilů Gibbsovy energie chemické reakce pomocí ab initio molekulové dynamiky kombinované s metodou Umbrella sampling

Bakalářská práce

Autor:
Studijní program:
Studijní obor:
Forma studia:
Vedoucí práce:

Pavel Chmelař
B 1407 Chemie
Management v chemii
Prezenční
Mgr. Pavel Banáš, Ph.D.

Poděkování:

Je mi ctí podílet se svojí prací na vývoji vědeckých metod, které nám pomáhají poznávat svět okolo nás daleko za hranicemi našich smyslů. Tímto bych rád poděkoval vedoucímu katedry doc. RNDr. Michalu Otyepkovi, Ph.D. za uvítání a zařazení do kolektivu a zejména Mgr. Pavlu Banášovi, Ph.D. – vedoucímu mé bakalářské práce za podporu a obětavou pomoc při řešení technických problémů, vstřícnost, trpělivost, aktivitu a přátelskou atmosféru.

Dále bych rád poděkoval rodičům za materiální i psychickou podporu během studií a samozřejmě za to, že mi umožnili studium na Přírodovědecké fakultě UP v Olomouci.

Chci vyjádřit také velký dík své partnerce za podporu a citové zázemí.

Prohlášení:

Prohlašuji, že bakalářskou práci jsem vypracoval samostatně a uvedl veškerou použitou literaturu.

V Olomouci dne _____.

Pavel Chmelař – autor práce

Obsah

Úvod.....	6
Teoretická část	7
I. Teoretický popis molekul.....	7
1) Bornova-Oppenheimerova aproximace.....	7
2) Hyperplocha potenciální energie - PES (Potential Energy Surface).....	8
3) Empirické metody	9
4) Semiempirické metody.....	11
5) Ab initio metody.....	11
II. Reakční kinetika.....	13
1) Teorie tranzitního stavu (TST).....	14
III. Molekulová dynamika.....	15
1) MM dynamika	16
2) QM dynamika.....	17
3) Výpočty Gibbsovy energie.....	18
IV. S _N 2 substituční reakce.....	20
Praktická část.....	22
I. Cíle.....	22
II. Metody	23
1) Hardware a software.....	23
2) Optimalizace počátečních struktur, zadávání příkazů a tvary souborů	23
III. Výsledky.....	31
1) Rovnoměrnost vzorkování v závislosti na použité silové konstantě.....	31
2) Konvergence histogramů.....	34

Diskuze	42
Závěr	43
Použitá literatura	45
Přílohy.....	47

Úvod

Molekulární simulace jsou důležitou součástí mezi odvětvími chemických oborů, ač to někteří lidé odmítají či bagatelizují. Neobejdeme se zde bez investic do výpočetní techniky, které jsou relativně vysoké, ale jednorázové oproti metodám laboratorním. Vycházíme zde čistě ze základních přírodních zákonů a konstant. Další výhodou simulací je bezpečnost při práci s toxickými a jinak nebezpečnými látkami.[1] To jsou jedny z mnoha výhod molekulových simulací. K dalším nesporným výhodám patří predikce specifických interakcí složitých molekul, jako jsou např. RNA, kde můžeme nastavit či určit různé reakční parametry a vlastnosti daného systému.

Teoretické metody dovolují studovat dané látky a chemické reakce na atomární úrovni, čímž významně doplňují experimentální metody ve studiu např. reakčních mechanismů.[2]

Teoretická část

I. Teoretický popis molekul

Molekula je složena z kladně nabitých jader obklopených elektrony. Stabilitu molekuly způsobuje rovnováha mezi repulzí jader, přitažlivou interakcí jader a elektronů a repulzí mezi elektrony. Krom toho, se na stabilitě chemických vazeb významnou měrou podílí i tzv. výměnná interakce, která je důsledkem Pauliho vylučovacího principu.[3]

1) Bornova-Oppenheimerova aproximace

Molekuly jsou objekty spadající do mikrosvětla, a proto je lze popsat pouze za pomoci kvantové mechaniky, resp. řešení Schrödingerovy rovnice. Problémem ovšem je, že přesné řešení Schrödingerovy rovnice je dostupné pro relativně jednoduché systémy, nikoliv však pro komplikované vícečásticové systémy, jako jsou molekuly. Cestou ke zjednodušení Schrödingerovy rovnice pro molekulové systémy je předpoklad, že lze separovat pohyb a tedy i popis jader a elektronů.[4] Jelikož jádra a elektrony spolu neustále interagují, lze předpokládat, že jejich hybnosti budou řádově stejné, a tudíž rychlost jader musí být v porovnání s rychlostí elektronů asi o 4 řády menší. Díky tomuto předpokladu lze uvažovat, že se rychlé elektrony vždy dokáží přizpůsobit pomalejším jádrům a lze tedy ve Schrödingerově rovnici separovat popis jader a elektronů. Molekulu lze popsat jako soubor lokalizovaných jader, okolo nichž se rozprostírá delokalizovaný elektronový oblak popsaných elektronovou hustotou pravděpodobnosti. Tato aproximace se nazývá Bornovou-Oppenheimerovou aproximací.[3]

Tzv. Bornova-Oppenheimerova aproximace vede k rozdělení Schrödingerovy rovnice na elektronovou Schrödingerovu rovnici a jadernou Schrödingerovu rovnici. V mnoha aplikacích je jaderná Schrödingerova rovnice nahrazena popisem v rámci klasické fyziky a kvantově se řeší pouze elektronová Schrödingerova rovnice, která má tento tvar:

$$\hat{H}^{el}\Psi^{el} = E^{el}\Psi^{el} , \quad [4]$$

kde

$$\hat{H}^{el} = -\frac{1}{2}\sum_i^n \nabla_i^2 - \sum_i^n \sum_A^N \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad [5]$$

je elektronový hamiltonián, Ψ^{el} je elektronová vlnová funkce, E^{el} je elektronová energie

Celková energie systému je pak dána součtem elektronové energie a repulze jader (popř. jaderné kinetické energie):

$$E = E^{el} + \sum_{A < B}^{j\acute{a}dra} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

Je třeba dodat, že hmotnost jádra se ve Schrödingerově elektronové rovnici neobjevuje.[4]

Díky Bornově-Oppenheimerově aproximaci můžeme definovat celkovou energii jako funkci molekulární konformace tedy polohy všech jader. Tato závislost energie na poloze jader umožňuje sestavit *křivku potenciální energie* dvouatomových molekul a *hyperplochu potenciální energie* v případě víceatomových molekul. Bornova-Oppenheimerova aproximace je velice spolehlivá pro řešení výpočtů molekul v základním stavu, ale méně spolehlivá při výpočtech molekul v excitovaných stavech.[6]

Po vymezení Bornovy-Oppenheimerovy aproximace jsme schopni řešit elektronovou Schrödingerovu rovnici.[7] Je známo, že Schrödingerovu rovnici lze přesně a spolehlivě řešit pouze pro jedno-elektronové soustavy. Pro ostatní soustavy používáme aproximační metody.[8]

2) Hyperplocha potenciální energie - PES (Potential Energy Surface)

Koncept hyperplochy potenciální energie (PES) lze využít pro odvození rovnice chemické kinetiky a tudíž i pro popis chemické reakce. První PES byla znázorněna v roce 1930 Eyringem a Polanym pro reakci $H + H_2$.

Chemická reakce může být popsána pomocí "trasy" na multi-dimenzionální PES vedoucí z jednoho minima přes sedlový bod do jiného minima. Definice PES má svůj původ v separaci pohybů elektronů a jader a v rozdílech rychlostí těchto částic. Předpokládáme, že se elektrony mohou okamžitě přizpůsobit každé geometrii, kterou jádra zaujmou. PES potom vyplývá z řešení Schrödingerovy rovnice pro každou z možných jaderných geometrií jako funkce celkové energie na poloze jader. V PES systému o více atomech může existovat více chemicky stabilních struktur, které odpovídají hlubším či mělkým energetickým minimům na PES. Oblast mezi těmito minimy obsahuje sedlový

bod, v němž má energeticky nejjednodušší cesta mezi minimy své maximum. Tento sedlový bod pak nazýváme tranzitním stavem a rozdíl energie reaktantů a tranzitního stavu je energetická bariéra. Výška této energetické bariéry udává energii nezbytnou pro přeměnu z jedné struktury na jinou, tj. pro uskutečnění chemické reakce.

Běžně nemůžeme popsat PES kompletně, protože pro molekulu obsahující N atomů je PES funkcí $3N$ jaderných souřadnic. A přestože některé z těchto souřadnic mohou být vyloučeny, zejména 3 souřadnice popisující translační pohyb hmotného středu a souřadnice odpovídající rotačnímu pohybu celé molekuly, tak je složitost a komplexnost PES stále poměrně vysoká. Po separaci těchto pohybů bude PES funkcí $3N-5$ vnitřních, vzájemně závislých souřadnic lineárního uspořádání, a $3N-6$ pro nelineární uspořádání. Obtížnost PES systémů o více atomech opravňuje používání zjednodušených modelů, které neprozkoumávají celou PES, ale vzorkují pouze nejvíce relevantní stavy systému podél reakční koordináty chemické reakce. Reakční koordináta je reprezentativní trajektorie systému při přechodu od reaktantů k produktům. Nepotřebujeme tedy kompletní popis PES, místo něj nám většinou stačí nalézt zprůměrovaný popis (např. Gibbsovy energie) podél této reakční koordináty k tomu, abychom z něj byli schopni vypočítat rychlost dané reakce.[9-10]

3) Empirické metody

Empirické metody patří k nejjednodušším metodám výpočtů interakčních energií. Mezi empirické metody se řadí tzv. *Empirické potenciály*. [11] Ty mají poskytnout rychlý a jednoduchý výpočet energie studovaného systému. Ovšem různé systémy vyžadují různé potenciály (sadu parametrů). Empirický potenciál je výrazem pro výpočet potenciální energie V . K celkové potenciální energii přispívají vazebné i nevazebné interakce:

$$V = V_{\text{vazebný}} + V_{\text{nevazebný}} \quad .$$

Vazebné interakce jsou v empirických potenciálech vyjádřeny pomocí sumy několika termů, nejčastěji energie vazeb, energie vazebných úhlů a energie vazebných torzí. Některé potenciály tuto sadu doplňují o další speciální termy, např. tzv. Urey-Bradley term.

Aproximace změny potenciální energie spojená se změnou vazebné délky je vyjádřena funkcí:

$$V_{\text{vazebný}} = \sum_{\text{páry } 1,2} \frac{1}{2} K_b (b - b_0)^2,$$

kde b_0 zastupuje rovnovážnou vazebnou vzdálenost vazby a b je aktuální vazebná vzdálenost. K_b vyjadřuje empirický parametr a má význam silové konstanty.

Podobně se vyjadřuje potenciální energie vazebných úhlů:

$$V_{\text{vazebný úhel}} = \sum_{\text{úhly vazebné}} \frac{1}{2} K_\Theta (\Theta - \Theta_0)^2,$$

kde jsou vystupující členy obdobou rovnice pro vyjádření V_b . Rotace kolem chemických vazeb je popsána funkcí

$$V_{\text{torze}} = \sum_{\text{dihedrátu úhly}} K_\Phi [1 + \cos(n\Phi - \delta)],$$

kde n je periodicitou dané funkce (počet minim při rotaci o 360°), Φ rotační úhel, δ fázový posun a K_Φ silová amplituda příslušející dané periodicitě (energetický rozdíl mezi minimem a maximem daného energetického termu). Empirické potenciály bývají někdy doplněny o tzv. Urey-Bradleyho potenciál, který popisuje interakci koncových atomů dvou sousedních vazeb (tj. 1,3 interakci). Eliminuje částečně chybu zanedbání anharmonicity a chybu vzniklou z předpokladu nezávislosti vazeb a vazebných úhlů:

$$V_{\text{Urey-Bradley}} = \sum_{\text{páry } 1,3} \left[\frac{1}{2} K_{ub} (S - S_0)^2 + K'_{us} (S - S_0) \right],$$

kde S je vzdálenost atomů 1 a 3 a S_0 je jejich rovnovážná vzdálenost a K_{ub} a K'_{us} empirické parametry.

V některých případech se v rámci zjednodušení popisu neuvažují nepolární atomy vodíku, ale zavádí tzv. rozšířené atomy (united atoms), kde např skupina čtyř atomů methylové skupiny $-\text{CH}_3$ je nahrazena jedním rozšířeným atomem. Rozšířené atomy v sobě tedy efektivně zahrnují i parametry atomů vodíků. K tvorbě empirických potenciálů je potřeba dostatečné množství experimentálních nebo teoretických kvantově chemických dat. Parametry jsou poté určovány tak, aby rozdíl veličin empirického potenciálu a

experimentálních nebo kvantově chemických dat byl co nejmenší. Velkou předností těchto metod je, že po parametrizaci malých molekul na referenční data jsou získané parametry přenositelné na velké molekuly a jednoduchost potenciálu umožňuje studovat biologicky relevantní systémy v simulacích až na mikrosekundových časových škálách.[12]

4) Semiempirické metody

Semiempirické výpočty jsou postaveny na stejných základech jako kvantově chemické výpočty, např. metoda Hartreeho Focka (HF). Těmito „základy“ je myšlen Hamiltonián, vlnová funkce a aproximativní řešení Schrödingerovy rovnice. Nicméně oproti kvantově chemickým *ab initio* metodám je v semiempirických metodách mnohem více informací aproximováno nebo jsou zcela vynechány a nahrazeny empirickými termy, které jsou parametrizované na referenční teoretická nebo experimentální data, podobně jako tomu je u empirických potenciálů. Elektrony vnitřních hladin obvykle nejsou zahrnuty ve výpočtech a používá se soft-core potenciálů. Kromě toho jsou vynechány některé z dvou-elektronových integrálů. Aby se opravily chyby způsobené vynechanými částmi výpočtů, je metoda částečně empiricky parametrizována. Parametry pro odvození vynechaných hodnot jsou získány srovnáním výsledků s experimentálními daty nebo *ab initio* výpočty. Často tyto parametry nahrazují některé integrály, které byly vyřazeny.

Výhodou semiempirických výpočtů je, že jsou mnohem rychlejší než výpočty *ab initio*. Nevýhodou zůstává, že přesnost výsledků může být proměnlivá v závislosti na studovaném systému a málo vlastností může být spolehlivě predikováno. Jestliže je studovaná molekula podobná molekulám v databázi používané k parametrizaci příslušné metody, pak by mohly být výsledky velice dobré. Ovšem pokud je tato molekula výrazně odlišná od kterékoliv molekuly v parametrizační databázi, pak mohou být výsledky velmi neuspokojivé. Na druhou stranu, semiempirické metody nejsou tak citlivé vůči parametrizační databázi jako metody molekulové mechaniky, což je jejich výhodou.

