

Компьютерные методы в фармакологии



В.Б.Сулимов

НИВЦ МГУ

Лекция № 8

Методы квантовой химии I

Что такое квантовая химия?

P.A.M.Dirac



Erwin Schrödinger



Werner Heisenberg



В.А. Фок



Dirac's famous statement

The underlying physical laws necessary for the mathematical theory of a large part of physics and the whole of chemistry are thus completely known, and the difficulty is only that exact application of these laws leads to equations much too complicated to be soluble.

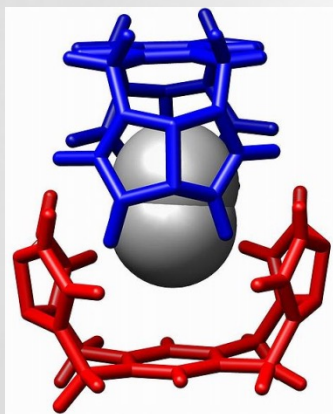
1929 г.

Что такое квантовая химия?

Наука о вычислении свойств молекул методами квантовой механики

- Молекулы
- Молекулярные комплексы
- Супрамолекулы
- Кристаллы
- Стекла
- Наночастицы
- Квантовые ямы

- Многоэлектронные системы
- Теория учета корреляции электронов
- Численные методы
- Оптимизация вычислений на компьютере
- Многопроцессорные вычисления
- Спецмашины для квантовой химии

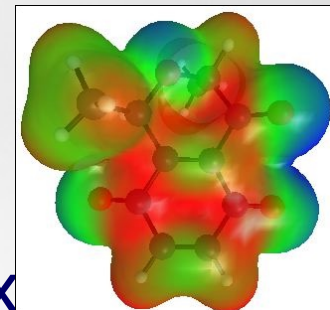


Численное решение стационарного уравнения Шредингера для молекулярных систем:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

Область применения квантовой химии

- Молекулярное моделирование
- Моделирование свойств материалов
- Объяснение и предсказание химических реакций
- Дизайн новых молекул с новыми свойствами
- Разработка новых лекарств
- Центры окраски в твердых телах
- Физика полупроводников и наноэлектроника
- Моделирование для нанотехнологии
- Оптимизация процессов в химической промышленности

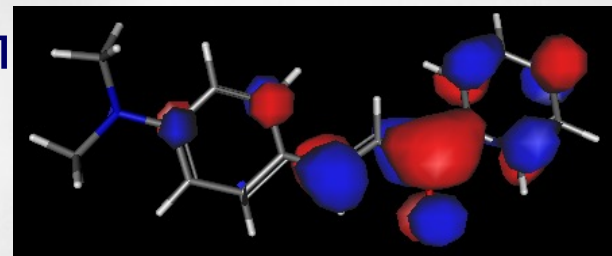
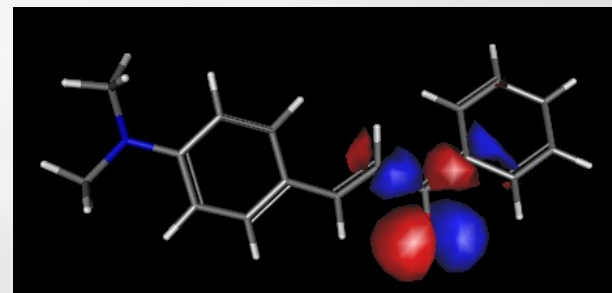


- Объекты исследований:

- Отдельные молекулы
- Молекулярные комплексы
- Кластерные модели твердых тел

- Рассчитываемые свойства:

- Равновесная геометрия
- Переходные состояния химических реакций
- Полная энергия, одноэлектронные уровни
- Энергии и интенсивности электронных переходов
- Колебательные спектры
- Для основного электронного состояния
- Для возбужденного электронного состояния



Коммерческие пакеты квантовой химии

1. Gaussian – Gaussian, Inc (USA)
2. GAMESS (UK) – free for U.K. academics
3. MOLPRO - University College Cardiff Consultants Limited (UK)
4. Q-Chem – Q-Chem, Inc (USA)
5. Turbomole – University of Karlsruhe → Turbomole GmbH (Germany)
6. Molcas – Lund University (Sweden)
7. VASP – Vienna (Austria)
8. ADF - Scientific Computing & Modelling (The Netherlands)
9. CASTEP – Accelrys (USA)
10. SIESTA – free for academics (Spain)
11. CRYSTAL – кристаллы – University of Torino (Italy)

Пакеты в свободном доступе

1. GAMESS-US Iowa State University (USA)
2. GAMESS-US → PC-GAMESS/Firefly – (Россия) Химфак МГУ, Разработчик А.А. Грановский (1971 – 2019),
3. NWChem - Pacific Northwest National Laboratory (USA)
4. COLUMBUS -
5. Dalton
6. MPQC
7. CADPAC
8. Psi4
9. ACES II
10. CADPAC
11. ABINIT – кристаллы
12. Dirac

PRIRODA: основные возможности

Многоэлектронная волновая функция молекулы

Комбинация одноэлектронных волновых функций – молекулярных орбиталей

Линейные Комбинации Атомных Орбиталей

Атомные Орбитали:
базисные наборы функций гауссова типа

$$r^l Y_{lm}(\theta, \varphi) \sum_{i=1}^N c_i \exp(-\alpha_i r^2)$$

Можно использовать базисы:

