

Joanna Wiórkiewicz-Kuczera

METODY POLA SIŁ. ZASTOSOWANIA W BADANIACH KONFORMACJI
UKŁADÓW BIOLOGICZNYCH1. WSTĘP

Poznanie struktury i energii cząsteczek chemicznych jest konieczne do zrozumienia ich właściwości fizycznych, chemicznych i biologicznych. Informacji o budowie cząsteczek dostarczają badania doświadczalne, wśród których największą rolę odgrywają zastosowania metod spektroskopowych i elastycznego rozpraszania wiązek molekularnych oraz badania zjawisk transportu.

Metody spektroskopowe pozwalają uzyskać bardzo bogatą wiedzę o strukturze badanych cząsteczek: dyfrakcja elektronowa i neutronowa przynosi informacje o długościach wiązań, kątach płaskich i torsyjnych; widma w podczerwieni, widma mikrofalowe i radiowe dostarczają wiadomości o słabych oddziaływaniach wewnątrz- i międzycząsteczkowych; spektroskopia elektronowa pozwala badać stany wzbudzone cząsteczek; wreszcie metody magnetycznego rezonansu jądrowego dostarczają informacji o konformacji cząsteczek.

Elastyczne rozpraszanie wiązek molekularnych pozwala uzyskać dane o tworzeniu się kompleksów międzycząsteczkowych i o potencjalne oddziaływania zderzających się cząsteczek.

Badanie zjawisk transportu i pomiary współczynników wirialnych, współczynników lepkości i dyfuzji też pozwalają wysnuć pewne wnioski na temat struktury badanych cząsteczek.

Dane doświadczalne dotyczą jednak co najwyżej kilku stanów stabilnych badanego układu. Informacje o stanach przejściowych, a także model oddziaływań międzyatomowych prowadzących do powstania występujących w przyrodzie struktur cząsteczkowych uzyskuje się stosując metody teoretyczne.

Stosowane obecnie teoretyczne metody obliczeniowe chemii kwantowej można podzielić na trzy grupy:

1. Metody ab initio, polegające na bezpośrednim rozwiązywaniu równania Schrödingera dla badanego układu. Funkcja falowa układu jest przedstawiona w postaci szeregu funkcji bazowych, których

liczba zależy od pojemności pamięci używanej maszyny cyfrowej, wynikający z tego ograniczenia błąd nosi nazwę błędu obcięcia bazy. Drugim, poważniejszym błędem jest zaniedbanie energii korelacji elektronowej, wynikające z przyjęcia przybliżenia jednoelektronowego w metodach pola samouzgodnionego. Ostatnim, najpoważniejszym dla dużych cząsteczek mankamentem metod ab initio jest duży koszt obliczeń, który powoduje, że rachunki mogą być prowadzone praktycznie tylko dla sztywnych układów. Zazwyczaj ustala się długości wiązań i kąty płaskie w badanej cząsteczce, a optymalizuje tylko wybrane kąty torsyjne.

2. Metody półempiryczne, w których wprowadza się niewielką liczbę parametrów empirycznych w celu skrócenia czasu obliczeń w porównaniu z metodami ab initio. Do najczęściej stosowanych metod półempirycznych należą metody: EHT, CNDO, INDO, MINDO, MNDO i PCILO. Tak jak w przypadku metod ab initio wadą metod półempirycznych jest to, że mogą być praktycznie stosowane tylko do badania sztywnych struktur cząsteczkowych.

3. Metody empiryczne, w których energia potencjalna cząsteczek jest przybliżana wieloparametrową funkcją analityczną. W metodach pola sił wykorzystuje się parametry doświadczalne (dane geometryczne i energetyczne) do odtworzenia wyników eksperymentalnych uzyskanych dla klas znanych cząsteczek, a następnie do przewidywania właściwości nie zbadanych układów. Zaletą metod pola sił jest możliwość ich zastosowania do badania dużych giętkich cząsteczek, których struktura jest optymalizowana w trakcie obliczeń. Znaczną wartością jest także względnie krótki czas obliczeń wynikający z postaci analitycznej funkcji potencjalnych, korzystania z gotowych parametrów i takiego ich wyboru, by przy minimalnej ich liczbie można było odtworzyć maksymalną liczbę mierzalnych właściwości cząsteczek.

Skuteczność metod pola sił przy jednoczesnej ich prostocie jest przyczyną zaprezentowania tej grupy metod w niniejszej pracy.

2. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA METOD POLA SIŁ

2.1. ENERGIA CZĄSTECZKI CHEMICZNEJ JAKO FUNKCJA PARAMETRÓW GEOMETRYCZNYCH

Energia całkowita cząsteczki chemicznej jest funkcją energii kinetycznej jąder, energii kinetycznej elektronów, energii oddziaływania jąder i elektronów, energii oddziaływania elektronów mię-

dzy sobą, energii wzajemnego oddziaływania jąder. Dokładne obliczenie energii całkowitej cząsteczki wieloatomowej jest obecnie niemożliwe. Przyjmuje się szereg uproszczeń, czyniących zadanie przystępniejszym. Podstawowym przybliżeniem jest przybliżenie Borna-Oppenheimera [1], polegające na rozdzieleniu ruchu jąder i elektronów. Przybliżenie Borna-Oppenheimera jest na ogół uzasadnione; ponieważ różnica mas jąder i elektronów jest duża, jądra można traktować w pierwszym przybliżeniu jako nieruchome. Problem kolektywnego ruchu jąder i elektronów zastępuje się przez kolejne rozwiązywanie problemu ruchu elektronów w polu nieruchomych jąder, a następnie problemu ruchu jąder w polu potencjalnym wyznaczonym przez zależność energii elektronowej od położenia jąder.

W obrazie klasycznym energia kinetyczna ruchu jąder byłaby równa zeru, zaś człon odpowiadający energii oddziaływań między jądrami byłby stałą addytywną.

W ujęciu kwantowo-mechanicznym dla każdego ustalonego położenia jąder można obliczyć energię elektronową. Energię tę oblicza się dla różnych położenia jąder. Znaleziona energia elektronowa traktowana jest jako energia potencjalna dla ruchu jąder.

W cząsteczce o N jądrami wzajemne ich położenie wyznacza $3N-6$ współrzędnych wewnętrznych Q ($3N-5$ współrzędnych w cząsteczkach liniowych). Funkcja opisująca zależność energii elektronowej od tych współrzędnych nosi nazwę powierzchni energii potencjalnej $V = V(Q)$. Minima tej funkcji odpowiadają stabilnym konfiguracjom jąder; takie konfiguracje wyznaczają stabilne konformacje cząsteczki. $V(Q)$ przybliża się bądź przez wartość średnią energii elektronowej obliczoną metodami kwantowo-mechanicznymi, bądź funkcjami analitycznymi z parametrami empirycznymi, jak ma to miejsce w metodach pola sił.

2.2. GŁÓWNE CECHY METOD POLA SIŁ

Metody pola sił są jednym z pomostów łączących wyniki pomiarów doświadczalnych i obliczeń teoretycznych. Wynik pomiaru wielkości fizycznej charakteryzującej badaną cząsteczkę chemiczną jest wartością średnią tej wielkości po wszystkich obsadzonych stanach cząsteczki; każdy stan daje wkład do średniej z wagą równą prawdopodobieństwu jego obsadzenia. W zależności od warunków, w jakich przeprowadza się doświadczenie oraz od techniki pomiarowej można uzyskać informację co najwyżej o kilku "czystych" stanach cząsteczki. Odpowiedź na pytanie, czy są to jedyne możliwe stany,

jakie są (jeżeli istnieją) pozostałe dostępne cząsteczce stany stabilne, a także jakimi drogami następuje przejście od jednego stanu stabilnego do drugiego, dają metody teoretyczne.

Metody pola sił są metodami symulacyjnymi. Jedynym kryterium ich jakości jest sposób, w jaki pozwalają one odtworzyć wyniki eksperymentalne. Dowolną metodę pola sił można scharakteryzować podając następujące jej cechy:

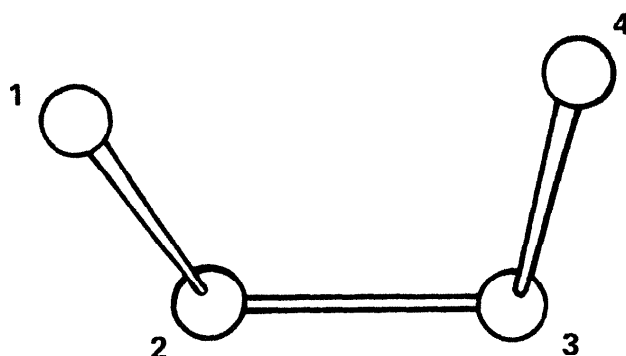
- model struktury badanego układu,
- postulowany opis matematyczny modelu oddziaływań występujących w układzie,
- obliczanie wartości interesujących wielkości fizycznych,
- porównanie wartości obliczonych i zmierzonych oraz poprawienie modelu w celu uzyskania lepszej zgodności wyników teoretycznych z doświadczalnymi.