Semiempirické metody jsou velmi úspěšné v rámci organické chemie, kde se značně používají pouze některé prvky a molekuly nejsou příliš složité.[13]

5) *Ab initio* metody

Pojem *ab initio* pochází z latiny ve významu „od počátku“. Metody *ab initio* vychází ze základních konstant, hmotností a nábojů jaderných částic.[14] V důsledku to znamená,

že výpočty jsou jedněmi z nejpřesnějších. To zajisté není případ Schrödingerovy rovnice pro více než dvou-částicové systémy, které nemohou být řešeny bez aproximací a aproximačních technik. Schrödingerova rovnice pro vícečásticové systémy není analyticky řešitelná a je nutno použít aproximaci, nicméně *ab initio* metody nenahrazují žádné integrály empirickými parametry a z tohoto důvodu bývají univerzálněji aplikovatelnými. V tomto kontextu „*ab initio*“ znamená, že integrály zahrnuté v Schrödingerově rovnici jsou řešeny explicitně bez použití empirických parametrů. Výpočty *ab initio* nepotřebují k řešení nastavitelný parametr nebo empirický vztah, jak je tomu u předchozích dvou metod. Existuje celá řada *ab initio* metod lišící se mírou aproximativnosti řešení exaktní Schrödingerovy rovnice. Bez jakýchkoliv aproximací lze exaktně řešit pouze atom vodíku. Předpokladem pro řešení větších systémů je Bornova-Oppenheimerova aproximace. Mimo Bornovy-Oppenheimerovy aproximace se ve všech výpočtech používá konečných bazí. Krom těchto dvou aproximací vedoucí k současně nejpřesnější metodě full-CI, která je však v praxi téměř nepoužitelná, se používá celá řada dalších aproximací, které na jednu stranu více limitují přesnost dané metody, nicméně výrazně snižují výpočetní náročnost a tím použitelnost dané metody.[15]

DFT – Density Functional Theory

DFT patří k metodám spadajícím do kategorie metod *ab initio*. Je úsporná a užitečná při aplikacích na větší molekulové systémy, jelikož dosahuje relativně velmi vysoké přesnosti navzdory udržení poměrně nízkých výpočetních nároků oproti metodám vlnové funkce.[1] Byla formulována Hohenbergem a Kohnem (1964) a Kohnem a Shamem (1965). Podle Kohn-Shamovy rovnice lze energii vyjádřit jako funkcionál elektronové hustoty $\rho(\vec{r})$.

$$E = T_e(\rho) + V_{ee}(\rho) + \int V_{en}(\vec{r})\rho(\vec{r})d\vec{r} + E_{xc}[\rho]$$

Člen $T_e(\rho)$ odpovídá kinetické energii elektronů, $V_{ee}(\rho)$ coulombické repulzi nábojových distribucí (elektronové hustoty) elektronů $\rho(\vec{r}_1)$ a $\rho(\vec{r}_2)$, třetí člen je coulombická interakce jader a elektronové hustoty a $E_{xc}[\rho]$ je tzv. výměnný-korelační funkcionál. Hustotu elektronů můžeme definovat pomocí Kohn-Shamových orbitalů jako

$$\rho(\vec{r}_1) = \sum_{i=1}^N \varphi_i^*(\vec{r}_1) \cdot \varphi_i(\vec{r}_1).$$

Orbitaly φ_i jsou Kohn-Shamovy orbitaly a nelze je ztotožňovat s molekulovými orbitaly používaných v teoriích vlnové funkce. Zavedením Kohn-Shamových orbitalů a aplikace variačního principu vede k soustavě jednoelektronových rovnic

$$\hat{H}^{KS}\varphi_i(\vec{r}_1) = \varepsilon_i\varphi_i(\vec{r}_1)$$

což je obdoba rovnic Hartreeho-Focka. Zavede se rozvoj orbitalů jako lineární kombinace bázevých jednoelektronových funkcí a rovnice se řeší iterativně, protože operátor \hat{H}^{KS} závisí mimo jiné také na hustotě elektronů ρ . [12]

Existují různé formy funkcionalů a lze je rozdělit do 4 základních kategorií:

- 1. LDA (local density approximations)
- 2. GGA (generalized gradient approximations)
- 3. Meta-GGA
- 4. Hybridní funkcionaly [16]

V LDA funkcionalích je energie funkcionalém lokální hustoty, ve funkcional vystupuje pouze hustota. [17] Má široké spektrum využití v oblasti pevných látek. GGA má naproti LDA korekci na gradient hustoty, což je ovšem rovněž lokální veličina. Meta-GGA funkcional používají ve tvaru svého funkcional kromě gradientu i druhou derivaci hustoty podle souřadnic. Dále je nutné zmínit *hybridní funkcionaly*, které směšují zlomek Hartree-Fockovy výměnné energie s výměnnou energií z GGA funkcionalu. [16] Právě v této práci byl používán *hybridní funkcional* MPW1K. Ten má, ve srovnání např. s B3LYP, lepší odhad výšky reakční bariéry. [18]

II. Reakční kinetika

Reakční kinetika studuje rychlosti chemických reakcí, zabývá se faktory, které tyto rychlosti ovlivňují, a objasňuje reakční mechanismy. Rychlost reakce (tj. „reakční rychlost“) je definována *časovým úbytkem látkového množství některé z výchozích látek nebo přírůstkem látkového množství některého z produktů reakce děleným stechiometrickým faktorem této látky*. Probíhá-li reakce za konstantního objemu, můžeme rychlost reakce definovat úbytkem molární koncentrace některé výchozí látky nebo přírůstkem koncentrace některého z produktů reakce.

To lze u reakce $a A + b B \rightarrow c C + d D$ matematicky vyjádřit takto:

$$v = -\frac{1}{a} \frac{d[A]}{dt} = -\frac{1}{b} \frac{d[B]}{dt} = \frac{1}{c} \frac{d[C]}{dt} = \frac{1}{d} \frac{d[D]}{dt}.$$

Výše zmíněná reakce se řadí mezi reakce *bimolekulární*, pro které platí matematická formulace Guldberga a Waaga. Z té vyplývá, že rychlost reakce je přímo úměrná součinu okamžitých koncentrací výchozích látek umocněných na dílčí řády reakce n a m . To lze vystihnout kinetickou rovnicí:

$$v_A = -\frac{d[A]}{dt} = k[A]^n[B]^m,$$

kde se konstanta úměrnosti k nazývá *rychlostní konstanta*. Součet exponentů ($n+m$) se nazývá *celkový reakční řád*. [19]

Aby reakce proběhla na molekulární úrovni, musí být splněny tři podmínky: (a) molekuly se musí střetnout, (b) ve správné orientaci a (c) s dostatkem energie k překonání aktivační bariéry reakce. [20]

1) Teorie tranzitního stavu (TST)

Tato teorie předpokládá, že se reakce ubírá z jednoho energetického minima PES do jiného skrze přechodné energetické maximum (sedlový bod). *Tranzitní stav* je uspořádání, které rozděluje PES na část reaktantů a část produktů, zatímco geometrické uspořádání energetického maxima se nazývá *tranzitní struktura* – (TS, někdy nazývaná geometrie tranzitního stavu). Reakce prochází reakční koordinátou. Tu lze definovat tak, že je na straně reaktantů záporná, v TS nulová a kladná na straně produktů. Reakční koordináta vede od reaktantů k produktům po dráze s nejnižší možnou energií a TS je bod, kde má energetické maximum. V případě PES (vícedimenzionálního zobrazení) jde o tzv. sedlový bod, maximum ve směru reakční koordináty a minimum pro ostatní koordináty.

TST předpokládá rozložení hustoty stavu mezi všemi možnými kvantovými stavy ve všech bodech reakční koordináty řídicí se Maxwell-Boltzmannovým rozdělením. Pravděpodobnost zastižení molekuly v určitém kvantovém stavu je úměrná $e^{-\Delta E/k_B T}$,

což je zmiňované Maxwell-Boltzmannovo rozdělení. Jestliže jsou molekuly v TS v rovnováze s reaktanty, makroskopickou rychlostní konstantu můžeme vyjádřit takto:

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger / RT}.$$

ΔG^\ddagger je rozdíl Gibbsovy volné energie mezi tranzitním stavem a reaktanty, a k_B je Boltzmannova konstanta. TST platí, pouze když všechny molekuly, které se nacházejí v tranzitním stavu a směřují k produktům, přejdou přímo na produkty. Abychom brali v úvahu opětovný přechod (angl. *recrossing*), kde molekuly sice přechází tranzitním stavem směrem k produktům, ale jsou odráženy zpět na stranu reaktantů, byl zaveden pojem *činitel prostupu*, κ . Tento faktor zahrnuje kromě recrossing efektu i kvantově mechanický jev „tunnelling“ (z angl.), tj. molekuly, které nemají dostatek energie, aby prošly přes TS, mohou projít skrze bariéru a objevit se na straně produktů. Je obtížné vypočítat činitele prostupu. Obvykle se pohybuje kolem hodnoty 1, zřídka nespadá do rozsahu 0,5-2. Při nízkých teplotách převládá příspěvek „tunnellingu“, vedoucí ke $\kappa < 1$, zatímco účinek „recrossingu“ nejvýznamnější při vysokých teplotách mající $\kappa > 1$.

Z Eyringovy rovnice pro rychlostní konstantu vyplývá, že jestli lze vypočítat volnou energii reaktantů a TS, lze reakční rychlost jednoduše vyjádřit. Podobně může být počítána rovnovážná konstanta reakce z rozdílu volné energie mezi reaktanty a produkty ΔG_0 :

$$K_{eq} = e^{-\Delta G_0 / RT}.$$

Gibbsova volná energie je vyjádřena pomocí entalpie a entropie, $G = H - TS$. Entalpie a entropie mohou být počítány pro makroskopický celek částic z vlastností jednotlivých molekul pomocí statistické mechaniky.[21]

III. Molekulová dynamika

Molekulová dynamika (MD) je jedním z hlavních nástrojů výpočetní chemie a fyziky. Podstatou MD je sledování vývoje molekulového systému během času. Za daných počátečních podmínek, kdy je potřeba určit hybnosti a polohy určit hybnosti a polohy všech atomů systému v počátečním čase t_0 , řešíme Newtonovy rovnice pohybu, abychom našli hybnost a polohu těchto atomů v čase $t_0 + \Delta t$.

Pro atom i platí rovnice pohybu:

$$\frac{d^2}{dt^2} r_i = \frac{F_i}{m_i},$$

kde r_i je polohový vektor atomu i , m_i jeho hmotnost a F_i síla na atomu i plynoucí z jeho interakce s ostatními atomy.[22]

K zahrnutí dalekodosahových interakcí a simulaci reálného prostředí v kondenzované fázi se používají periodické okrajové podmínky.[23] Za většinu času stráveného výpočty MD na počítačích zodpovídá výpočet energie a sil.[22]

1) MM dynamika

Molekulární mechanika (MM) patří mezi empirické metody závislé na velkém množství parametrů odvíjejících se z experimentálních dat (*force field parameters*).[24] Pro popis dynamiky se zde používá empirických potenciálů (viz. Kapitola I.3) pro výpočet energie a sil a následně jsou numericky řešeny Newtonovy pohybové rovnice.

Nejrychlejšími ději v molekulách jsou vibrace vazeb (z angl. „stretching vibrations“). To se týká zejména těch vazeb, kde je jedním z vazebných partnerů atom vodíku. Pro správné a dostatečně přesné navzorkování vibrací těchto vazeb je nutné zvolit při numerickém řešení Newtonových rovnic integrační krok menší než 0,5 fs. V případě, že vibrace těchto vazeb není předmětem studia, je možné fixovat všechny vazebné délky vazeb obsahujících vodíkový atom, což umožňuje zvětšit integrační kroky až na hodnoty 1 až 2 fs, a docílit delšího simulačního času za cenu stejných výpočetních nákladů. Algoritmy běžně používané pro fixování vazeb obsahujících vodíkový atom jsou *SHAKE* (Verlet) nebo *RATTLE* (Velocity Verlet) algoritmy.

Pro numerické řešení Newtonových rovnic se používá Verletova algoritmu, který má tvar:

$$\vec{x}(t + \Delta t) = \vec{x}(t) + \vec{v}(t)\Delta t + \frac{1}{2}\vec{a}(t)\Delta t^2$$
$$\vec{v}(t + \Delta t) = \vec{v}(t) + \frac{\vec{a}(t) + \vec{a}(t + \Delta t)}{2}\Delta t$$

[25]

2) QM dynamika

Kvantová mechanika přesně popisuje fyzikální realitu pomocí Schrödingerovy rovnice, která je stavovou rovnicí pro nerelativistické systémy. Schrödingerova rovnice je rovnicí vlnové funkce Ψ , která zahrnuje veškerý popis kvantového stavu daného systému. Samotná vlnová funkce Ψ patří k statistickým veličinám, a proto není deterministická – uvádí pouze pravděpodobnost, že se určitý systém vyskytuje v daném stavu.[26] Schrödingerova rovnice ale nevyjadřuje celé pojetí kvantové mechaniky. Schrödinger, Heisenberg a ostatní sestavily několik postulátů, jež tvoří pevné a logické základy pro nerelativistickou kvantovou mechaniku.

První postulát:

Veškeré informace týkající se stavu mechanického systému vyjadřuje vlnová funkce ψ , která je stálou, konečnou a jednoznačnou funkcí času a polohy částic systému.

Druhý postulát:

Vlnová funkce Ψ se řídí časově závislou Schrödingerovou rovnicí

$$\hat{H}\Psi = i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t},$$

kde je \hat{H} Hamiltonovým operátorem systému.

Třetí postulát:

Každý lineární hermitovský matematický operátor odpovídá nějaké fyzikálně měřitelné proměnné. (Pro každý hermitovský matematický operátor existuje pouze jedna fyzikální veličina. A naopak.)

Exaktní popis dynamiky systému na kvantové úrovni je tedy popsán nestacionární Schrödingerovou rovnicí, popř. pomocí analogických formulací např. Liuvielovou rovnicí. Tyto rovnice jsou však řešitelné pouze pro velmi jednoduché systémy a nejsou tedy přímo aplikovatelné na popis dynamiky molekul. Pro popis dynamiky molekulárních systémů je proto nutno zavést aproximativní metody.[27]

ADMP (Atom Centered Density Matrix Propagation)

ADMP je jednou z mnoha metod řešících aproximativně kvantovou dynamiku systému. Metoda ADMP odpovídá výpočtům klasických trajektorií, tedy trajektorií, kdy atomová jádra jsou propagována klasicky, zatímco dynamika elektronů je řešena kvantově.