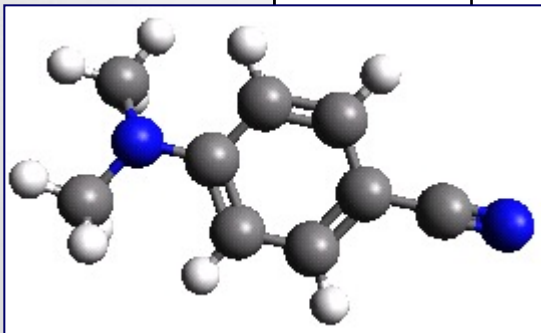
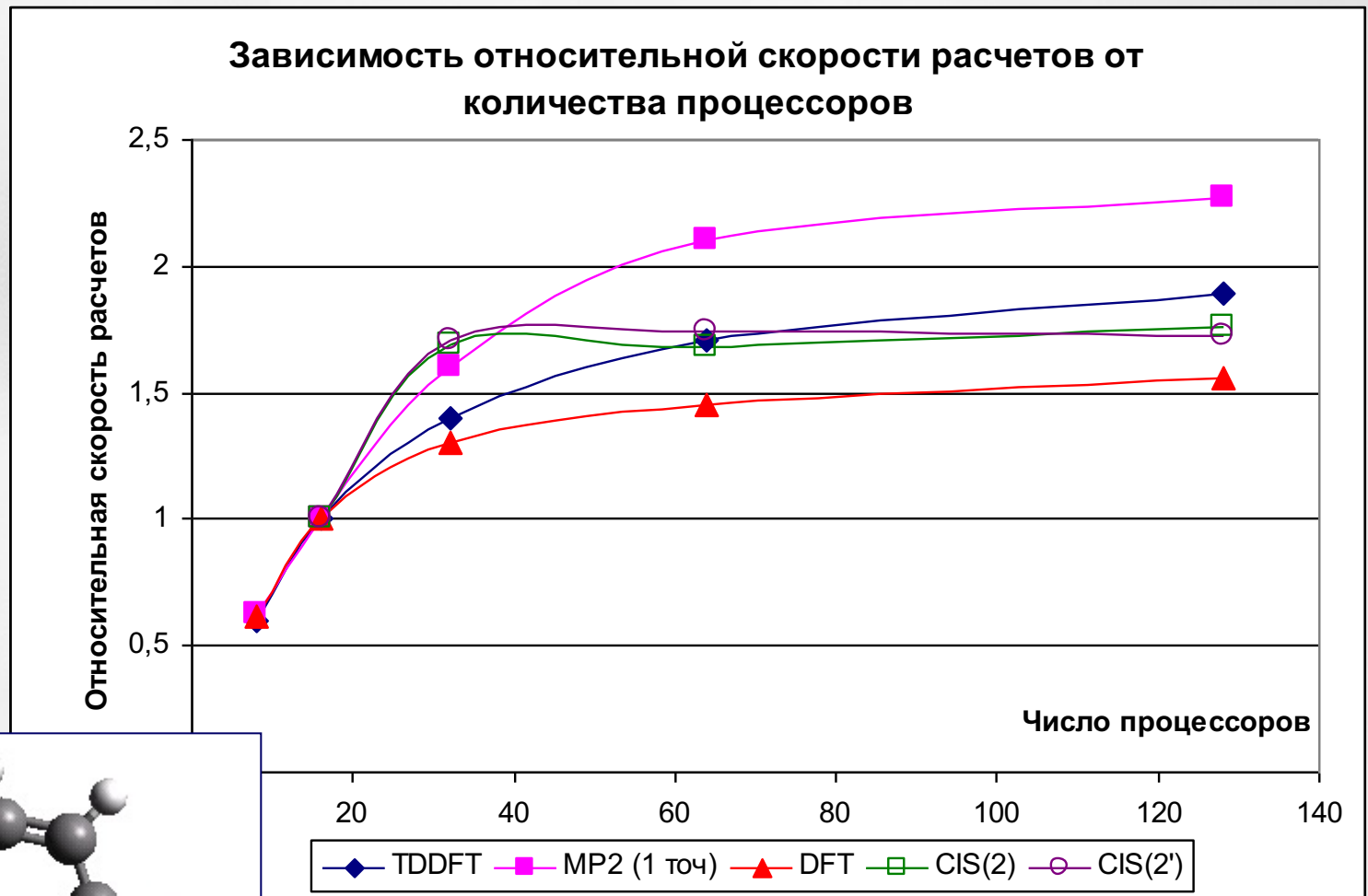
- Лайкова
- Dunning cc-pVNZ
- Pople

PRIRODA: основные возможности

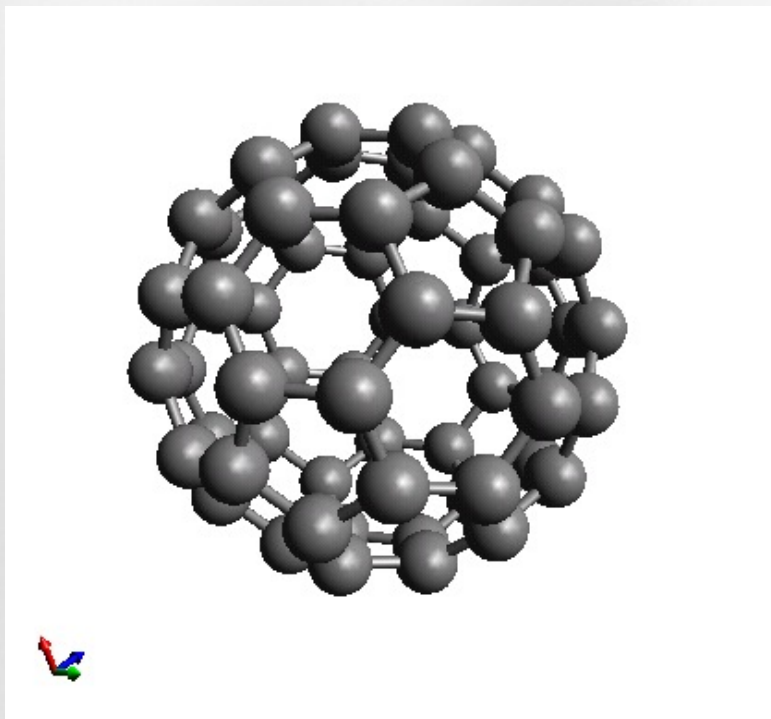
Реализованы основные квантовохимические методы:

- метод самосогласованного поля Хартри-Фока
- учет электронных корреляций:
 - по многочастичной теории возмущений:
MP2, MP3, MP4
 - методом связанных кластеров: **CCSD, CCSD(T)**
 - методом конфигурационного взаимодействия:
CIS, CIS(2), CIS(2')
- метод функционала плотности **DFT, TDDFT**
- Операционные системы:
 - Linux/UNIX
 - MS Windows