W metodach pola sił przyjmuje się przybliżenie Borna-Oppenheimera i zaniedbuje ruch elektronów. Zakłada się ponadto, że wszystkie oddziaływania między atomami są addytywne i niezależne. Ostatnie założenie jest słuszne tylko w przypadku nienaładowanego niepolarnego układu o symetrii sferycznej. Ponieważ oddziałujące atomy znajdują się w skończonej odległości od siebie i otaczają je inne atomy, należałoby uwzględnić oddziaływania trój- i wielociałowe. Dla uproszczenia przyjmuje się, że wysumowanie wszystkich wkładów do energii oddziaływań par atomów uśrednia efekty wielociałowe [2]. Trzeba jednak pamiętać, że te efekty nie zawsze są małe; i tak np. uwzględnienie oddziaływań trójciałowych między parami zasad azotowych w podwójnej helisie DNA zwiększa znacznie energię jej stabilizacji [3].

Przyjęcie założenia addytywności i niezależności oddziaływań między atomami pozwala przybliżyć energię potencjalną układu jako sumę energii różnych oddziaływań. W pierwszych pracach na ten temat cząsteczki były traktowane jako układy mechaniczne kulek połączonych sprężynkami lub nawet sztywnymi pręcikami. Ze względów historycznych, a także dlatego, że wydają się one najbardziej naturalne, za zmienne funkcji potencjalnych wchodzących w skład wspomnianej sumy przyjmuje się długości wiązań, kąty płaskie między wiązaniami i odległości między atomami nie związanymi ze sobą. Zmienne te mogą jednak być innymi, dowolnie wybranymi współrzędnymi wewnętrznymi.

Nie ma zgodności co do tego, czy w oddziaływaniach niewiązanych należy uwzględniać oddziaływania między atomami oddzielonymi

trzema wiązaniami (rys. 1), czy też wprowadzać specjalne człony opisujące rotację wokół wiązania centralnego (człony torsyjne).



Rys. 1. Bariera rotacji wokół wiązania między atomami 2 i 3 powstaje w wyniku oddziaływania gęstości ładunku na atomach 1 i 4 oraz oddziaływania gęstości ładunku na wiązaniach 1-2 i 3-4

Bariera rotacji wokół pojedynczego wiązania powstaje głównie w wyniku oddziaływania gęstości ładunku na atomach 1 i 4 oraz oddziaływania gęstości ładunku na wiązaniach 1-2 i 3-4.

Ponieważ całkowite zaniechanie członu torsyjnego nie daje dobrej zgodności obliczeń z doświadczeniem, wprowadza się sztuczną funkcję opisującą obrót wokół wiązania [4-7].

Problem prawidłowego opisu oddziaływań torsyjnych sprowadza się do właściwego wyboru parametrów w funkcjach potencjalnych, gdyż, jak wspomniano wcześniej, wybór postaci funkcji i zmiennych jest dowolny, a tylko zgodność z eksperymentem uzasadnia taki czy inny wybór.

Całkowitą energię potencjalną cząsteczki zapisuje się jako:

$$V = \sum_b V_b + \sum_\tau V_\tau + \sum_r V_{nb} + \sum_r V_{el} + \sum_\theta V_\theta + \sum_p V_p, \quad (1)$$

gdzie: V_b - potencjał opisujący zmiany długości wiązań,
 V_τ - " " deformację kątów między wiązaniami,
 V_{nb} - " " oddziaływania niewiążące,
 V_{el} - " " oddziaływania elektrostatyczne,
 V_θ - " " zmianę kątów torsyjnych,
 V_p - " " inne uwzględnione oddziaływania, np. wodorowe.

U w a g a: nazwa „potencjał” w metodach pola sił tradycyjnie oznacza energię potencjalną.