Kvantová dynamika elektronů je propagována za pomoci modelu, v němž se propagují elementy jednoelektronové matice hustoty, která je tvořena atomově centrovanými Gaussovými funkcemi tak jako bázovými funkcemi tvořícími tuto matici hustoty. ADMP spadá do skupiny Lagrangeových metod pro propagaci vlnových funkcí. Nejznámější metodou tohoto typu je molekulová dynamika Car-Parinello (CPMD), kde jsou v čase propagovány rozvojové koeficienty Kohn-Shamových molekulárních orbitalů Ψ_i jako dynamické proměnné pro znázornění elektronových stupňů volnosti systému. ADMP lze použít u modelů semi-empirických, Hartreeho-Focka a čistých a hybridních DFT modelů. Velkou výhodou metod ADMP a CPMD je, že vlnová funkce se propaguje společně s dynamikou jader (tzv. *on the fly*). Proto není nutné v každém integračním kroku řešit vlnovou funkci znovu pomocí řešení SCF rovnic dané metody. Naproti tomu nevýhodou obou metod je nutnost zvolit menší integrační krok, standardně 0,2 fs. ADMP má vůči CPMD výhodu, že je implementován s bázovými funkcemi v podobě Gaussových orbitalů, jejichž počet je ve většině případů podstatně menší než počet placatých vln, které jsou použity v metodě CPMD. Pro výpočty bariér chemických reakcí je zapotřebí použití hybridních funkcionalů, a proto je použití placatých vln jako bázových funkcí téměř nemožné. Z toho nám vyplývá, že je ADMP mnohem vhodnější metodou pro popis chemické reakce než metoda CPMD.[28]

3) Výpočty Gibbsovy energie

Mnoho dějů probíhá za konstantního tlaku (často o 1 atm). Proto bylo nutné zavést veličinu, která by popisovala rovnováhu, popř. rychlost dějů za izotermicko-izobarických podmínek. Byla tedy zavedena veličina *Gibbsova energie* G , která mimo izobarických podmínek zohledňuje i podmínky izotermické. Nejdůležitější vlastností *Gibbsovy energie* je, že nabývá minimálních hodnot pro systémy v rovnováze.[29] Profil Gibbsovy energie podél reakční koordináty nese informaci o reakční bariéře Gibbsovy energie, která vystupuje v Eyringově rovnici:

$$k = \frac{k_B T}{\hbar} \cdot e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

Tato rychlostní konstanta je konstantou úměrnosti v rychlostní rovnici.[30] Existuje více způsobů jak bariéru spočítat, např. Harmonická aproximace křivosti PES okolo minima reaktantů a sedlového bodu, dále *potential of meanforce*, *adaptive biasing force* a *umbrella sampling*. Vzhledem k použití metody *umbrella sampling* zde bude zmíněna hlavně tato metoda.

Umbrella sampling

Umbrella sampling je metoda zvyšující vzorkování PES i v oblastech energeticky hůře dostupných, čímž umožňuje výpočty Gibbsovy energie a reakčních profilů Gibbsovy energie. Spočívá ve vzorkování podél reakční koordináty s použitím dodatečných harmonických potenciálů (restrain-potenciálů) udržující systém v dané oblasti reakční koordináty. Toto vzorkování je díky dodatečným harmonickým potenciálům prováděno v dostatečné míře podél celé reakční koordináty, jež vede k získání dostatečného statistického souboru konfigurací podél reakční koordináty pro výpočet Gibbsovy energie.[31] Prvně byla tato metoda představena Pateym, Valleuem a Torreyem.[32] Tato metoda se stala velmi známou a běžně se kombinuje s metodou WHAM (angl. *Weighted Histogram Analysis Method*).[31]

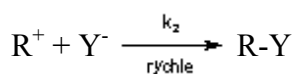
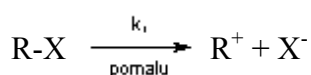
Metoda Umbrella sampling pracuje tak, že je použito více simulací s různým nastavením dodatečného harmonického potenciálu tak, aby byly v simulacích vzorkovány všechny konfigurace podél reakční koordináty. U těchto jednotlivých simulací se poté analyzuje distribuce pohybu podél reakční koordináty, tj. podél souřadnice, která je držena dodatečným harmonickým potenciálem. Výsledné histogramy odhadující tuto distribuci pro jednotlivé simulace (tzv. simulační okna) jsou následně zpracovány pomocí metody WHAM. Tato metoda pro každé simulační okno zreprodukuje, jak by vypadal energetický potenciál podél reakční koordináty, ve kterém se daná simulace pohybovala za předpokladu, že distribuce systému podél reakční koordináty se řídí Maxwell-Boltzmannovým rozdělením. Poté je tento potenciál oproštěn od vlivu dodatečného harmonického potenciálu a veškerá data (ze všech simulačních oken) jsou spojena do jednoho profilu Gibbsovy energie.[32]

IV. S_N2 substituční reakce

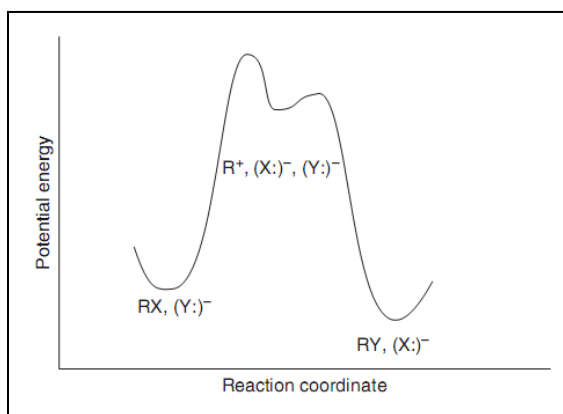
Existují dva základní druhy nukleofilních substitučních reakcí: S_N1 (monomolekulární nukleofilní substituce) a S_N2 (bimolekulární nukleofilní substituce). Látky bohaté na elektrony nazýváme *nukleofily*, které reagují s látkami chudými na elektrony. Substituce předpokládá, že jedna skupina nahradí druhou za tvorby nové vazby na nukleofil zatímco zaniká vazba skupiny, která opouští strukturu.[33] Mezi S_N reakce zařazujeme reakce alkyhalogenidů (jako substrátů) s Lewisovými zásadami (jako nukleofily), které substituují halogen přítomný v alkyhalogenidu.[34]

Rozdíly mezi mechanismy reakcí S_N1 a S_N2 je následující:

S_N1



$$\text{rychlost} = k_1[\text{R-X}]$$

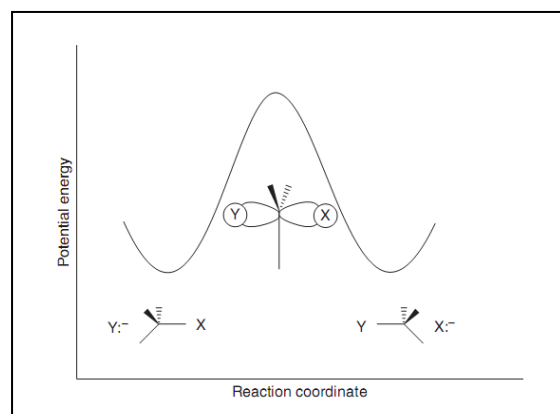


Graf znázorňující průběh S_N1 reakce.[35]

S_N2



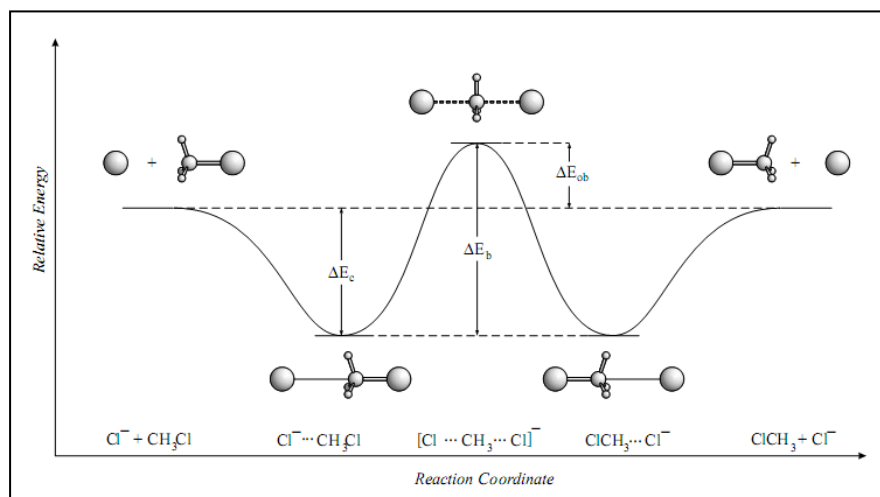
$$\text{rychlost} = k[\text{R-X}][\text{Nu:}]$$



Graf znázorňující průběh S_N2 reakce.[35]

V organické chemii patří S_N2 reakce k jednomu z fundamentálních typů reakcí. V této práci byla studována symetrická reakce $\text{Cl}^- + \text{CH}_3\text{Cl} \rightarrow \text{ClCH}_3 + \text{Cl}^-$. Uvedená reakce je

velmi zajímavá z teoretického hlediska, protože se jedná o dostatečně jednoduchou reakci, která je z hlediska symetrie vhodná pro testování nových výpočetních metod. Kterákoliv nová metoda musí správně reprodukovat nulový rozdíl Gibbsovy energie mezi reaktanty a produkty, jež jsou chemicky identické. Naopak, jakákoliv asymetrie vypočítaného profilu Gibbsovy energie se vztahuje k nedostatečnému vzorkování nebo jinému významnému problému v použité metodě. Tato reakce je započata separovaným chloridovým aniontem a methylchloridem za vzniku iontově-molekulového komplexu $[\text{Cl}\cdots\text{CH}_3\text{Cl}]^-$. Od tohoto komplexu se reakce ubírá přes tranzitní strukturu trigonální bipyramidy, ve které jsou vzdálenosti vznikající i zanikající C-Cl vazby identické. To v důsledku znamená, že reakční křivka na straně produktů je zrcadlovým obrazem první poloviny reakční křivky, a proto je to vynikající teoretický příklad na testování robustnosti nové dynamické metody.[36]



Obr. Reakční křivka $\text{S}_{\text{N}}2$ reakce plynné fáze $\text{Cl}^- + \text{CH}_3\text{Cl}$. [36]

Praktická část

I. Cíle

Cílem mojí práce bylo otestovat metodu pro výpočty profilů Gibbsovy energie, která bude používat Umbrella sampling techniku v kombinaci s hybridním QM/MM popisem systému, kde pro QM bude možno použít jakéhokoliv DFT funcionálu a MM část bude umožňovat výpočet v NVT podmínkách za použití PME sumace v periodických okrajových podmínkách. Taková metoda je nejvhodnějším řešením pro studium mechanismů enzymatických a ribozomových reakcí, jelikož dovoluje kombinovat dostatečně kvalitní popis aktivního místa enzymu (použitím hybridního DFT funcionálu), kompletní popis systému (enzym nebo ribozym, ionty a okolní explicitní vody, to vše v periodických okrajových podmínkách) a dostatečné vzorkování zajištěné dynamickou metodou Umbrella sampling. Tato metoda byla nedávno implementována jako výpočetní rozhraní mezi programy Gaussian03 a Sander z programového balíku AMBER10, jež zahrnuje rozsáhlé úpravy zdrojových kódů obou programů. Cílem mé práce bylo testování tohoto softwaru a nalezení optimálního nastavení parametrů používaných pro výpočet Gibbsovy energie metodou Umbrella sampling. Jako testovací reakci jsem použil reakci chloridového iontu s methylchloridem.

Tato reakce ($\text{Cl-CH}_3 + \bullet\text{Cl} \rightarrow \text{Cl}\bullet + \text{H}_3\text{C-Cl}$), přestože je z praktického hlediska nedůležitá a nepozorovatelná, byla zvolena jednak pro jednoduchost jejího průběhu ($\text{S}_{\text{N}}2$ mechanismus), ale hlavně pro symetrii její bariéry, jelikož případná asymetrie vypočtených profilů Gibbsovy energie bude sloužit jako indikátor nedostatečného vzorkování popř. neoptimálního nastavení výpočetní metody.

II. Metody

1) Hardware a software

K výpočtům byly použity výpočetní klastry *Finwe* a klastr *Tripura*. Oba pracují pod operačním systémem založeným na jádře GNU/Linux (Debian). Každý z nich poskytuje určité množství a kvalitu výpočetní techniky:

Finwe: 22 nódů (44 procesorů, Athlon X2, 4400+, 4 resp. 2 GB RAM)

Tripura: 45 nody (360 procesorů, Intel Xeon 2,66 GHz, 4, 8, 16 nebo 64 GB RAM v nódu)

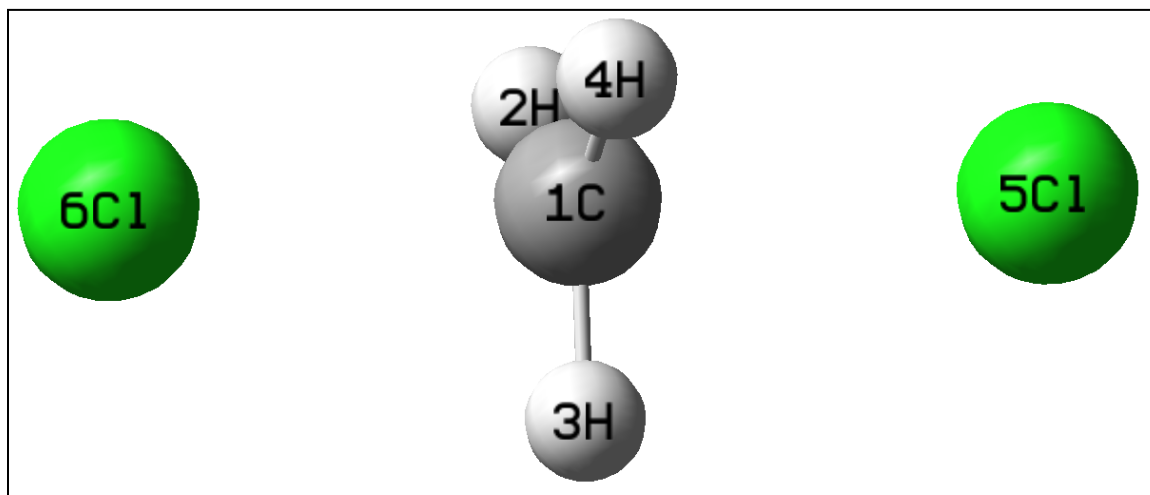
[37-38]

Pro zpracování dat byl použit osobní laptop s 32bitovým operačním systémem Microsoft Windows XP.

Programem používaným pro simulace byl Gaussian 03. Dynamiky ADMP byly počítány pomocí rozhraní mezi programy Gaussian03 a Sander z programového balíku Amber 10, které bylo v nedávné době implementované na katedře Fyzikální chemie UP Olomouc. Prostorovou vizualizaci systému zajistil program PyMOL. Vyhodnocování dat a vykreslování grafů probíhalo v Microsoft Excelu. Použito bylo mnoho dalších programů a skriptů spouštěných v rámci GNU/Linux, které dopomohly k výsledkům práce.