PRIRODA: параллелизация



PRIRODA vs PC GAMESS: fullerene C₆₀



Задание: оптимизация геометрии

Метод: **DFT-BLYP**

Базис: cc-pVDZ

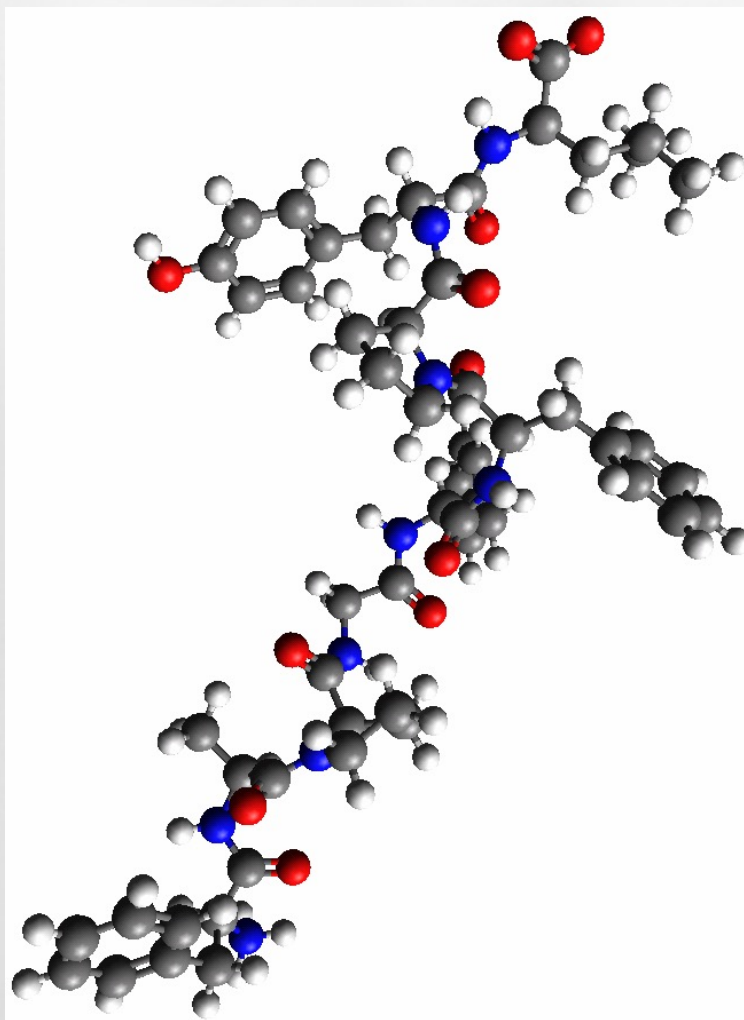
Количество атомов: 60

Количество процессоров: 64

	Энергия, а.е.	N	Время, мин
PRIRODA	-2285,592412	4	2
GAMESS	-2285,592405	6	275

N – количество шагов оптимизации

PRIRODA vs PC GAMESS: олигопептид



Задание: расчет энергии в точке

Метод: **HF**

Базис: cc-pVDZ

Количество атомов: 148

Количество процессоров: 1

	Энергия, а.е.	M	Время, мин
PRIRODA	-3513,656019	17	27
GAMESS	-3513,656019	18	381

M – количество итераций SCF

Применение квантовой химии для разработки лекарств

Два типа ингибиторов:

1. Нековалентные обратимые ингибиторы

Лиганд связывается с белком межмолекулярными силами: кулоновскими, ван-дер-ваальсовыми (дисперсионные, индукционные, поляризационные взаимодействия). Связывание обратимо, несвязанный лиганд (**L**) и белок (**P**) находятся в термодинамическом равновесии с их связанным состоянием, когда они образуют комплекс (**PL**). Концентрации этих объектов (лиганда, белка и их комплекса) связаны через константу связывания K_b :

$$K_b = \frac{[P][L]}{[PL]} = e^{\frac{\Delta G_b}{RT}}$$

2. Ковалентные необратимые ингибиторы

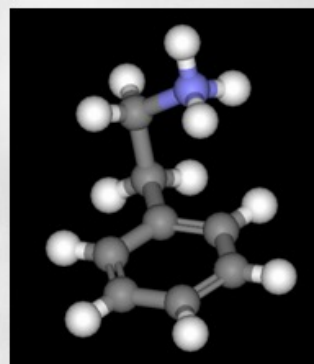
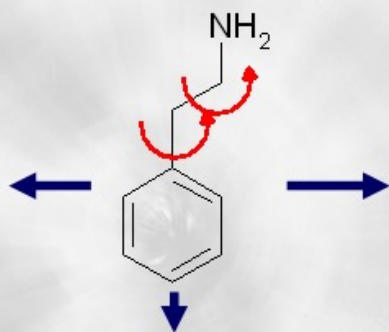
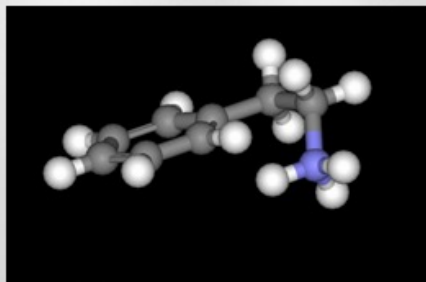
Между лигандом и белком образуется ковалентная связь:



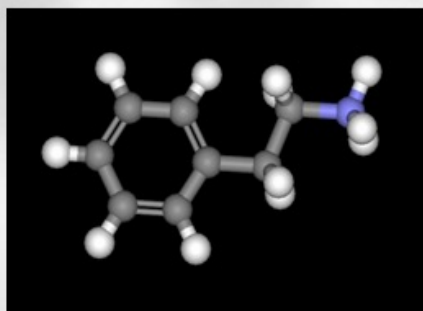
Для расчета величины барьера реакции нужна квантовая химия

Применение **квантовой химии** для разработки лекарств

Расчет конформеров ингибиторов с помощью квантовой химии. Какой конформер более энергетически выгоден, тот и реализуется при синтезе.



Используются квантово-химические программы: *MOLPRO*, *Priroda*, *GAMESS*

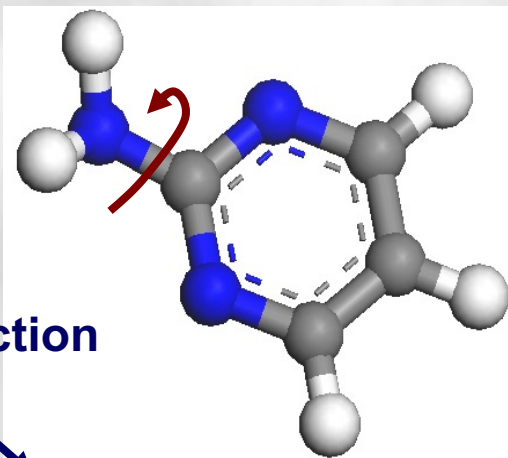


Расчет одного конформера молекулярной группы из 20 атомов с точностью 1 kcal/mol требует порядка 10 суток на 1 CPU

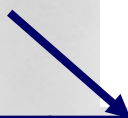
Один лиганд часто имеет несколько (иногда десятки) конформеров. Рассмотрение сотен лигандов требует **сотни тысяч процессоро-часов**