Wartość całkowitej energii potencjalnej (1) izolowanej cząsteczki jest określona z dokładnością do stałej addytywnej i zależy od postaci analitycznej funkcji potencjalnej oraz od wyboru parametrów tych funkcji. Jednakże różnice energii cząsteczki w różnych konformacjach są związane z wielkościami, które można zmierzyć doświadczalnie. Poszczególne konformacje cząsteczki można uszeregować na względnej skali energii.

Postać analityczna poszczególnych funkcji potencjalnych jest szczegółowo omówiona w rozdziale 3. Tutaj są tylko wspomniane ich najważniejsze cechy. Funkcje V_b i V_τ zakłada się zazwyczaj jako dwuparametrowe funkcje harmoniczne; opisują one niewielkie odchylenia wartości współrzędnych wewnętrznych od wartości odniesienia. Najczęściej stosowane metody pola sił pozwalają poprawnie opisywać właściwości cząsteczek, w których długości wiązań i kąty płaskie między wiązaniami różnią się co najwyżej o odpowiednio 0,1 Å i 15° od wartości odniesienia [8]. V_0 przedstawia się w postaci szeregu Fouriera. Jako V_{nb} wybiera się potencjał Buckingham'a albo Lennard-Jonesa. W oddziaływaniach elektrostatycznych opisanych przez V_{el} uwzględnia się zazwyczaj tylko oddziaływania kulombowskie.

Większość metod pola sił stosowanych w analizie konformacyjnej została opracowana dla cząsteczek, w których występują wyłącznie wiązania typu σ lub też wiązania typu σ i izolowane wiązania typu π . Dopiero niedawno ukazała się praca [9] podająca parametry, za pomocą których można obliczać właściwości konformacyjne aromatycznych związków heterocyklicznych zawierających atomy tlenu i azotu.

Metody pola sił pozwalają znajdować energie atomizacji cząsteczek, potencjały termodynamiczne (entalpię, entalpię swobodną, energię swobodną, entropię, pojemność cieplną), optymalne geometrie cząsteczek, częstości i natężenia drgań normalnych w stanie równowagi, bariery torsyjne. Służą również do obliczania właściwości kryształów: geometrii komórek elementarnych i upakowania, energii sublimacji, przejść fazowych, drgań sieci krystalicznej.

Metody rozszerzone, pozwalające badać właściwości układów π -elektronowych, umożliwiają obliczenie potencjałów jonizacji, energii wzbudzeń do wyższych stanów elektronowych i momentów przejść wibronowych.

Obliczone wielkości fizyczne porównuje się z danymi doświadczalnymi. W przypadku braku zgodności zmienia się systematycznie

parametry funkcji potencjalnych i, np. metodą najmniejszych kwadratów, polepsza się dopasowanie wyników teoretycznych do eksperymentalnych.

3. PRZEDSTAWIENIE ENERGII POTENCJALNEJ W METODACH POLA SIŁ

3.1. ODDZIAŁYWANIA KRÓTKO- I DALEKOZASIĘGOWE MIĘDZY ATOMAMI. OGÓLNA POSTAĆ PÓŁ SIŁOWYCH

Całkowitą energię potencjalną cząsteczki (1) dzieli się tradycyjnie na dwie części: energię oddziaływań międzyatomowych „przez wiązania”, zwanych dalej krótkozasięgowymi (w literaturze obcojęzycznej określa się je mianem oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych (intramolecular interactions)), opisującą zmiany długości wiązań, kątów płaskich i torsyjnych w cząsteczce, i energię oddziaływań międzyatomowych „przez przestrzeń”, zwanych dalej dalekozasięgowymi (w literaturze obcej nazywa się je międzycząsteczkowymi (intermolecular interactions)), występujących zawsze między nie związanymi ze sobą atomami znajdującymi się w skończonej odległości od siebie:

$$V = V_{\text{intra}} + V_{\text{inter}}$$

V_{intra} opisuje oddziaływania krótkozasięgowe, V_{inter} - oddziaływania dalekozasięgowe.

Zgodnie z wzorem (1)

$$V_{\text{intra}} = \sum_b V_b + \sum_\tau V_\tau + \sum_\theta V_\theta \quad (2b)$$

$$V_{\text{inter}} = \sum_r V_{nb} + \sum_r V_{el} \quad (2c)$$

Oddziaływania krótkozasięgowe

Ze względu na postać analityczną funkcji V_{intra} wszystkie metody pola sił można podzielić na trzy grupy:

1. Metody centralnego pola sił (central force field methods, w skrócie CtrFF), w których energię przedstawia się w postaci funkcji kwadratowej zmian wzajemnych odległości r między wszystkimi atomami cząsteczki w porównaniu z wartościami odniesienia r_0 :

$$V_{\text{intra}}^{\text{CtrFF}} = \frac{1}{2} \sum_r K_r (r - r_0)^2 \quad (3)$$

r - odległości międzyatomowe (w tym długości wiązań).