2) Optimalizace počátečních struktur, zadávání příkazů a tvary souborů

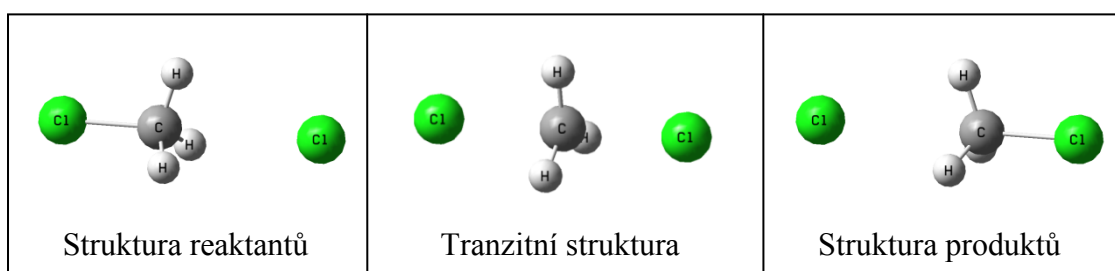
Počáteční struktura pro optimalizaci do tranzitního stavu byla připravena v programu Gaussview a poté uložena v souboru **.gjf*. Dále byla provedena optimalizace do tranzitního stavu pomocí programu Gaussian03 za použití B3LYP funkcionálu s 6-31G(d,p) bazí a s použitím PCM implicitního solventu. Obrázek č. 1 již znázorňuje geometrii tranzitního stavu po optimalizaci. Parametry implicitního solvatačního modelu byly nastaveny klíčovým slovem *scrf=(solvent=water,check)*. [39]



Obrázek č. 1: geometrie tranzitního stavu modelové reakce

V této struktuře jsou vzdálenosti mezi atomy chloru a atomem uhlíku shodné (2,364 Å).

Průběh reakce lze rozvrhnout do 3 struktur:



MD (Amber)

Následně byla tato geometrie tranzitního stavu optimalizována metodou B3LYP/6-31G(d,p) v implicitním solventu, přepsána do *.pdb souboru (Tabulka č. 1) a pomocí programu LEaP programové sady AMBER byla zasolvována do pravoúhlého boxu explicitních vod. Jako model explicitního solventu vody byl použit TIP3P model. Jako náboje solutu byly použity RESP náboje vypočítané na geometrii tranzitního stavu metodou HF/6-31G(d). Další vazebné a van der Waalsovy parametry byly převzaty z ff99 pole, přičemž van der Waalsovy parametry obou atomů chloru byly nastaveny tak,

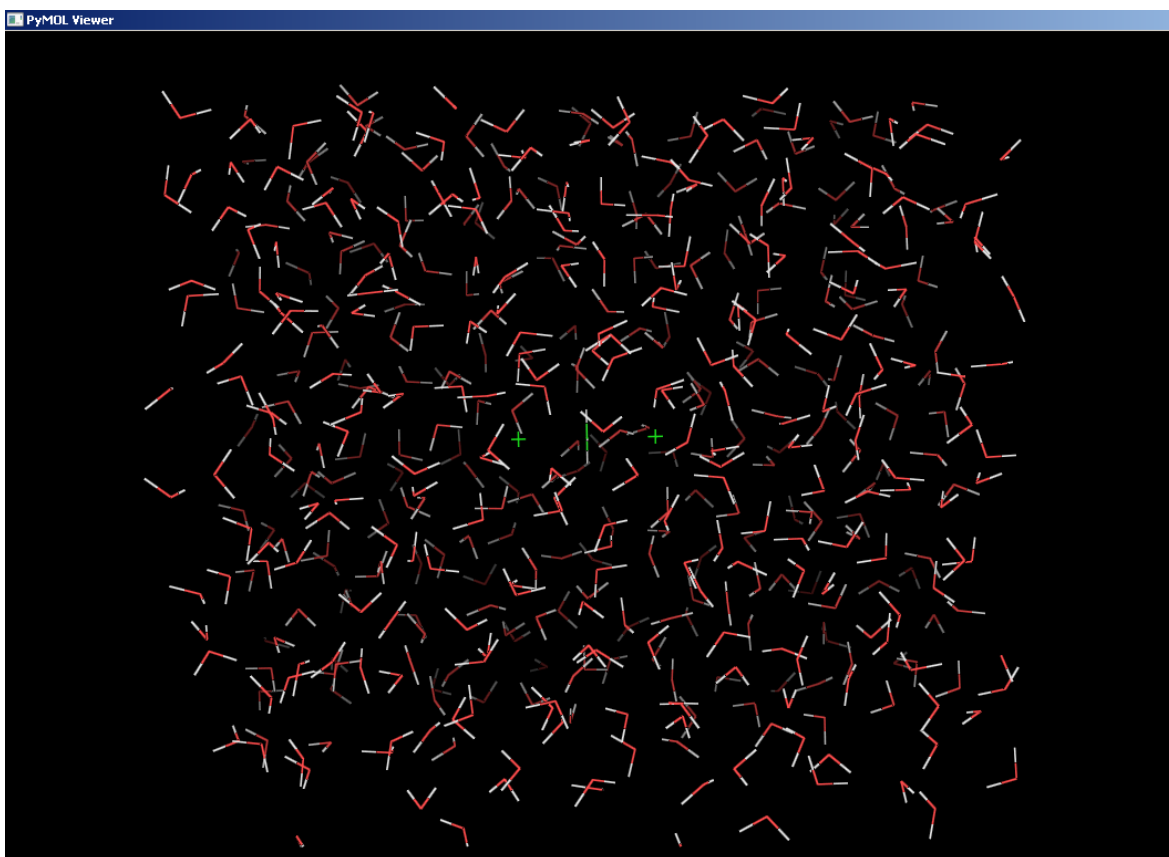
že představovaly průměrnou hodnotu mezi parametry pro kovalentně vázaný atom chloru a parametry pro chloridový iont.

ATOM	1	C1	CHC	1	0.000	-0.004	0.000
ATOM	2	H1	CHC	1	-0.000	-0.612	-0.887
ATOM	3	H2	CHC	1	0.000	-0.469	0.970
ATOM	4	H3	CHC	1	0.000	1.068	-0.082
ATOM	5	C11	CHC	1	2.364	0.001	-0.000
ATOM	6	C12	CHC	1	-2.364	0.001	-0.000
TER							
END							

Tabulka č. 1: podoba použitého *.pdb souboru před solvatací

Program LEaP vygeneruje soubory *.crd a *.top. Samotné koncovky souborů napovídají, co obsahují – koordináty (kartézské souřadnice) a topologii (konektivita, force field). LEaP zasolvatoval systém a ve výsledných souborech již byly obsaženy i parametry a informace o molekulách vody.

Soubory *.crd a *.top jsou nezbytné pro MD minimalizaci v programu Sander (ten také spadá mezi programy balíku AMBER). Vizualizací *.pdb souboru v programu PyMOL můžeme vidět výslednou strukturu, která již obsahuje explicitně solvovaný systém tranzitního stavu reakce $\text{Cl}^- + \text{CH}_3\text{Cl}$ v boxu (Obrázek č. 2).



Obrázek č. 2: explicitně solvovaný systém tranzitního stavu $\text{Cl}^- + \text{CH}_3\text{Cl}$ v boxu

Následně byly molekuly vody obklopující studovaný systém v tranzitním stavu ekvilibrovány v krátké molekulárně dynamické simulaci (celkový simulační čas 1 ns). V této simulaci byla geometrie solutu fixována v její konformaci tranzitního stavu, zatímco všechny molekuly vody byly plně uvolněny, vyhřáty na teplotu 300 K a následně opět zchlazeny na 10 K. Poté byly pozice molekul vody dále relaxovány v energetické optimalizaci, zatímco geometrie solutu byla stále fixována.

Výsledná geometrie se strukturou solutu odpovídající tranzitnímu stavu reakce $\text{Cl}^- + \text{CH}_3\text{Cl}$ nalezeného metodou B3LYP/6-31G(d,p) v implicitním solventu, která byla zasolvatována do boxu modelem explicitního solventu TIP3P molekul vody, jejichž pozice byla zrelaxována v MD simulaci a následné MM minimalizaci, byla použita pro další QM/MM výpočty.

QM/MM optimalizace (Gaussian-AMBER)

Pro QM/MM výpočet bylo nutné vymezit region, ve kterém budou atomy popsány na QM úrovni, konkrétně se jednalo o všech šest atomů solutu. Zbytek systému, resp. všechny okolní molekuly vody, byl popsán na MM úrovni, a to empirickým polem AMBER ff99. Definice QM a MM regionu byla současně s definicí použité QM/MM metody a počáteční geometrie uvedena v *.gjf souboru. Kromě vstupního souboru *.gjf je třeba ke každému výpočtu připravit *.restrain soubor, který je využíván rozhraním mezi programy Gaussian a AMBER. V tomto souboru jsou definovány parametry dodatečného harmonického potenciálu

$$E^{\text{restrain}} = \frac{1}{2}k(x - x_0)^2,$$

který má za úkol udržet systém v určitém místě na reakční koordinátě a je tedy možné jej využít pro *umbrella sampling* výpočet. V tomto souboru se udávají tuhost harmonického potenciálu k , poloha minima tohoto dodatečného potenciálu na reakční koordinátě x_0 a definice reakční koordináty (parametr rst).

Formát tohoto souboru je následující:

```
US
k=2000.0,x0=-1.6,rst="r(1,5)-r(1,6)",
```

kde x_0 udává pozici minima dodatečného harmonického potenciálu (záporné hodnoty představují geometrie před TS, tj. směrem k reaktantům, kladné hodnoty odpovídají geometriím mezi TS a produkty a $x_0=0.0$ odpovídá geometrii tranzitního stavu). Tyto hodnoty byly voleny v rozmezí od -2,0 do 2,0 Å, a to po 0,1 Å. Dohromady byla celá reakční koordináta od reaktantů až po produkty popsána 41 strukturami a později 41 simulačními okny v *umbrella sampling* výpočtu. Část $rst="r(1,5)-r(1,6)"$ specifikuje reakční koordinátu pro x (rozdíl vzdáleností mezi atomem uhlíku a jednotlivými atomy chloru, $r(1,5)$ a $r(1,6)$ označují vzdálenosti mezi atomy 1 a 5 resp. 1 a 6. V našem případě byl atom číslo 1 uhlík a atomy 5 a 6 chlory). Pro minimalizace byla použita vysoká hodnota síly harmonického potenciálu k tak, aby zajistila, že se systém udrží v požadované hodnotě reakční koordináty. Zkratka US v prvním řádku označuje použitou metodu, tj. *umbrella sampling*.

Jak pro optimalizace startovních struktur, tak pro samotné ADMP QM/MM simulace jsme použili DFT funkcionál *mpwpw91* a bázi *6-31+G(d,p)*. Nastavení metody ve vstupních **gjf* souborech vypadalo následovně:

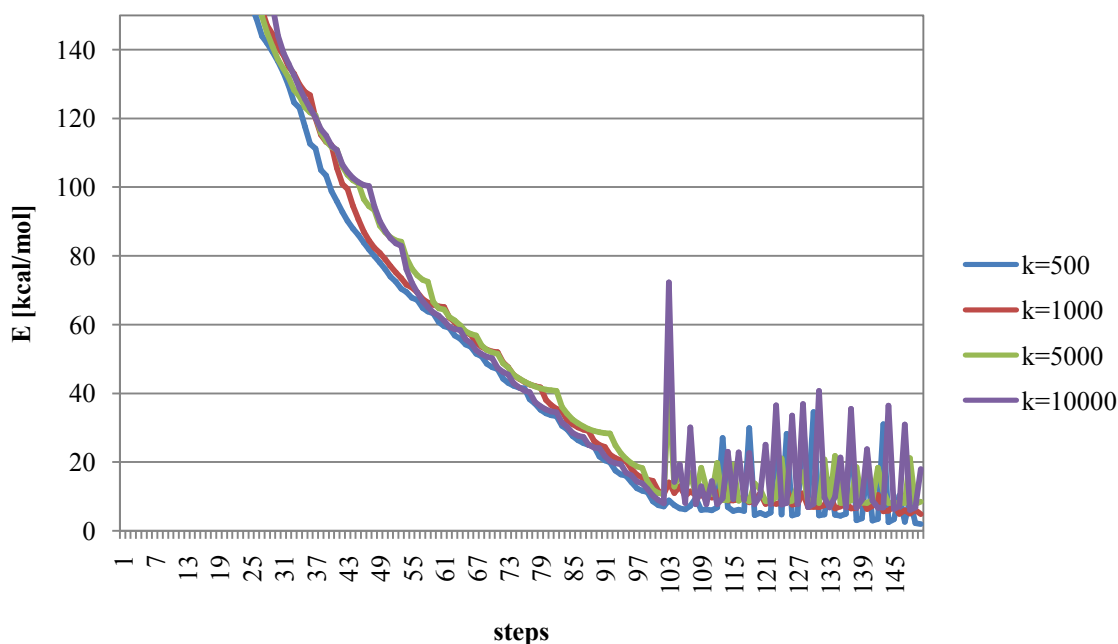
```
#p ONIOM(mpwpw91/6-31+G(d,p):EXTERNAL)=EmbedCharge geom=connectivity
Opt=(cartesian) iop(3/76=0572004280,2/15=3,1/36=1,7/115=1,3/115=1,1/7=1500)
```

Zvolená metoda ONIOM specifikuje použití hybridní QM/MM techniky, přičemž nastavení *Embedcharge* zajišťuje, že náboje MM oblasti budou zahrnuty do jedno elektronové části Hamiltoniánu QM regionu. Tato technika umožňuje popis polarizace QM vlnové funkce parciálními náboji atomů z MM oblasti a tudíž poskytuje lepší popis elektrostatických interakcí mezi oblastmi MM a QM. Pro QM region je specifikována metoda MPWPW91/6-31+G(d,p), která je následně modifikována pomocí IOp parametrů na metodu MPW1K/6-31+G(d,p). Pro MM region je specifikována volba EXTERNAL, což znamená, že program Gaussian použije pro výpočet energií a sil MM atomů externí program, tedy implementované rozhraní mezi programy Gaussian a Sander. Parametr *geom=connectivity* specifikuje, že konektivity mezi atomy budou explicitně vypsány v **.gjf* souboru, což je v tomto případě jen formálně nutný požadavek zvolené QM/MM metody. V předkládané práci bylo otestováno více způsobů, jak nastavit parametry optimalizační metody. Jelikož v době, kdy jsme tyto výpočty prováděli, nebylo možné

zapnout mikroiterační schéma minimalizace z důvodů implicitní nekompatibility mikroiterací s použitím externí metody pro popis MM regionu, jedinou schůdnou možností bylo optimalizovat celý systém v kartézských souřadnicích (data zde nejsou přiložena). Použití interních redundantních souřadnic vedlo k enormně velkým výpočetním nárokům, které by byly pro optimalizaci reálných systému neúnosné. Parametr $Opt=(cartesian)$ tedy nastavuje optimalizaci v kartézských souřadnicích. Implicitně je použito Bernyho optimalizačního algoritmu. IOp dále modifikuje vnitřní standardní nastavení. V příloze č. 1 jsou významy příslušných IOp ů. [39]

U geometrických optimalizací v kartézských souřadnicích za použití Gaussian-Sander rozhraní se projeví jisté oscilace celkové QM/MM energie, což můžeme vidět na grafu č. 1. Znárodnuje optimalizaci geometrie na pozici $x_0=0.5$ s různými hodnotami k . Tyto oscilace se pravidelně začaly projevovat u 100. kroku a zabraňovaly úplné konvergenci. Nicméně, struktury byly relativně zoptimalizovány v oblasti blízké minimu a byly dostačující pro vstup do *ab initio* ADMP molekulové dynamiky.