Насколько точно можно рассчитать энергию различных конформеров? Пример с внутренним вращением аминокруппы в 2-аминопиримидине. Высота барьера вращения в kcal/mol

	HF	MP2	MP3	CISD	CISD(Q)
сс-pVDZ	13,108	11,340	11,194	12,522	12,111
сс-pVTZ	13,748	12,362	12,349	13,579	13,207

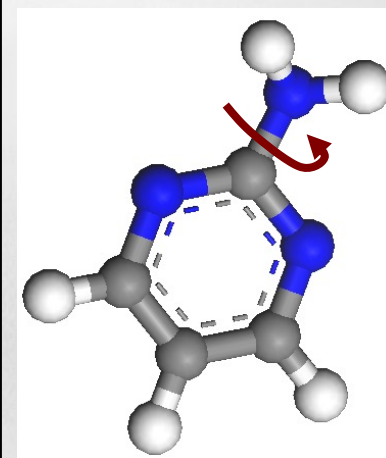
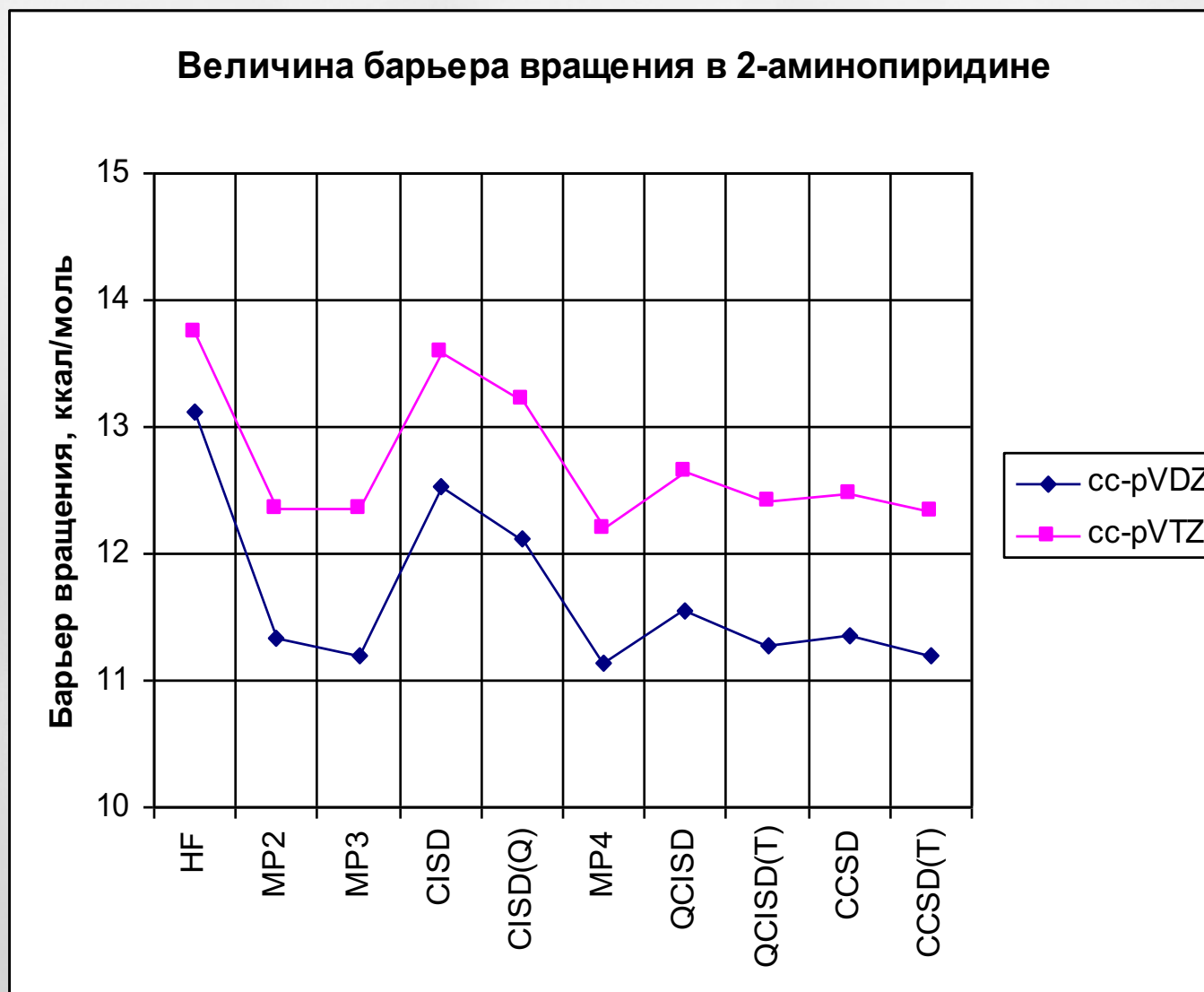