2. Metody uogólnionego walencyjnego pola sił (generalized valence force field methods, w skrócie GVFF), w których tworzy się macierz oddziaływań wybranych współrzędnych wewnętrznych, takich jak: długości wiązań, kąty płaskie i torsyjne między wiązaniami; oddziaływania wszystkich par tych współrzędnych przedstawia się w postaci formy kwadratowej odchyłek współrzędnych od parametrów odniesienia (przybliżenie harmoniczne):

$$\begin{aligned} v_{\text{intra}}^{\text{GVFF}} = & \frac{1}{2} \sum_b K_b^v (b - b_0)^2 + \frac{1}{2} \sum_\tau K_\tau^v (\tau - \tau_0)^2 + \\ & + \frac{1}{2} \sum_\theta K_\theta^v (\theta - \theta_0)^2 + \frac{1}{2} \sum_\chi K_\chi^v (\chi - \chi_0)^2 + \\ & + \sum_{x_i} \sum_{x_j} K_{x_i x_j}^v (x_i - x_{0i}) (x_j - x_{0j}). \end{aligned} \quad (4)$$

We wzorze (4) przyjęto następujące oznaczenia:

- b (b_0) - długości wiązań,
- τ (τ_0) - kąty płaskie między wiązaniami,
- θ (θ_0) - kąty torsyjne między wiązaniami,
- χ (χ_0) - parametry opisujące wychylenie atomów z płaszczyzny cząsteczki (out-of-plane deformations),
- x_i (x_{0i}) - ogólne oznaczenie współrzędnych wewnętrznych.

3. Metody pola sił Ureya-Bradleya (Urey-Bradley force field methods, w skrócie UBFF), w których postać funkcji potencjalnej jest taka sama jak w metodach GVFF, ale uwzględnia się explicite oddziaływania atomów geminalnych (tzn. atomów połączonych ze wspólnym atomem centralnym; np. atomów 1 i 3 na rys. 1):

$$\begin{aligned} v_{\text{intra}}^{\text{UBFF}} = & \frac{1}{2} \sum_b K_b^U (b - b_0)^2 + \frac{1}{2} \sum_\tau K_\tau^U (\tau - \tau_0)^2 + \\ & + \frac{1}{2} \sum_\theta K_\theta^U (\theta - \theta_0)^2 + \frac{1}{2} \sum_\chi K_\chi^U (\chi - \chi_0)^2 + \\ & + \frac{1}{2} \sum_{r_{13}} K_{13}^U (r_{13} - r_{13}^0)^2 + \sum_{r_{13}} K_{13}^{U'} (r_{13} - r_{13}^0) + \\ & + \sum_b K_b^{U'} (b - b_0) + \sum_\tau K_\tau^{U'} (\tau - \tau_0) \end{aligned} \quad (5)$$

r_{13} (r_{13}^0) oznaczają odległości między atomami geminalnymi.

Oddziaływania geminalne opisane przez cztery ostatnie człony równania (5) w polach sił Ureya-Bradleya można opisać za pomocą członów mieszanych $\sum \sum K_{x_i x_j}^v (x_i - x_{0i}) (x_j - x_{0j})$ w walencyjnych

polach sił [10]. Metody UBFF są więc w pewnym sensie pochodną metod GVFF z całym zestawem członów mieszanych. Metody GVFF są ogólniejsze niż metody UBFF, ponieważ pozwalają ocenić wpływ wszystkich członów mieszanych na właściwości cząsteczki, a nie tylko członów specjalnych Ureya-Bradleya.

Wśród trzech wymienionych grup metod najmniej efektywne są metody centralnego pola sił. Najczęściej stosowane są pola sił typu GVFF lub UBFF, bądź też „mieszaniny” obu tych rodzajów pól sił.