Z dat je patrné, že tyto oscilace nebyly vyvolány dodatečným harmonickým potenciálem, nýbrž musí souviset s nově používanou metodou kombinující kvantový výpočet z programu Gaussian, MM energie a síly spočítané z programu Sander. V průběhu psaní této práce vyšlo najevo, že tyto oscilace jsou způsobeny limitovanou přesností PME části MM výpočtu, tedy výpočtu elektrostatických interakcí v periodických okrajových podmínkách. V původních výpočtech byla použita přesnost PME výpočtu, která se standardně používá pro molekulárně dynamické simulace, kde je dostatečná. Avšak v kombinaci s vysokými nároky programu Gaussian na konvergenci geometrické optimalizace vede toto nastavení právě k špatné konvergenci a zmíněným oscilacím.



Graf č. 1: vyobrazení oscilací celkové QM/MM energie u geometrických optimalizací

Ab initio ADMP QM/MM molekulové dynamiky

41 optimalizovaných struktur na reakční koordinátě bylo připraveno pro *ab initio* ADMP QM/MM molekulové dynamiky. Parametry *.gif souborů byly tyto:

```
#p ONIOM(MPWPW91/6-31+G(d,p):EXTERNAL)=EmbedCharge geom=connectivity
ADMP(MaxPoints=10000,StepSize=2000)
Iop(3/76=0572004280,1/80=1000000,1/81=1,1/82=300,1/89=1,1/61=2,2/15=3,1/36=1,1/
115=1,3/115=1,7/115=1)
```

Většina parametrů byla zmíněna výše a vysvětlení *Iopů* se nachází v příloze č. 1. S objasněním pojmu *ADMP* jsme se setkali v teoretické části této práce. Parametr udává výpočet *ab initio* molekulově dynamické trajektorie (molekulové dynamiky pro propagaci vlnové funkce). *MaxPoints* uvádí maximální počet stepů během trajektorie. *StepSize* určuje velikost jednoho stepu v počtu 10^{-4} fs jednotek. Pokud se tedy jeho hodnota vynásobí 0,0001, získáme délku jednoho stepu v jednotkách femtosekund. Celková doba simulace bude v tomto případě 2000 fs, tedy 2 ps. [28]

Tvar *.restrain souborů byl:

```
US  
k=80.0,x0=0.0,rst="r(1,5)-r(1,6)",
```

Příliš se neliší od předchozích souborů tohoto typu. Pro polohu minima dodatečného potenciálu x_0 byly opět voleny hodnoty mezi -2,0 a 2,0 Å a tím vznikla sada 41 simulací pro jednu sérii umbrella sampling, výpočtu profilu Gibbsovy energie. Tuhost pružiny zde uvedena je 80 kcal/mol·Å², aby udržela strukturu v okolí minima dodatečného potenciálu. Je nutné poznamenat, že pokud budou tuhosti dodatečných potenciálů moc velké, povede to k příliš úzkým distribucím ve směru reakční koordináty, jednotlivá simulační okna metody umbrella sampling se tedy budou nedostatečně překrývat a přesnost predikce profilu Gibbsovy energie bude nízká. Naopak příliš slabá síla dodatečného harmonického oscilátoru povede k tomu, že dané simulační okno nebude vzorkovat oblast okolo zvoleného x_0 , což může mít za následek nízkou provzorkovanost některých částí reakční koordináty hlavně v oblasti tranzitního stavu a tedy i nesprávný odhad profilu Gibbsovy energie. Jedním z hlavních cílů této práce bylo nalézt vhodné nastavení silové konstanty dodatečného potenciálu a zjistit, jestli konstantní hodnota této silové konstanty pro všechny simulační okna je vhodná pro správné a rovnoměrné vzorkování konformací podél reakční koordináty. Pro testování vlivu velikosti silové konstanty na výsledné profily jsem proto vybral následující hodnoty: 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 a 160 kcal/mol·Å².

III. Výsledky

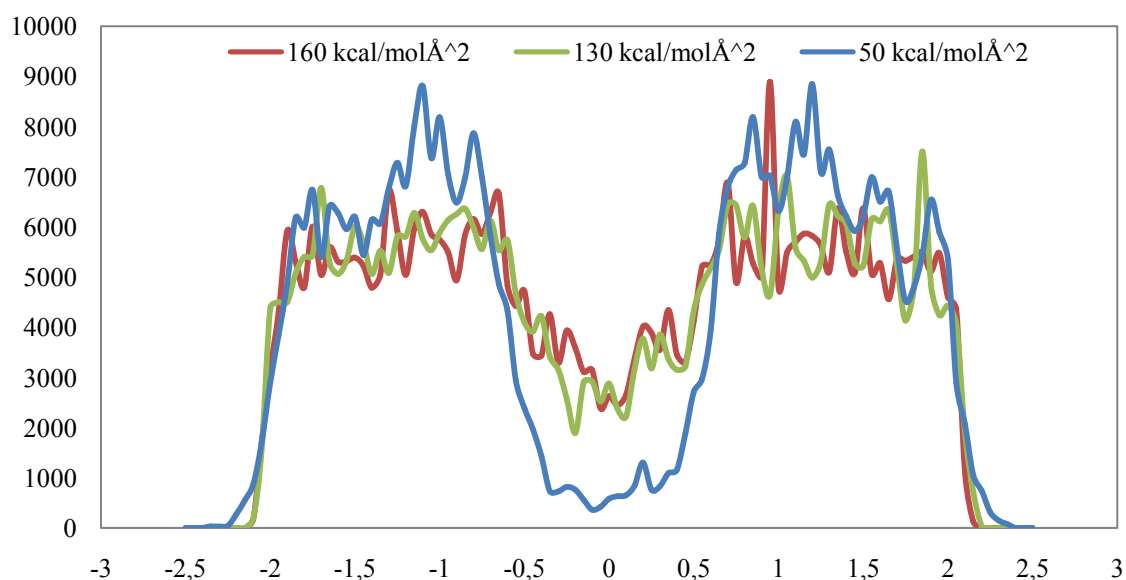
1) Rovnoměrnost vzorkování v závislosti na použité silové konstantě

Celkem bylo nasimulováno 41 ADMP dynamik pro každý z 12 typů tuhostí pružin (50 až 160 kcal/mol·Å² po 10 kcal/mol·Å²), každá se simulačním časem 2 ps. Celkový simulační čas pro výpočet jednoho reakčního profilu tak byl 82 ps a souhrnný nasimulovaný čas byl 0,984 ns. Pomocí skriptu *admp2trj* jsem ze vzniklých výstupních souborů programu Gaussian extrahoval trajektorie v podobě souborů *.traj. Z nich poté program *carnal* balíku AMBER získal průběhy pohybu systému podél zvolené reakční koordináty tj. rozdílu vzdáleností chlor – uhlík a uhlík – chlor s časem. Tyto průběhy byly spolu s informacemi o tuhosti a poloze dodatečných harmonických potenciálů následovně použity jako vstupní parametry programu *wham* pro výpočet reakčních profilů Gibbsovy energie nebo byly z těchto dat zkonstruovány histogramy pro další analýzy.

Použití správné tuhosti dodatečného harmonického potenciálu, tj. správné velikosti silové konstanty k , je jedním z klíčových předpokladů pro správné a rovnoměrné provzorkování reakční koordináty. Zvolíme-li příliš slabé tuhosti harmonických potenciálů, systémy s minimem dodatečného potenciálu okolo TS (resp. ty, které by měly vzorkovat právě konfigurace okolo TS) budou náchylné k tomu, že se díky náhodným fluktuacím dostanou na jednu či druhou stranu od TS, tedy do oblasti velkých gradientů, které je následně odtlačí od TS směrem k lokálním minimům, tj. k reaktantům nebo k produktům. Následkem tohoto jevu zůstane oblast okolo TS nedostatečně provzorkovaná a tudíž bude výsledný odhad profilu Gibbsovy energie značně nepřesný. Naproti tomu příliš tuhý dodatečný potenciál s velkou hodnotou silové konstanty k povede nedostatečnému překrytí histogramů jednotlivých simulačních oken, což by mělo opět za následek snížení přesnosti odhadu profilu Gibbsovy energie.

Celkovou provzorkovanost lze postihnout kumulativní četností, což je histogram vývoje pohybů podél reakční koordináty spočtený ze všech 41 simulačních oken. Graf č. 2 pak ukazuje, jak se tato provzorkovanost mění se zvolenou silou dodatečných harmonických potenciálů (v našich výpočtech jsme použili stejnou hodnotu silové konstanty k dodatečného potenciálu pro všech 41 simulačních oken). Je nutné dodat, že tento graf nebere v úvahu, které struktury ze 41 dané místo pokrývají, nerozlišuje histogramy od jednotlivých simulačních oken a tak z něj nemůžeme odvodit míru překrývání

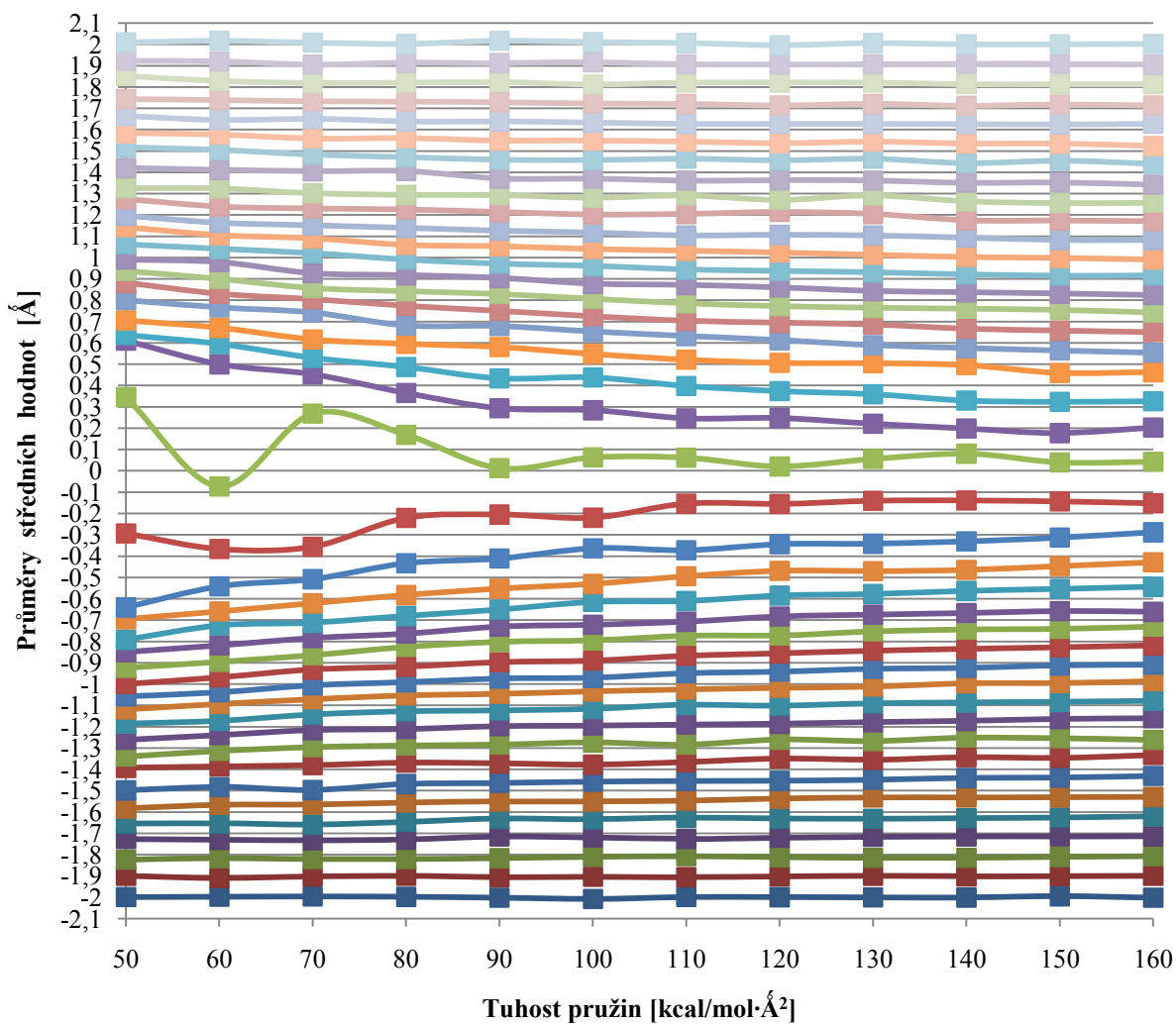
histogramů. Z grafu plyne, že silová konstanta 50 kcal/mol\AA^2 vede k výraznému úbytku vzorkovaných konformací okolo TS v takové míře, že můžeme říci, že oblast TS je pro tuto tuhost dodatečného potenciálu navštívena v simulaci pouze zanedbatelně a výsledné profily Gibbsovy energie budou proto značně nepřesné. Nicméně, efekt odtlačování systému z TS není zcela kompenzován ani při nejtuzším zvoleném potenciálu $160 \text{ kcal/mol\AA}^2$. Tento potenciál je již natolik tuhý, že další zvýšení tuhosti by nutně vedlo k nedokonalému překryvu sousedních histogramů (za použitého ekvidistantního rozmístění minim dodatečných harmonických potenciálů). Je tedy možné, že v důsledku výrazných změn křivosti reakčního profilu nelze dosáhnout s použitím konstantní hodnoty tuhosti dodatečných potenciálů kvalitního navzorkování a bude nutné zvolit nekonstantní rozdělení těchto tuhostí.



Graf č. 2: celkové četnosti na reakční koordinátě (výběr 3 hodnot silových konstant)

Efekt odtlačení systému od TS v simulačních oknech, jejichž minimum dodatečného potenciálu je lokalizováno v blízkosti TS, je patrný i na grafu č. 3, který znázorňuje střední hodnoty simulované reakční koordináty v závislosti na síle (tuhosti) použitého dodatečného potenciálu. Je nutno připomenout, že minima dodatečného potenciálu byla rozdělena ekvidistantně mezi hodnotami $-2,0$ a $2,0 \text{ \AA}$ po $0,1 \text{ \AA}$. Jestliže by tedy dodatečný potenciál byl schopen udržet systém ve svém minimu. Pokud by vliv skutečných sil, které

přirozeně působí na reakční koordinátu, byl zanedbatelný vzhledem k silám pocházejícím od dodatečného potenciálu, pak by tyto střední hodnoty byly rovněž ekvidistantně rozděleny stejně jako minima dodatečného potenciálu. Z grafu č. 3 ovšem plyne, že zvláště pro hodnoty silové konstanty menší než $130 \text{ kcal/mol}\cdot\text{\AA}^2$ pozorujeme výrazný posun středních hodnot reakční koordináty od TS.