Quadratic configuration interaction

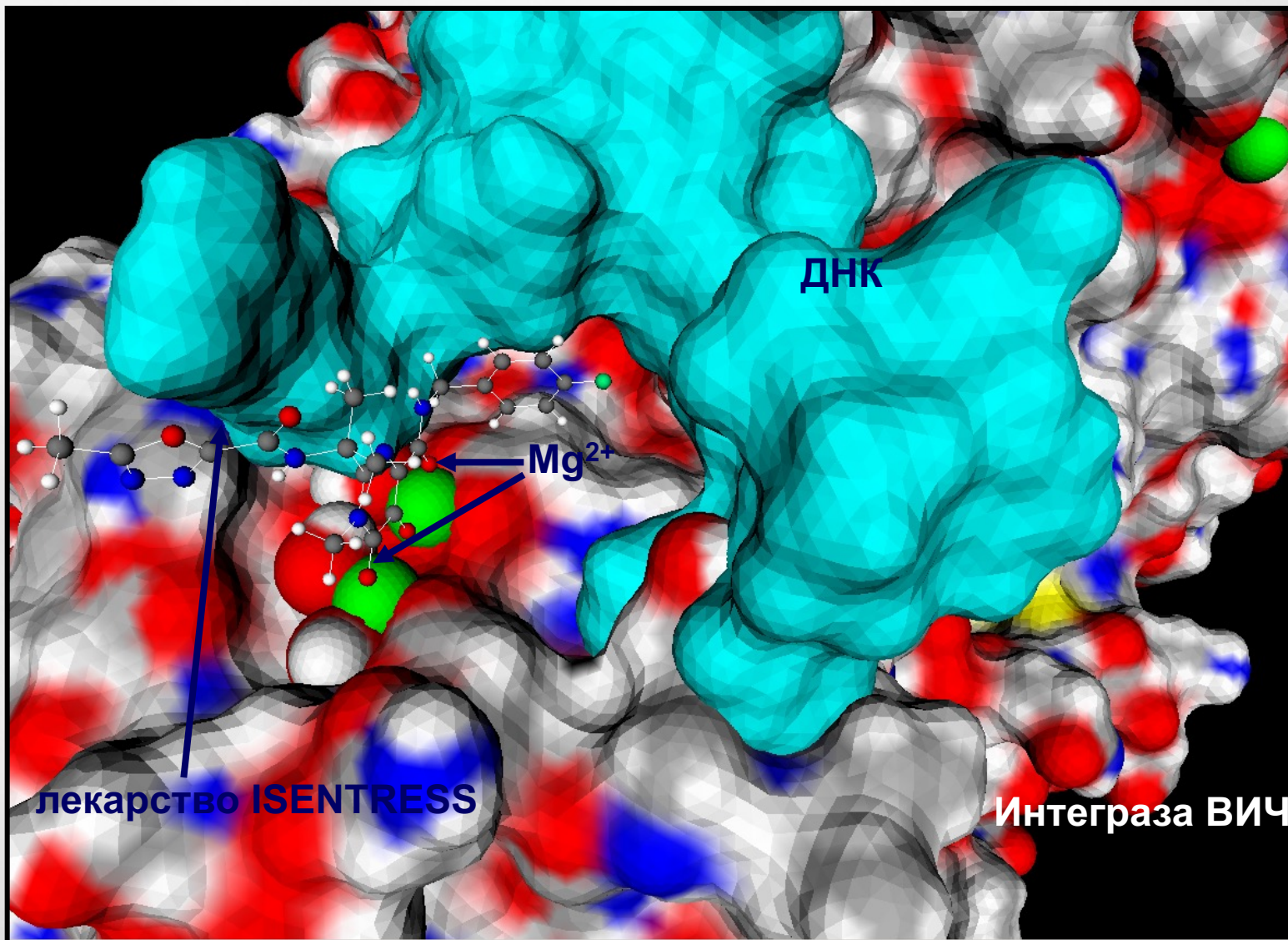


	MP4	QCISD	QCISD(T)	CCSD	CCSD(T)
сс-pVDZ	11,128	11,554	11,266	11,346	11,188
сс-pVTZ	12,204	12,644	12,406	12,468	12,329

Высота барьера вращения в 2-аминопиримидине, рассчитанная различными методами квантовой химии

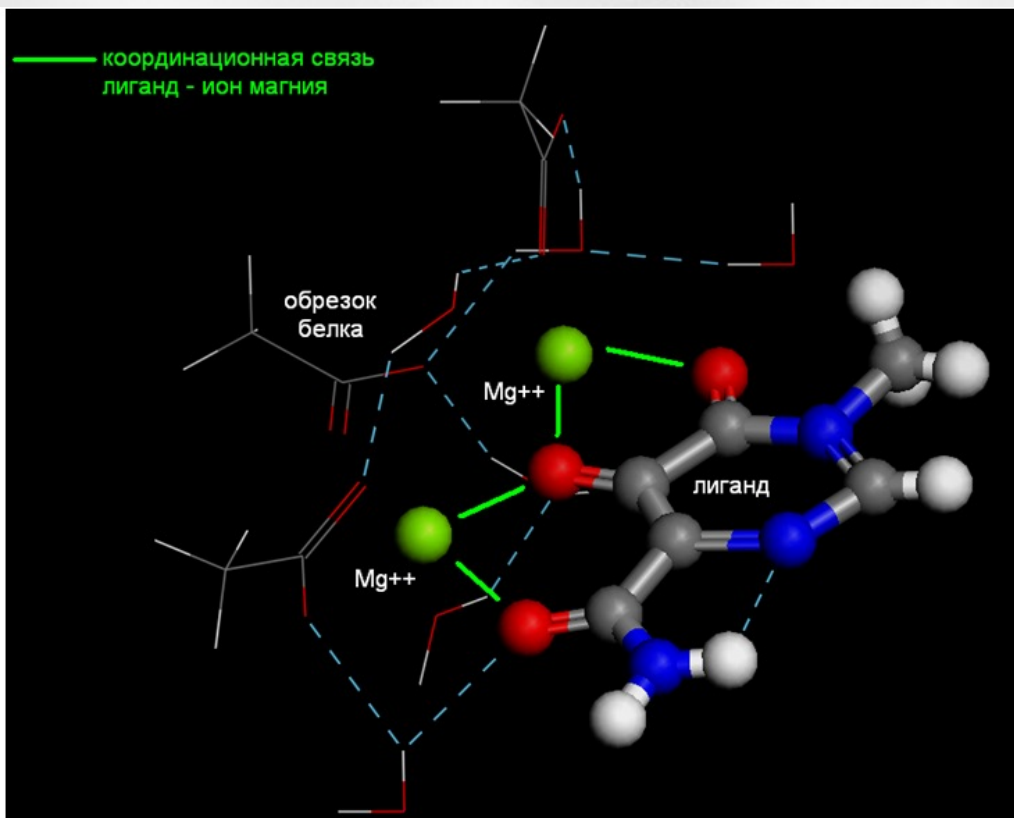


Моделирование взаимодействия ингибиторов с интегразой ВИЧ – путь к разработке нового лекарства против СПИДа



Применение **квантовой химии** для разработки лекарств

Отработана методика расчета энергии хелатирования, которая определяет энергию связи ингибиторов с интегразой ВИЧ



На расчет одного лиганда требуются десятки часов на 1 CPU

Трудности квантовых расчетов:

- плохо распараллеливаются – для большинства программ **ускорение расчетов останавливается при $N \text{ CPU} > 50$**
- Требуют много памяти
 - оперативной
 - дисковой
 - быстрый обмен данными между процессорами

На основе расчетов проведена разработка новых ингибиторов интегразы ВИЧ – основы нового лекарства от СПИДа. Получены два Российских патента.