W równaniach (3), (4) i (5) stałe K nie są stałymi siłowymi, lecz parametrami funkcji potencjalnych. Podobnie wskaźnikiem „0” oznaczone są wartości odniesienia parametrów tych funkcji. Wartości b_0 , τ_0 , θ_0 , χ_0 itd. są na ogół różne od wartości równowagowych odpowiednich współrzędnych wewnętrznych: dobitnym tego przykładem jest przyjęcie wartości $\tau_0 = 143,24^\circ$ w członach specjalnych w polu sił Ureya-Bradleya dla kąta C-C-C utworzonego przez wiązania między trzema atomami węgla o hybrydyzacji sp^3 [11]. Wartości odniesienia współrzędnych wewnętrznych, nazywane standardowymi [7], optymalnymi [12], naturalnymi [13] albo swobodnymi (strain-free) [14], rzadko i tylko dla małych cząsteczek są wielkościami fizycznymi, ponieważ metody pola sił zazwyczaj nie pozwalają wykreować geometrii cząsteczki zupełnie pozbawionej naprężeń.

Wyrażenie harmoniczne na zależność energii potencjalnej cząsteczki od rotacji wokół pojedynczych wiązań występujące w równaniach (4) i (5) jest słuszne w pobliżu minimum energii torsyjnej. Cały zakres zmienności funkcji V_θ opisuje się zazwyczaj w postaci szeregu Fouriera. Stosowane postaci analityczne funkcji V_θ są podane w podrozdziale 3.4.

Oddziaływania dalekozasięgowe

Do oddziaływań opisanych członem V_{inter} w równaniu (2) zalicza się oddziaływania elektrostatyczne i niespecyficzne oddziaływania niewiążące. W analizie konformacyjnej przyjmuje się, że oddziaływania między atomami oddzielonymi co najwyżej trzema wiązaniami opisuje człon V_{intra} całkowitej energii potencjalnej. Energię oddziaływań opisaną członem V_{inter} liczy się dla atomów oddzielonych co najmniej trzema wiązaniami.

W oddziaływaniach elektrostatycznych uwzględnia się zazwyczaj tylko człon opisujący oddziaływania między ładunkami cząstkowymi na atomach:

$$V_{el} = \frac{q_i q_j}{Dr} \quad (6)$$

q_i , q_j - ładunki cząstkowe na atomach i , j ; D - stała elektryczna.

Ładunki punktowe na atomach dopasowuje się w taki sposób, by odtworzyć poprawnie całkowity moment dipolowy cząsteczki albo oblicza się je metodami chemii kwantowej.

Uwzględnienie wyższych momentów multipolowych w potencjale elektrostatycznym pozwala dobrze opisać oddziaływania wodorowe. Trudności rachunkowe przy znajdowaniu parametrów funkcji V_{el} wyższych momentów multipolowych niż monopole skłaniają niektórych autorów do wprowadzania do równania (2c) specjalnych wyrażeń zawierających wybrane potęgi $1/r$ (np. r^{-8} , r^{-10}) [15], albo do specyficznego skalowania parametrów potencjałów niewiązanych [4-6]. Bardziej szczegółowe omówienie tego problemu znajduje się w podrozdziale 3.9.

Zależność energii oddziaływań niewiązanych atomów (oddziaływań van der Waalsa) od ich wzajemnej odległości można podzielić na trzy obszary (rys. 2):

- obszar, w którym energia maleje w miarę zbliżania się atomów ku sobie (obszar wzajemnego przyciągania atomów);
- obszar minimum energii;
- obszar, w którym energia gwałtownie rośnie, gdy odległość między atomami maleje (obszar wzajemnego odpychania atomów).

Energia V_{nb} jest zatem sumą członu opisującego wzajemne odpychanie (V_{nb}^r) i członu opisującego wzajemne przyciąganie (V_{nb}^a) atomów:

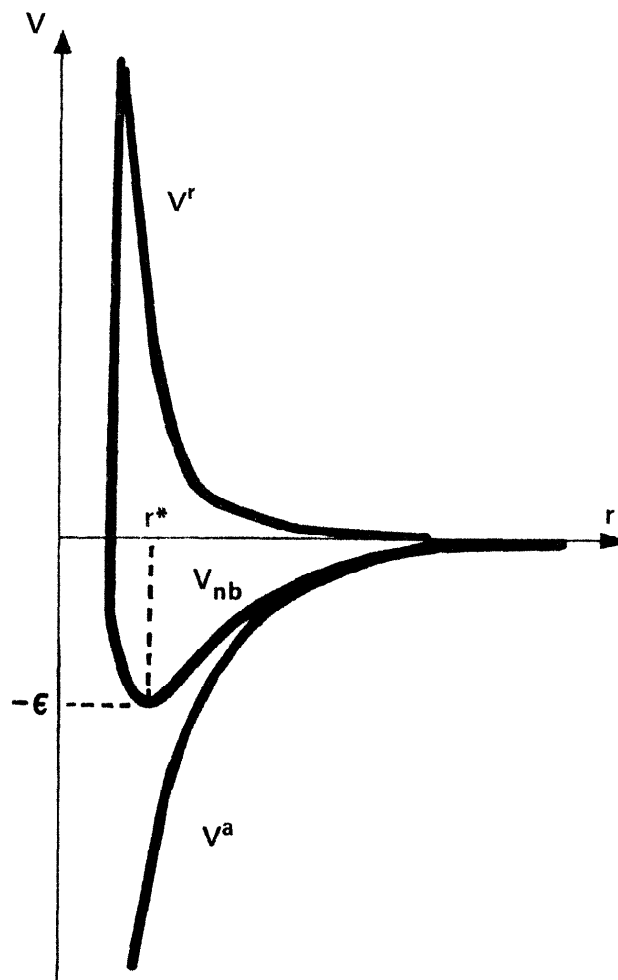
$$V_{nb}(r) = V_{nb}^r(r) + V_{nb}^a(r). \quad (7)$$

Energię wzajemnego przyciągania atomów opisuje z dobrą dokładnością funkcja potęgowa odległości między atomami:

$$V_{nb}^a(r) = -Cr^{-6} \quad (8)$$

C jest parametrem.

Energię wzajemnego odpychania atomów opisuje się za pomocą funkcji potęgowej albo wykładniczej odległości między atomami. Wybór jednej z postaci $V_{nb}^r(r)$ uzasadniony jest w podrozdziale 3.7.



Rys. 2. Zależność energii oddziaływań niewiążących między dwoma atomami od ich wzajemnej odległości

$$V_{nb}^r(r) = \begin{cases} A_1 r^{-n} \\ A_2 \exp(-Br) \end{cases} \quad n = 9 \text{ albo } 12 \quad (9)$$

A_1 , A_2 i B są parametrami.

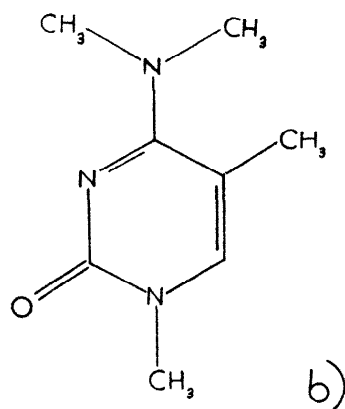
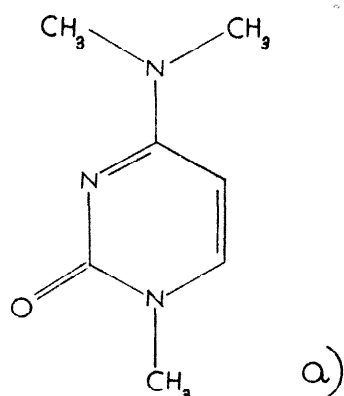
Po tym ogólnym wstępie zostaną teraz omówione po kolei wszystkie człony występujące we wzorach (2).

3.2. CZŁONY OPISUJĄCE DEFORMACJĘ WIĄZAŃ W CZĄSTECZCE

W pierwszych obliczeniach traktowano długości wiązań w cząsteczce jako stałe [8]. W cząsteczkach, w których występują silne naprężenia, energia związana z deformacją wiązań jest jednakże znaczna i nie można jej pomijać (rys. 3).

Do opisu zmian długości wiązań w cząsteczkach nie wzbudzonych wibracyjnie stosuje się rozwinięcie V_b w szereg Taylora:

$$V_b(b) = K_{b_1} (b - b_0) + \frac{1}{2} K_{b_2} (b - b_0)^2 + \frac{1}{6} K_{b_3} (b - b_0)^3 + \frac{1}{24} K_{b_4} (b - b_0)^4 + \dots \quad (10)$$