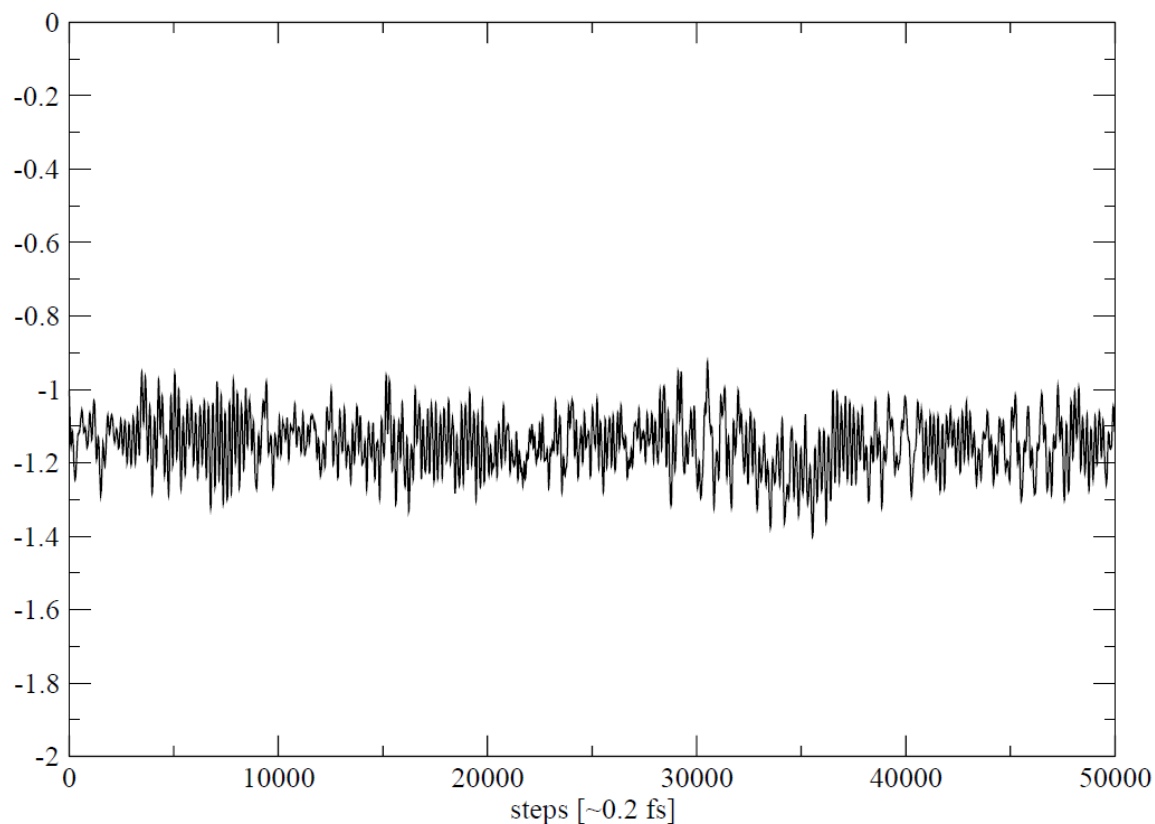
Graf č. 3: vyobrazení středních hodnot na reakční koordinátě pro různé dodatečné potenciály

2) Konvergence histogramů

Další otázkou týkající se kvality výsledných reakčních profilů Gibbsovy energie je konvergence histogramů v jednotlivých simulačních oknech, tedy jaký čas simulace je optimální. Tento simulační čas musí být jednak takový, aby histogramy rozdělení pohybu podél reakční koordináty byly již v každém simulačním okně zkonvergované, nicméně nesmí být simulace zbytečně dlouhé. V našem případě používáme jednoduchou modelovou reakci, ale pokud bude systém složitý, a to ve většině reálných simulací je, mohly by být výpočetní nároky příliš vysoké – ať už z hlediska spotřeby výpočetní energie nebo z hlediska časové náročnosti.

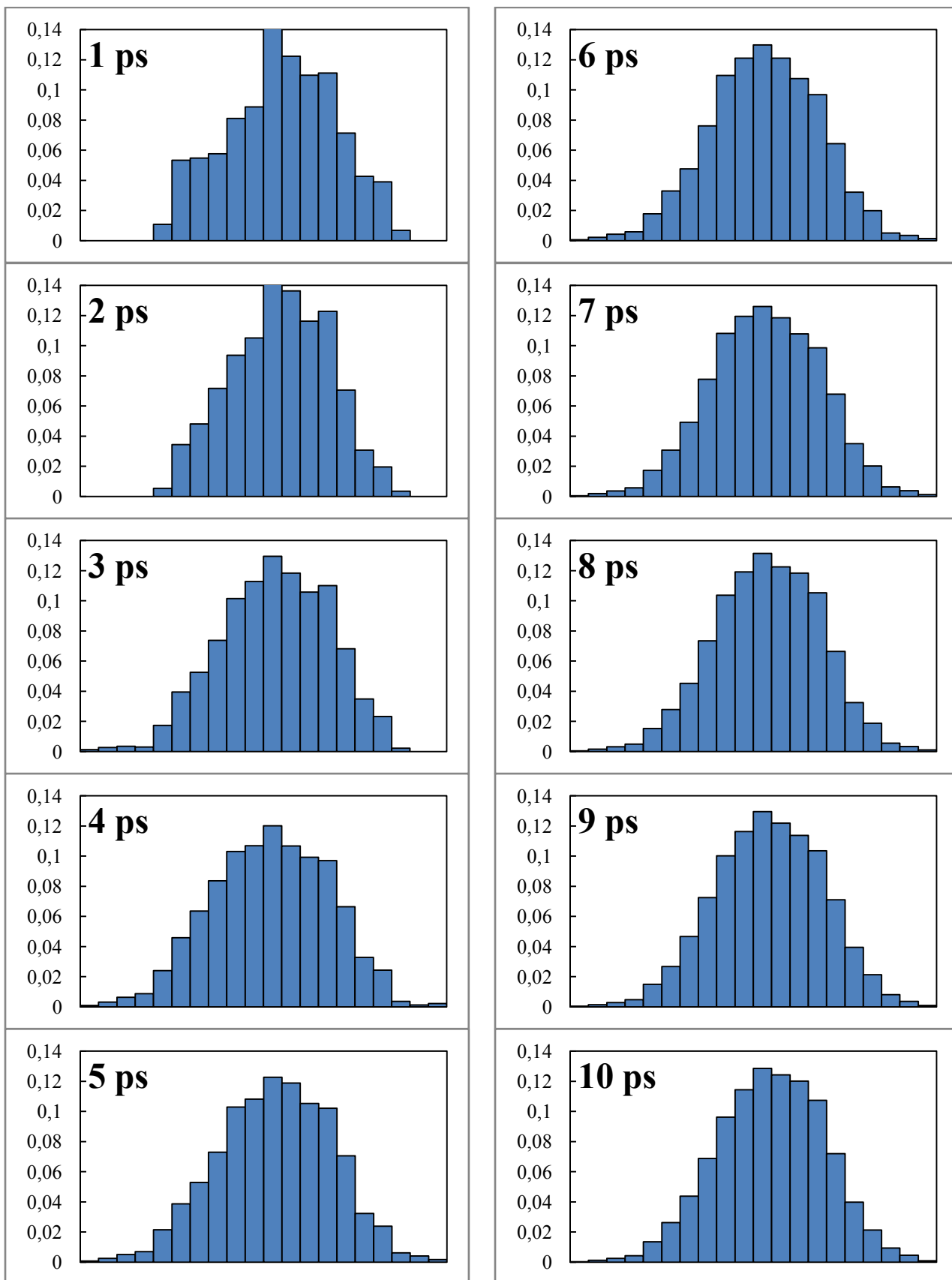
Abychom si ověřili konvergenci histogramů v našich simulacích, zvolili jsme si pro simulaci jedno ze simulačních oken (s minimem dodatečného potenciálu ve vzdálenosti 1 Å před TS na reakční koordinátě a silovou konstantou 80 kcal/molÅ²) a prodloužili jsme délku této simulace ze zde standardně používaných 2 ps na 10 ps (tj. 50 tisíc integračních kroků).

Process

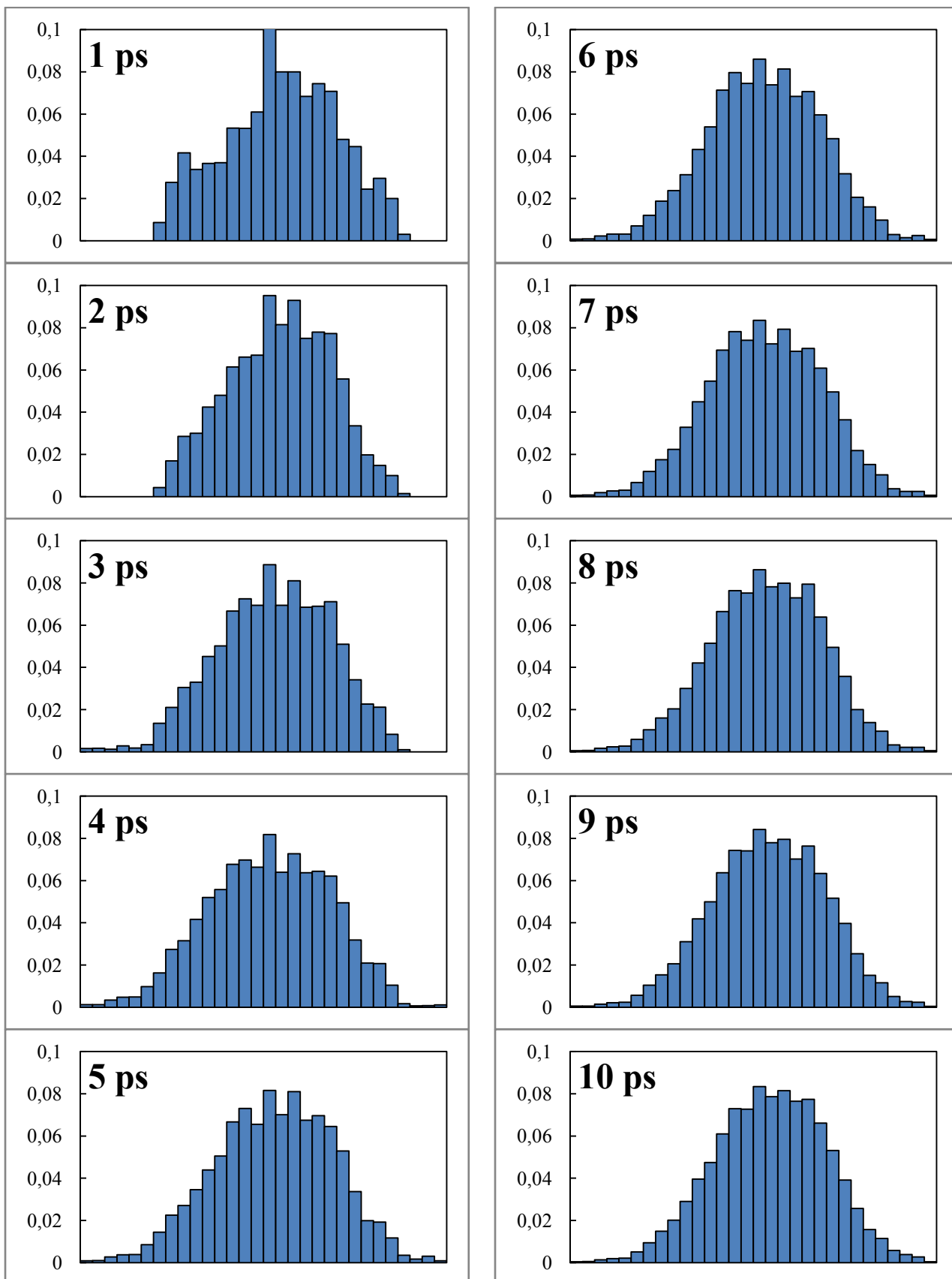


Graf č. 4: průběh pohybů systému podél reakční koordináty v prodloužené 10 ps simulaci

Průběh pohybů systému podél reakční koordináty v této prodloužené simulaci je znázorněn v grafu č. 4. Abychom určili optimální délku simulace pro konvergenci histogramu, vytvořili jsme histogramy, které byly počítány z dat od počátku simulace po daný čas. Celkem jsme tak dostali 50 000 histogramů vypočítaných z časových úseků od 0,2 fs až po 10 ps. Pro výpočet histogramů jsme použili interval od minimální po maximální hodnotu reakční koordináty, kterou jsme rozdělili na 20 (obrázek č. 3), resp. 30 (obrázek č. 4) intervalů. Na obrázcích č. 3 a 4 je znázorněno vybraných 10 histogramů vypočítaných z časů 1, 2, 3, ..., 10 ps.