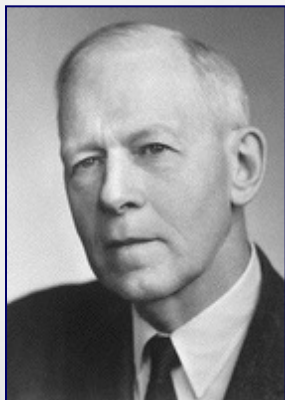
Перспективы

- Повышение эффективности алгоритмов и многопроцессорных вычислений
- Применение квантовой химии к системам, содержащим тысячи атомов
- Решение прикладных задач:
 - Физики
 - Химии
 - Разработки лекарств

Перспективы

- Более точные методы учета электронной корреляции
- Новые методы расчета электронно-возбужденных состояний
- Новые алгоритмы параллельных вычислений для большого числа (100 ... 1000) ядер с неоднородным обменом данными (общая память/сетевое соединение)
- Новые приближенные квантовомеханические методы для больших (~1000 атомов) и сверхбольших (~100000 атомов) систем и их применение в области молекулярной динамики

Нобелевские лауреаты в области компьютерной химии



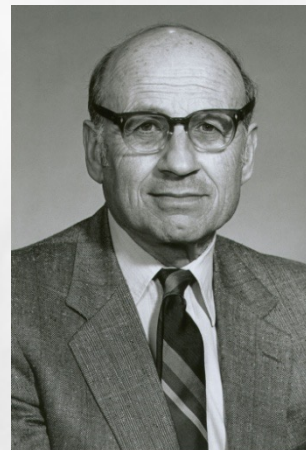
Mulliken, 1966 -
применение
метода МО к
строению
молекул



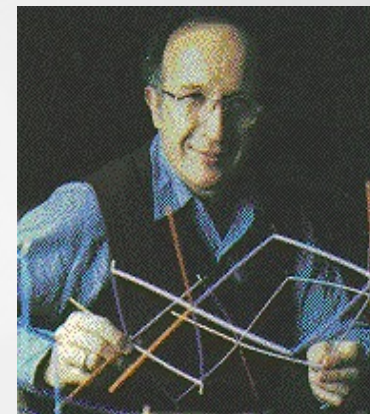
Pople, 1998 – за разработку
компьютерных методов в
квантовой химии



Fukui, 1981-
применение
метода МО к
химическим
реакциям



Kohn, 1998 – за
разработку теории
функционала плотности



Hoffmann, 1981-
применение
метода МО к
химическим
реакциям

Методы квантовой химии

- **Полуэмпирические методы**
- **Точные (*Ab initio* – лат.) методы**
- **Методы функционала плотности**

AB INITIO МЕТОДЫ

AB INITIO – означает «от начала», из первых принципов.

Простейший пример *ab initio* расчетов – это метод Самосогласованного поля Хартри-Фока (SCF Hartree-Fock, SCF HF). Этот метод независимо был разработан одновременно двумя учеными в 1928-30х



Douglas Hartree



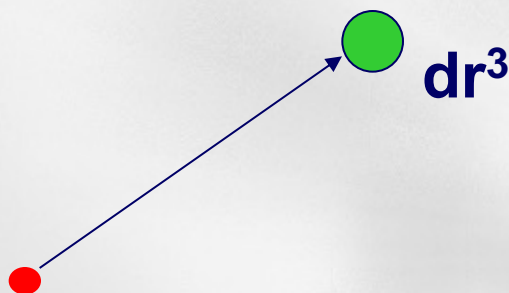
Владимир Фок

Молекулярные орбитали (МО)

- $\psi_i(\mathbf{r})$ – одноэлектронная волновая функция

$|\psi_i(\mathbf{r})|^2 d\mathbf{r}$ - вероятность обнаружить электрон

в малом объеме $d\mathbf{r}$ вблизи точки \mathbf{r}



$$\int \psi_i^*(\mathbf{r}) \psi_j(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = \delta_{ij}$$

Для описания электрона
надо определить еще его **СПИН**.

0 Полный набор функций, описывающих спин:

σ – спиновая переменная,

σ – это проекция спина на ось $0z$, σ_z

Для электрона $\sigma = -1/2$ и $\sigma = +1/2$

$\alpha(\sigma)$ ↑

$\beta(\sigma)$ ↓

$$\langle \alpha | \beta \rangle = \langle \beta | \alpha \rangle = 0, \quad \langle \alpha | \alpha \rangle = \langle \beta | \beta \rangle = 1$$

Молекулярные спин-орбитали

$\chi(\mathbf{r},\sigma) = \chi(\mathbf{x})$ волновая функция электрона,

описывающая его пространственное распределение и спин

$$\chi_i(\mathbf{r},\sigma) = \begin{cases} \psi_i(\mathbf{r}) \alpha(\sigma) & \uparrow \\ \psi_i(\mathbf{r}) \beta(\sigma) & \downarrow \end{cases}$$

$$\sum_{\sigma=\pm 1/2} \int \chi_i^*(\mathbf{x}) \chi_j(\mathbf{x}) = \delta_{ij}$$

Невзаимодействующие электроны

$$H = \sum_{i=1}^N h(i), \quad \text{где} \quad h(i) = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}}$$

N – число электронов, M – число ядер, Z_A – заряд ядра A .

Пусть задача на собственные значения для одного электрона решена. Тогда:

$$h(i) \chi_j(\vec{x}_i) = \varepsilon_j \chi_j(\vec{x}_i) \quad \vec{x}_i = (\vec{r}_i, \sigma_i)$$

Невзаимодействующие электроны

При этом решение задачи на собственные значения

многоэлектронного гамильтониана: $H\Psi^H = E\Psi^H$

$$H = \sum_{i=1}^N h(i), \quad \text{где } N - \text{число электронов.}$$

имеет вид:

$$\Psi^H(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N) = \chi_i(\vec{x}_1) \chi_j(\vec{x}_2) \dots \chi_k(\vec{x}_N)$$

$$E = \varepsilon_i + \varepsilon_j + \dots + \varepsilon_k$$

↑
произведение Хартри

Невзаимодействующие электроны

Многоэлектронная волновая функция в виде произведения Хартри

$$\Psi^H(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N) = \chi_i(\vec{x}_1) \chi_j(\vec{x}_2) \dots \chi_k(\vec{x}_N)$$

описывает некоррелированное движение электронов, когда они движутся не замечая друг друга, потому, что вероятность найти электрон-1 в объеме $d\mathbf{x}_1$ вблизи точки \mathbf{X}_1 , электрон-2 в объеме $d\mathbf{x}_2$ вблизи точки \mathbf{X}_2 , etc.

$$|\Psi^H(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N)|^2 d\vec{x}_1 d\vec{x}_2 \dots d\vec{x}_N = |\chi_i(\vec{x}_1)|^2 d\vec{x}_1 |\chi_j(\vec{x}_2)|^2 d\vec{x}_2 \dots |\chi_k(\vec{x}_N)|^2 d\vec{x}_N$$

представляется в виде произведения вероятности найти электрон-1 в объеме $d\mathbf{x}_1$ вблизи точки \mathbf{X}_1 на вероятность найти электрон-2 в объеме $d\mathbf{x}_2$ вблизи точки \mathbf{X}_2 , etc.