Obrázek č. 3: konvergence histogramů v čase pro 20 intervalů

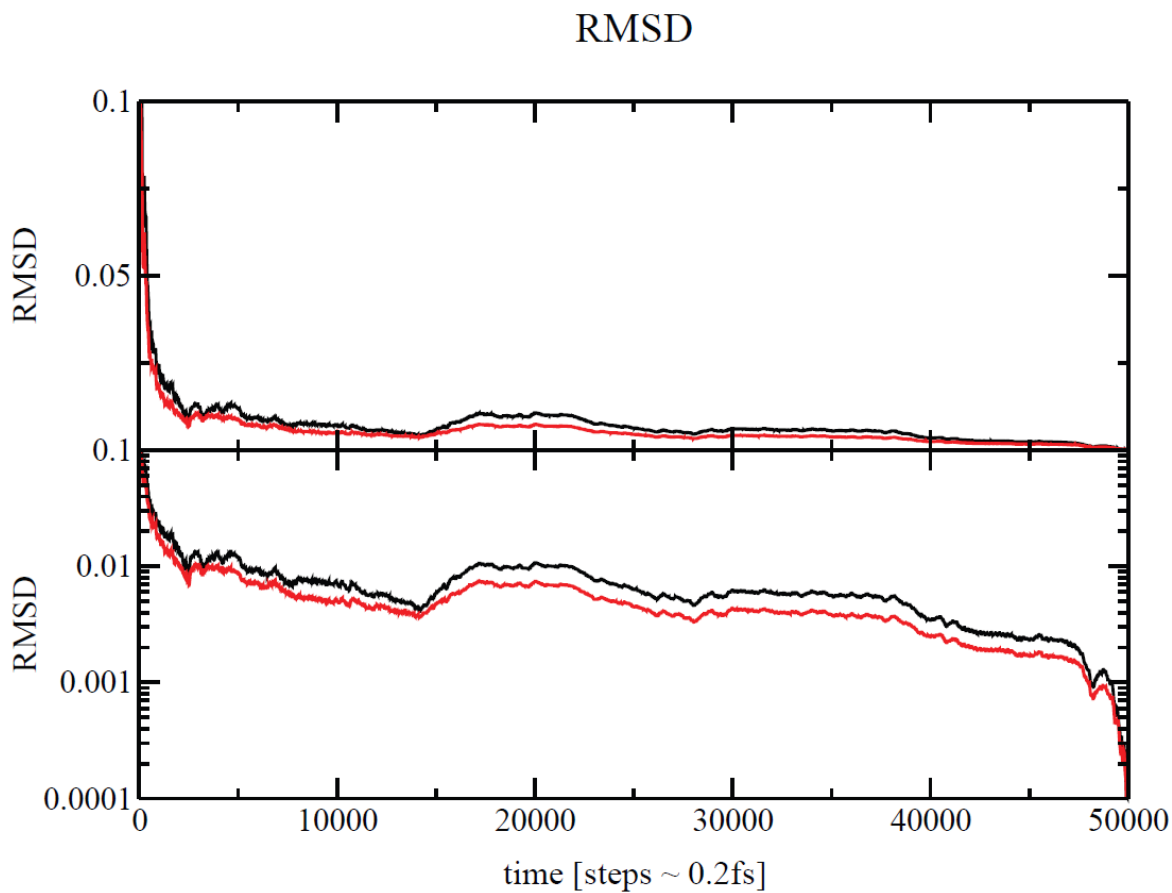


Obrázek č. 4: konvergence histogramů v čase pro 30 intervalů

Nyní bylo potřeba nalézt míru, která by popsala, jak se vypočítané histogramy liší od konečného histogramu vypočteného z kompletní trajektorie, tj. z celkových 10 ps simulačního času. K tomu bylo použito metody RMSD (root-mean-square deviation). Podle této metody jsme porovnávali histogramy počítané od počátku po daný integrační krok s finálním histogramem. Graf č. 5 (na další straně) popisuje míru odlišnosti vůči celkovému histogramu počítanému z kompletní 10 ps simulace, resp. průměrné odchylky na jeden sloupec histogramu podle rovnice:

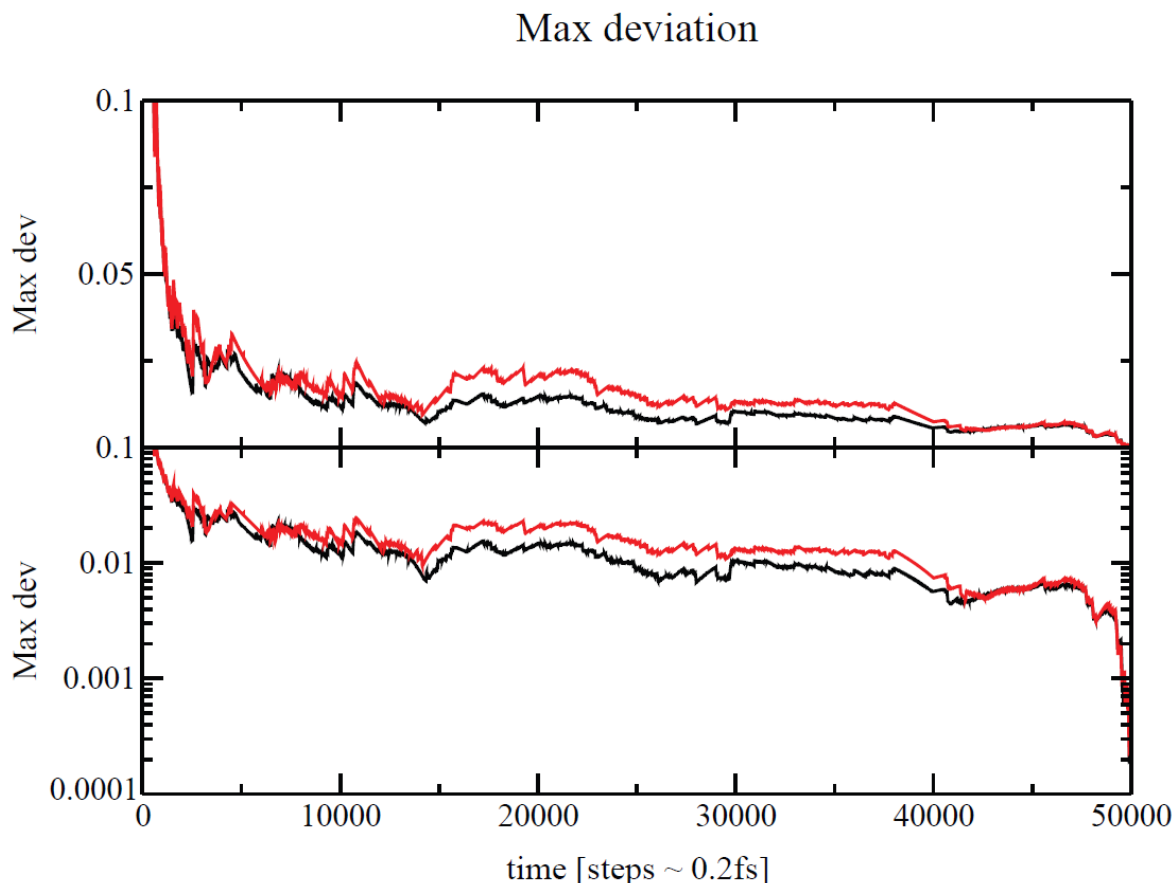
$$RMSD(t) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i^t - x_i^{10 ps})^2}{n}}$$

kde hodnota n udává počet sloupců v histogramu a suma tedy jde přes všechny sloupce. Hodnota x_i^t je hodnota i -tého sloupce histogramu počítaného z úhrnného simulačního času t a $x_i^{10 ps}$ je hodnota i -tého sloupce histogramu počítaného z kompletní simulace, tj. z 10 ps.



Graf č. 5: černou barvou je zaznamenáno RMSD pro 20tisloupcové histogramy,
červenou barvou je zaznamenáno RMSD pro 30tisloupcové histogramy
v závislosti na simulačním čase, z něhož byl histogram počítán

Další graf (Graf č. 6) je podobný, jen je zde místo RMSD použita největší odchylka v hodnotě daného sloupce mezi histogramy.

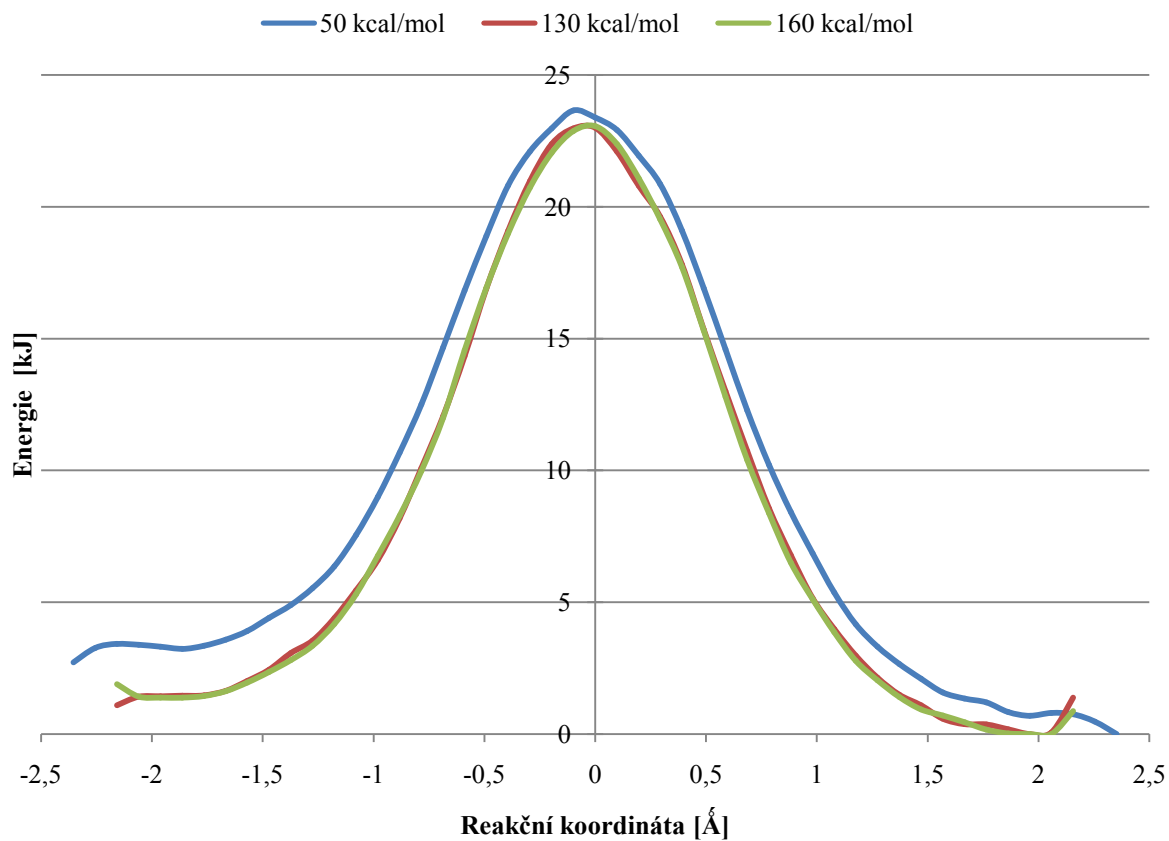


Graf č. 6: černou barvou je zaznamenána maximální odchylka daného histogramu od histogramu počítaného z celkových 10 ps pro 30tisloupcové histogramy, červenou barvou pak tatáž maximální odchylka pro 20tisloupcové histogramy

Na grafech č. 5 a 6 lze tedy vidět, že histogram byl dostatečně navzorkován již po 0,5 ps simulačního času a dalším prodloužením simulace již nevznikala významnější změna jeho tvaru. Dále je třeba zdůraznit, že pokles RMSD a maximální odchylky na konci simulace, tj. pokles odchylky mezi histogramy počítanými z celé simulace (10 ps) a ze skoro celé simulace, je pouze artefakt toho, že jsme použili jako referenční histogram právě histogram počítaný z celých 10 ps.

Abychom ověřili, jaký vliv bude mít efekt odtlačení systému v simulačních oknech od TS při nízkých hodnotách silové konstanty v dodatečném potenciálu, vypočítali jsme pro každý set 41 simulací s danou hodnotou silové tuhosti dodatečného potenciálu profil Gibbsovy energie. Z grafu č. 7 plyne, že odtlačení systému od TS má významný vliv jak na velikost bariéry, tak na asymetrii reakčního profilu. Naopak oba reakční profily

s použitou silovou konstantou 130 a 160 kcal/molÅ², kde se efekt odtlačení od TS projevuje již přibližně ve stejné míře, přestože není úplně odstraněn, jsou si velice podobné.



Graf č. 7: profily Gibbsovy energie pro různé silové konstanty v dodatečných potenciálech

Diskuze

V této práci jsme simulovali reakci $\text{Cl}^- + \text{CH}_3\text{Cl} \rightarrow \text{ClCH}_3 + \text{Cl}^-$ pomocí metody QM/MM. Pro výpočet profilů Gibbsovy energie jsme použili sérii 41 simulací, kde jsme ekvidistantně rozdělili minima dodatečných harmonických potenciálů po 0,1 Å a použili jsme stejný dodatečný harmonický potenciál pro jednotlivá simulační okna. Pomocí metody WHAM jsme ze sérií 41 simulací získali profily Gibbsových energií. Pozorovali jsme, že se systémy i přes aplikaci dodatečných harmonických potenciálů odtlačují od TS (viz graf č. 3). I relativně silný dodatečný harmonický potenciál nedostatečně kompenzuje svojí křivostí v oblasti TS silnou konkávnost profilu Gibbsovy energie (viz graf č. 7). Pokud přihlídneme k vysoké konkávnosti reakčního profilu v oblasti TS, zjistíme, že v okolí TS je vyžadován větší dodatečný potenciál než ve zbytku reakční koordináty (v oblasti reakčního minima).

Jednou z možností by bylo zvýšit k pro všechna simulační okna, ale víme, že silnější dodatečný potenciál se projevuje v nedokonalém překryvu histogramů simulačních oken. Proto bychom potřebovali více simulačních oken, abychom snížili překryvu kompenzovali. Ovšem to by vyžadovalo větší výpočetní nároky. Lepší řešení by bylo optimalizovat k a x_0 a tím zároveň dosáhnout ještě lepších výsledků, tj. menší efekt odtlačení systému od TS a dokonalejší podoby profilu Gibbsovy energie. Pro rovnoměrné navzorkování, hlavně v oblasti TS, by bylo tedy potřeba aplikovat neekvidistantní rozdělení minim dodatečných harmonických potenciálů a navzájem odlišné silové konstanty dodatečných harmonických potenciálů. Optimalizovat k a x_0 by bylo možné např. tak, že bychom předpokládaný tvar reakčního profilu aproximovali Taylorovým rozvojem do druhého řádu, čímž bychom byly schopni odhadnout optimální rozdělení minim dodatečných harmonických potenciálů a silových konstant tak, aby výsledné střední hodnoty histogramů byly rozděleny ekvidistantně a histogramy měly přibližně stejnou šířku.

Závěr

Tato bakalářská práce si kladla za cíl otestovat metodu pro výpočty profilů Gibbsovy energie, která bude používat Umbrella sampling techniku v kombinaci s hybridním QM/MM popisem systému a ADMP propagací vlnové funkce. Tato metoda je nejvhodnějším řešením pro studium mechanismů enzymatických a ribozomových reakcí. Velký důraz byl kladen zejména na optimalizaci časové náročnosti simulací a na spotřebu výpočetní energie, přestože námi použitá reakce ($\text{Cl}^- + \text{CH}_3\text{Cl} \rightarrow \text{ClCH}_3 + \text{Cl}^-$) byla relativně výpočetně nenáročná. Nicméně při použití stejné metody na velkých systémech jako jsou biomakromolekuly, mohou zabírat integrační kroky ADMP simulace mnohonásobně více času než při relativně jednoduché simulaci reakce metylchloridu s chloridovým aniontem a spolu s tím vzroste spotřeba výpočetní energie. S ohledem na tyto skutečnosti jsme se snažili nalézt nejvhodnější počet simulačních oken a nastavení jejich parametrů, abychom optimalizovali výpočetní náročnost. Cílem bylo nalézt optimální simulační čas tak, aby histogramy rozdělení pohybu podél reakční koordináty byly již zkonvergované. Zvýšením simulačního času jednoho ze simulačních oken z 2 ps na 10 ps jsme ověřili konvergenci histogramů v simulacích. Histogram simulačního okna byl dostatečně navzorkován již po 0,5 ps, resp. po 2500 integračních krocích.

Použitím různých dodatečných harmonických potenciálů jsme porovnali provzorkovanost systému podél reakční koordináty chemické reakce při ekvidistantním rozdělení 41 simulačních oken. Vyšlo najevo, že optimální silovou konstantou k konstantní pro všechny simulační okna je hodnota $130 \text{ kcal/mol\AA}^2$. Při jejich menších hodnotách docházelo k nízkému provzorkování okolí TS a celkovému posunu středních hodnot histogramů simulačních oken směrem od TS. Naproti tomu při vyšších hodnotách dodatečných potenciálů docházelo k nedokonalému překryvu mezi histogramy simulačních oken a míra provzorkování okolí TS se výrazně nezvětšila (viz příloha č. 2). Abychom však kompenzovali vliv nízkého překryvu sousedních histogramů, museli bychom zvětšit počet simulačních oken. Co se týče vlivu provzorkovanosti okolí TS na profil Gibbsovy energie a jeho asymetrii, je výrazný při použití dodatečných potenciálů s nejnižší silovou konstantou. Při použití dodatečných potenciálů $130 \text{ kcal/mol\AA}^2$ a $160 \text{ kcal/mol\AA}^2$ tento vliv nezmizí úplně, ale výsledky jsou uspokojivé.

Lze předpokládat, že pokud bychom ustoupili od předpokladu použití stejné silové konstanty pro všechna simulační okna a ekvidistantního rozdělení minim harmonických potenciálů x_0 , mohli bychom dále optimalizovat rovnoměrnost provzorkování a tím i přesnost odhadu profilu Gibbsovy energie.

Použitá literatura

1. Čársky, P. and M. Urban, *Ab initio výpočty v chemii po 28 letech*. Chemické Listy, 2008. **102**(10): p. 865-872.
2. Koča, J., *Kam se ubírá počítačová chemie - zaostřeno na modelování větších molekul*. Chemické Listy, 1998. **92**(2): p. 101-113.
3. Fitts, D.D., *PRINCIPLES OF QUANTUM MECHANICS as Applied to Chemistry and Chemical Physics*. 2002, Cambridge University Press: Cambridge.
4. Hehre, W.J., *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*. 2003, Wavefunction, Inc.: Irvine.
5. Bachrach, S.M., *Computational Organic Chemistry*. 2007, John Wiley & Sons, Inc.: Chichester.
6. Atkins, P. and R. Friedman, *Molecular quantum mechanics*. 2005, Oxford University Press: Oxford.
7. Jensen, F., *Introduction to Computational Chemistry*. 1999, John Wiley & Sons Ltd: Chichester.
8. Keilová, I.H. and kolektiv, *Malá encyklopedie chemie*. 1976, SNTL: Praha.
9. Otyepka, M., *Metody a aplikace teoretické chemie - 21. svazek cyklu Organická chemie*. 2010, Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci.
10. Arnaut, L., S. Formosinho, and H. Burrows, *Chemical Kinetics - From Molecular Structure to Chemical Reactivity*. 2007, Elsevier B. V.: Amsterdam.
11. Hobza, P. and R. Zahradník, *Slabé mezimolekulové interakce v chemii a biologii - I / Teorie*. 1980, Praha: Academia.
12. Havlas, Z., *Metody a aplikace teoretické chemie - 21. svazek cyklu Organická chemie*. 1997, Praha: ÚOCHB AV ČR.
13. Young, D.C., *Computational chemistry*. 2001, John Wiley & Sons, Inc.: Chichester.
14. Schleyer, P.v.R., *Encyclopedia of computational chemistry*. 1998, John Wiley & Sons Ltd: Chichester.
15. Mueller, M., *Fundamentals of Quantum Chemistry*. 2002, Kluwer Academic Publishers: New York.
16. Kurth, S., J.P. Perdew, and P. Blaha (1999) *Molecular and Solid State Tests of Density Functional Approximations: LSD, GGA's, and Meta-GGA's*.
17. *Atomic Reference Data for Electronic Structure Calculations*. [cited 2011 30th Jul]; Available from: <http://physics.nist.gov/PhysRefData/DFTdata/approx.html>.
18. Lingwood, M., et al., *MPW1K Performs Much Better than B3LYP in DFT Calculations on Reactions that Proceed by Proton-Coupled Electron Transfer (PCET)*. J Chem Theory Comput, 2006(2(3)): p. 740–745.
19. Vacík, J., *Obecná chemie*. 1986, SPN: Praha.
20. Cooper, A., *Biophysical Chemistry*. 2004, The Royal Society of Chemistry: Cambridge.
21. Jensen, F., *Introduction to Computational Chemistry*. 2007, John Wiley & Sons Ltd: Chichester.
22. Lucas, K., *Molecular Models for Fluids*. 2007, Cambridge University Press: Cambridge.
23. Malijevský, A., *Lekce ze statistické termodynamiky*. 2009, VŠCHT: Praha.
24. Rogers, D.W., *Computational chemistry Using the PC*. 2003, Wiley & Sons, Inc.: New Jersey.

25. *Velocity Verlet*. [cited 2011 30th Jul]; Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Verlet_integration#Velocity_Verlet.
26. Scott, A., *Encyclopedia of Nonlinear Science*. 2005, Taylor & Francis Group: New York.
27. Mortimer, R.G., *Physical Chemistry*. 2008, Elsevier Inc.: Burlington.
28. Gaussian, I. *G09 Keyword: ADMP*. 2009 [cited 2010 13th Aug]; Available from: http://www.gaussian.com/g_tech/g_ur/k_admp.htm.
29. Kittel, C. and H. Kroemer, *Thermal Physics*. 1980, W. H. Freeman and Company: New York.
30. Lidmila, B., *Chemická kinetika*. 2008, VŠCHT: Praha.
31. Chipot, C. and A. Pohorille, *Free Energy Calculations - Theory and Applications in Chemistry and Biology*. 2007, Springer.
32. Zheng, H., S. Wang, and Y. Zhang, *Increasing the Time Step with Mass Scaling in Born-Oppenheimer Ab Initio QM/MM Molecular Dynamics Simulations*. *Journal of Computational Chemistry*, 2009(30): p. 2706-2711.
33. Rittner, D. and P.D. Ronald A. Bailey, *Encyclopedia of chemistry*. 2005, Facts On File, Inc.: New York.
34. Aryangat, A., *The MCAT Chemistry Book - A Comprehensive Review of General Chemistry and Organic Chemistry for the Medical College Admission Test*. 2006, Nova Press: Los Angeles.
35. Carey, F.A. and R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry - Part A: Structure and Mechanisms*. 2007, Springer Science + Business Media, LLC: New York.
36. Koch, W. and M.C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. 2001, WILEY-VCH Verlag GmbH: Weinheim.
37. Hanák, O. *Katedra fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta UP Olomouc*. 2010 [cited 2010 15th Aug]; Available from: <http://fch.upol.cz/vyzkum/bioapocch/>.
38. *TRIPURA IBP CLUSTER*. [cited 2010 15th Aug]; Available from: <http://tripura.ibp.cz:8000/#Overview>.
39. Gaussian, I. *G09 IOps Reference*. 2009 [cited 2009 23rd September]; Available from: http://www.gaussian.com/g_tech/g_iops/iops_toc.htm.
40. Banáš, P., *Enzyme and Ribozyme Catalysis*, in *Department of Physical Chemistry*. 2009, Palacky University: Olomouc.

Přílohy

Příloha č. 1 (Význam použitých IOpů)[39]

Vrstva 1/

- 1/7=N konvergenční kritérium pro první derivace síly při geometrické optimalizaci ($N \cdot 10^{-5}$ hartree/Bohr)
- 1/36=1 potlačení zápisů kontrolních bodů na disk
- 1/61=2 nastavuje, že informace o vlnové funkci se bude do *rwf* souboru zapisovat pouze pro atomy QM oblasti
- 1/80=1000000 škálování rychlostí po celou dobu simulace
- 1/81=N termostat v ADMP kontrolující kinetickou energii jader, teplota se kontroluje a nastavuje každých N kroků
- 1/82=N teplota pro termostat kontrolující kinetickou energii jader v ADMP [K]
- 1/89=N maximální dovolená odchylka od průměru jaderné kinetické energie během ADMP [K]
- 1/115=1 šetří výpočetní nároky redukcí velikosti polí alokovaných v ADMP, které jsou v každém kroku zapsány a přečteny z disku (úspora I/O diskových operací) [40]

Vrstva 2/

- 2/15=3 nespouštět odhad symetrie

Vrstva 3/

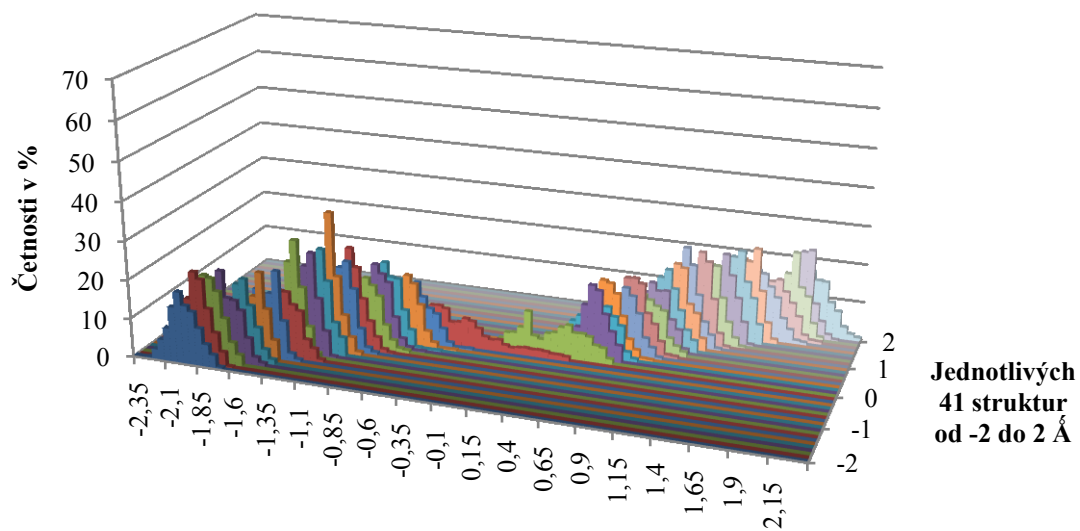
- 3/76=MN mísení HF a DFT (M/10000 DFT a N/10000 HF), v našem případě modifikace MPWPW91 funkcionálu na MPW1K

3/115=1 vynechání nadbytečných výpočtů v QM/MM (část výpočtů sil) [40]

Vrstva 7/

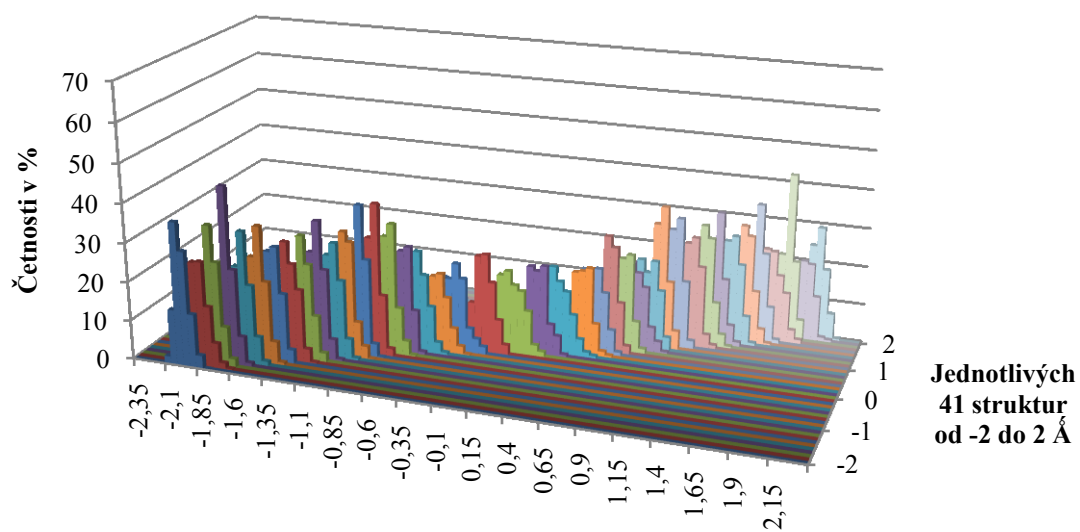
7/115=1 viz 1/115=1

Příloha č. 2 – Některé grafy



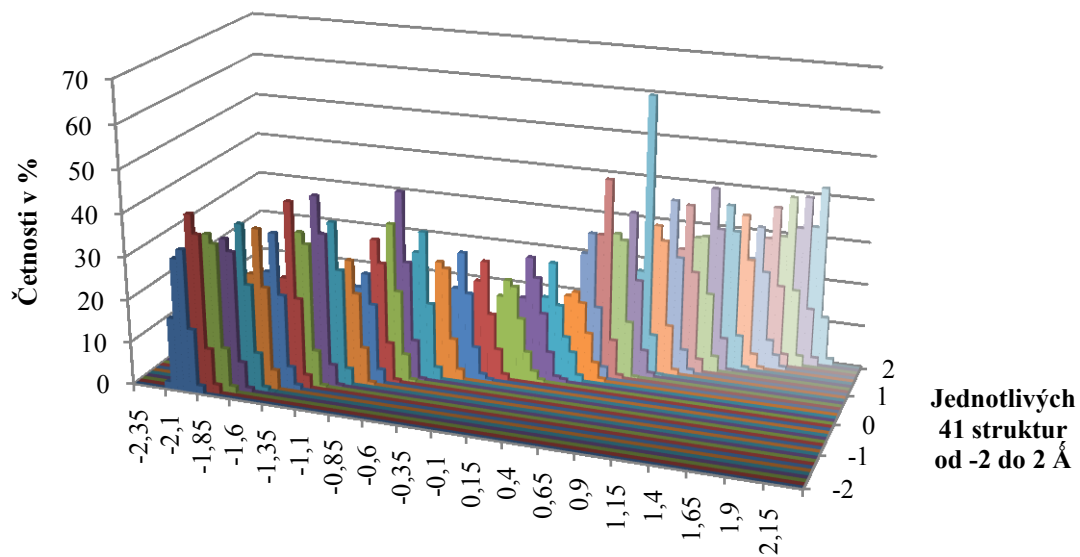
Histogramy rozdělení pohybů podél reakční koordináty pro jednotlivé simulační okna

50 kcal/mol·Å²



Histogramy rozdělení pohybů podél reakční koordináty pro jednotlivé simulační okna

130 kcal/mol·Å²



Histogramy rozdělení pohybů podél reakční koordináty pro jednotlivé simulační okna

160 kcal/mol·Å²