Невзаимодействующие электроны

Однако, поведения системы невзаимодействующих электронов сложнее того, что дает волновая функция в виде произведения Хартри. Действительно, надо еще учесть, что

- электроны неразличимы
 - электрон обладает спином $1/2 \rightarrow$ волновая функция должна менять знак при перестановке координат двух электронов.
- Рассмотрим систему, содержащую 2 электрона:

$$\Psi_{12}^H(\vec{x}_1, \vec{x}_2) = \chi_i(\vec{x}_1)\chi_j(\vec{x}_2)$$

$$\Psi_{21}^H(\vec{x}_1, \vec{x}_2) = \chi_i(\vec{x}_2)\chi_j(\vec{x}_1)$$

В каждой из этих двух функций ясно указано, на какой орбитали находится электрон-1, а на какой орбитали находится электрон-2. Эти волновые функции различны по существу, и они сильно меняются, если координаты электронов поменять местами!

Невзаимодействующие электроны

Существует, однако, комбинация этих двух произведений Хартри, которая правильно себя ведет при перестановке координат двух электронов:

$$\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} \left[\chi_i(\vec{x}_1) \chi_j(\vec{x}_2) - \chi_i(\vec{x}_2) \chi_j(\vec{x}_1) \right]$$

Эта функция меняет знак при перестановке координат электронов:

$$\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2) = -\Psi(\vec{x}_2, \vec{x}_1)$$

Если обе спин-орбитали одинаковы, т.е. $i=j$, то

$$\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2) \equiv 0$$

Это значит, что два электрона не могут находиться на одной и той же спин-орбитали, т.е. иметь одно и то же распределение в пространстве и один и тот же спин. **Принцип Паули!**

Невзаимодействующие электроны

Приведенную на предыдущем слайде антисимметричную комбинацию спин-орбиталей двух электронов можно записать в виде детерминанта:

$$\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \chi_i(\vec{x}_1) & \chi_j(\vec{x}_1) \\ \chi_i(\vec{x}_2) & \chi_j(\vec{x}_2) \end{vmatrix}$$

Этот детерминант называется **детерминантом Слэтера**.



John Clarke Slater (1900-1976)

$$\frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_i(\vec{x}_1) & \chi_j(\vec{x}_1) & \dots & \chi_k(\vec{x}_1) \\ \chi_i(\vec{x}_2) & \chi_j(\vec{x}_2) & \dots & \chi_k(\vec{x}_2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \chi_i(\vec{x}_N) & \chi_j(\vec{x}_N) & \dots & \chi_k(\vec{x}_N) \end{vmatrix}$$

Невзаимодействующие электроны

Электроны, описываемые произведением Хартри (**что неправильно**) движутся совершенно независимо друг от друга.

Переход от произведения Хартри к детерминанту Слэтера (**правильно!**) приводит к корреляции в движении электронов. Говорят, что эта корреляция обусловлена обменными эффектами. Они так называются, потому что возникают из требования, что бы

$$|\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2 \dots \vec{x}_N)|^2$$

был инвариантен относительно перестановки пространственных и спиновых координат любых двух электронов:

$$\vec{x}_m \leftrightarrow \vec{x}_n \quad \text{или} \quad (\vec{r}_m, \sigma_m) \leftrightarrow (\vec{r}_n, \sigma_n)$$

Рассмотрим, как возникают обменные эффекты на примере двухэлектронной системы.

Невзаимодействующие электроны

Рассмотрим два электрона с противоположными спинами, занимающие две различные пространственные орбитали:

$$\chi_1(\vec{x}_1) = \psi_1(\vec{r}_1)\alpha(\sigma_1)$$

$$\chi_2(\vec{x}_2) = \psi_2(\vec{r}_2)\beta(\sigma_2)$$

Вероятность найти электрон-1 в dX_1 , а электрон-2 в dX_2 для детерминанта Слэтера равна:

$$|\Psi|^2 d\vec{x}_1 d\vec{x}_2 = \frac{1}{2} |\psi_1(\vec{r}_1)\alpha(\sigma_1)\psi_2(\vec{r}_2)\beta(\sigma_2) - \psi_1(\vec{r}_2)\alpha(\sigma_2)\psi_2(\vec{r}_1)\beta(\sigma_1)|^2 d\vec{x}_1 d\vec{x}_2$$

Вероятность найти электрон-1 в элементе объема $d\mathbf{r}_1$ вблизи \mathbf{r}_1 и одновременно найти электрон-2 в $d\mathbf{r}_2$ вблизи \mathbf{r}_2 получается усреднением по спиновым переменным:

$$P(\vec{r}_1, \vec{r}_2) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 = \sum_{\sigma_1, \sigma_2} |\Psi|^2 d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 =$$

Невзаимодействующие электроны

$$P(\vec{r}_1, \vec{r}_2) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 = \frac{1}{2} \left[|\psi_1(\vec{r}_1)|^2 |\psi_2(\vec{r}_2)|^2 + |\psi_1(\vec{r}_2)|^2 |\psi_2(\vec{r}_1)|^2 \right] d\vec{r}_1 d\vec{r}_2$$

Это выражение с учетом того, что электроны неразличимы, показывает, что в этом случае (у электронов **спины разные**) движение электронов **некоррелировано**.

Если

$$\psi_1 = \psi_2$$

то

$$P(\vec{r}_1, \vec{r}_2) = |\psi_1(\vec{r}_1)|^2 |\psi_1(\vec{r}_2)|^2$$

При этом

$$P(\vec{r}_1, \vec{r}_1) = |\psi_1(\vec{r}_1)|^2 |\psi_1(\vec{r}_1)|^2 \neq 0$$

Это значит, что есть конечная вероятность обнаружить два электрона с противоположными спинами в одной точке пространства.

Невзаимодействующие электроны

$$\chi_1(\vec{x}_1) = \psi_1(\vec{r}_1)\beta(\sigma_1)$$

$$\chi_2(\vec{x}_2) = \psi_2(\vec{r}_2)\beta(\sigma_2)$$

Рассмотрим два электрона с одинаковыми спинами, β , занимающие две различные пространственные орбитали:

Тогда, усреднив по спиновым переменным квадрат модуля детерминанта Слэтера, получим:

$$P(\vec{r}_1, \vec{r}_2) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 = \frac{1}{2} \left\{ |\psi_1(\vec{r}_1)|^2 |\psi_2(\vec{r}_2)|^2 + |\psi_1(\vec{r}_2)|^2 |\psi_2(\vec{r}_1)|^2 - \right. \\ \left. - \left[\psi_1^*(\vec{r}_1)\psi_2(\vec{r}_1)\psi_2^*(\vec{r}_2)\psi_1(\vec{r}_2) + \psi_2^*(\vec{r}_1)\psi_1(\vec{r}_1)\psi_1^*(\vec{r}_2)\psi_2(\vec{r}_2) \right] \right\}$$

При $\psi_1 = \psi_2$ $P(\vec{r}_1, \vec{r}_2) = 0$ Два электрона с **параллельными спинами** не могут быть на одной пространственной орбитали и в одной точке пространства.

Итак, движение электронов с параллельными спинами коррелировано, А движение электронов с противоположными спинами не коррелировано.

БАЗИСНЫЕ НАБОРЫ (БАЗИСЫ)

В квантовой химии **БАЗИСНЫЙ НАБОР (BASIS SETS)** – это набор одноэлектронных волновых функций, описывающих атомные орбитали.

Базисные функции как правило центрированы на атомах молекулы, но некоторые из базисных функций могут быть центрированы между атомами

Эти наборы используются для описания волновых функций в теории молекулярных орбиталей.

Одноэлектронные волновые функции различных состояний молекулы – **МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОРБИТАЛИ** – раскладываются в линейную комбинацию базисных волновых функций (ЛКАО)

ОРБИТАЛИ СЛЭТЕРОВСКОГО ТИПА

Первый базисный набор разработал J.C.Slater в 1930-х

Slater-Type-Orbitals (STOs)

описываются функциями, зависящими
от сферических координат

$$\varphi_i(\xi, n, l; r, \theta, \phi) = N r^{n-1} \exp^{-\xi r} Y_{lm}(\theta, \phi)$$



где N – константа нормировки, ξ - орбитальная экспонента, r, θ, ϕ - сферические координаты, Y_{lm} – сферические гармоники, n, l, m – квантовые числа

ОРБИТАЛИ ГАУССОВОГО ТИПА

В настоящее время атомные орбитали **слэтеровского** типа аппроксимируются линейной комбинацией **n** примитивных функций (орбиталей) гауссова типа с различными экспонентами и коэффициентами

Gauss-Type-Orbitals (GTOs)

$$\varphi^{GTO}(\alpha, l, m, n; x, y, z) = N \exp(-\alpha r^2) x^l y^m z^n$$

где **N** – константа нормировки, **α** – показатель экспоненты, **x, y, z** – декартовы координаты, **l, m, n** – показатели степени декартовых координат

$$N r^{n-1} \exp(-\zeta r^2) Y_{lm}(\theta, \varphi)$$

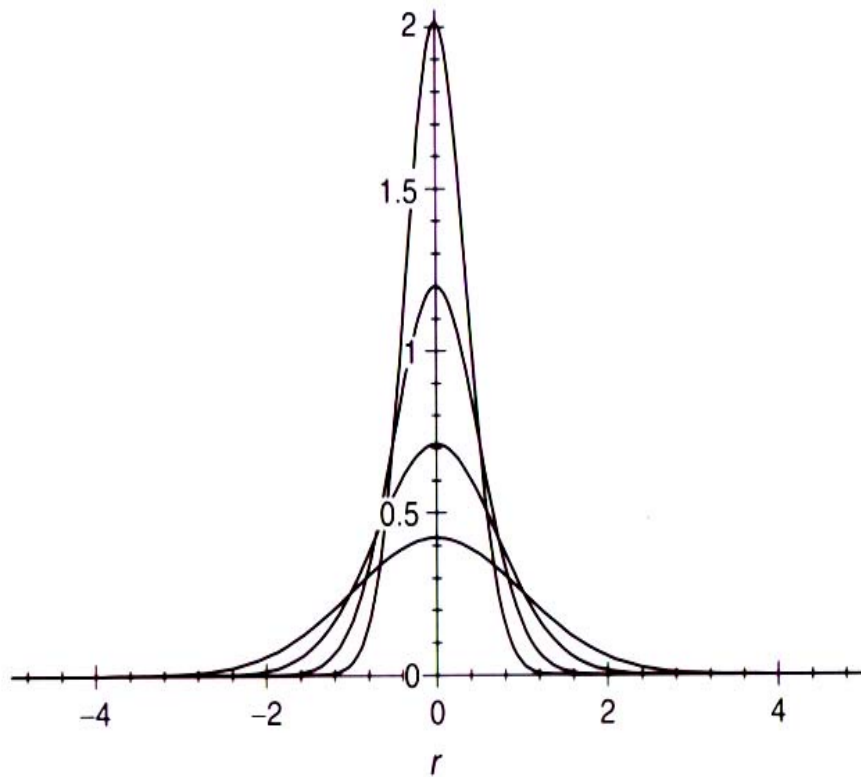
ПРИМИТИВНЫЕ ГАУССОВЫ ФУНКЦИИ

Примитивные гауссовы функции

$l + m + n = 0$ φ – гауссова функция **s** – типа

$l + m + n = 1$ φ – гауссова функция **p** – типа

$l + m + n = 2$ φ – гауссова функция **d** – типа



гауссова функция s – типа

$$\varphi = (2\alpha/\pi)^{3/4} \exp(-\alpha r^2)$$

На рисунке изображена эта функция в зависимости от r при разных значениях α

$$\alpha = 1/2, r_{1/2} = 1.1774$$

$$\alpha = 1, r_{1/2} = 0.8326$$

$$\alpha = 2, r_{1/2} = 0.5887$$

$$\alpha = 4, r_{1/2} = 0.4163$$

НОМЕНКЛАТУРА БАЗИСОВ

В настоящее время существует три номенклатуры для описания базисных наборов:

1. N - экспоненциальные базисы
2. Базисы, введенные Pople and co-workers
3. Базисы, введенные Dunning and co-workers
4. Плоские волны – этот базис для твердых тел

Спасибо за внимание

- *...Surely every medicine is an innovation; and he that will not apply new remedies, must expect new evils...*
- *...Каждый медицинский метод есть инновация; а кто не хочет применять новые средства, должен ждать новых бед...*

Sir Francis Bacon (1561-1626)



OF INNOVATIONS