Rys. 3. 1,4,4-trójmetylocytosyna jako przykład cząsteczki, w której należy uwzględnić zmiany długości wiązań: 1,4,4-trójmetylocytosyna (a) jest układem płaskim; przy metylowaniu cząsteczki w pozycji orto w stosunku do grupy aminowej (b) obserwuje się, że płaskość układu jest zachowana poprzez otwarcie kątów egzocyklicznych przylegających do grup $N(CH_3)_2$ i CH_3 -orto o $5-8^\circ$ i wydłużenie wiązania C-N [16]

W analizie konformacyjnej do opisu drgań rozciągających wystarcza człon drugi:

$$V_b(b) = \frac{1}{2} K_b (b - b_0)^2. \quad (11)$$

Drgania C-H i drgania wiązań między dwoma atomami typu π w cząsteczce, będącej w podstawowym stanie vibracyjnym oraz drgania rozciągające w cząsteczce wzbudzonej vibracyjnie, charakteryzujące się znaczną anharmonicznością, opisuje się za pomocą potencjału Morse'a [9, 17]:

$$V_b(b) = D \exp[-2\alpha(b - b_0)] - 2D \exp[-\alpha(b - b_0)]. \quad (12)$$

Parametr D dobiera się równy energii dysocjacji wiązania, a parametr α jest obliczany drogą przyrównania drugiej pochodnej potencjału V_b liczonej w punkcie b_0 do odpowiedniej stałej siłowej.

3.3. CZŁONY OPISUJĄCE DEFORMACJĘ KĄTÓW PŁASKICH W CZĄSTECZCE

Do opisu deformacji kątów płaskich między wiązaniami w cząsteczce stosujemy potencjał w postaci szeregu Taylora:

$$V_\tau(\tau) = K_{\tau_1} (\tau - \tau_0) + \frac{1}{2} K_{\tau_2} (\tau - \tau_0)^2 + \frac{1}{6} K_{\tau_3} (\tau - \tau_0)^3. \quad (13)$$

Człon liniowy jest głównie stosowany w polach sił Ureya-Bradleya (podrozdział 3.6). W konformacyjnych polach sił parametry innych funkcji potencjalnych są zazwyczaj tak dobrane, że ten człon jest pomijany. W przypadku niewielkich odchyień od kąta odniesienia τ_0 zmiany energii V_τ cząsteczki przybliża się potencjałem harmonicznym:

$$V_\tau (\tau) = \frac{1}{2} K_{\tau_2} (\tau - \tau_0)^2. \quad (14)$$

Do opisu układów naprężonych, np. cyklobutanu, konieczne jest dodanie członowi sześcienniej zależności energii cząsteczki od zmian kątów płaskich [18].

Jak wspomniano wcześniej, wartość τ_0 jest parametrem, pewną wielkością odniesienia, która nie musi być identyczna z wartością kąta τ w położeniu równowagi, uzyskaną np. z pomiarów rentgenowskich. I tak τ_0 dla kąta między wiązaniami, którego środkowym atomem jest atom węgla o hybrydyzacji sp^3 , nie musi być kątem tetraedycznym [14].

3.4. CZŁONY OPISUJĄCE ZMIANY KĄTÓW TORSYJNYCH W CZĄSTECZCE

Wewnętrzna rotację wokół pojedynczego wiązania w cząsteczce opisuje się za pomocą potencjału torsyjnego, modelującego rotacyjną barierę energetyczną. Człon przedstawiający zmianę kątów torsyjnych występuje we wszystkich modelach pola sił, nawet tych, w których oddziaływania między atomami oddzielonymi trzema wiązaniami zalicza się do oddziaływań niewiązanych [4-6] (patrz podrozdział 3.7). Jak wspomniano, zaniedbanie tego członu zdecydowanie pogarsza dokładność odtwarzania wyników doświadczalnych.

Kształt bariery rotacyjnej

Potencjał torsyjny przedstawiany jest parzystą funkcją okresową kąta obrotu (rys. 4). Taką funkcję wygodnie jest zapisać w postaci szeregu Fouriera, w którym występuje tylko funkcja cosinus:

$$V_\theta (\theta) = \frac{1}{2} \sum_n K_{\theta_n} [1 + s \cos n(\theta - \theta_0)] \quad (15)$$

n jest krotnością bariery torsyjnej, K_{θ_n} - jej wysokością, $s = +1$ albo -1 w zależności od tego, czy konformacji $\theta = \theta_0$ odpowiada maksimum czy minimum energii torsyjnej.

Dla uproszczenia obliczeń wyrażenie (15) zwykle ogranicza się do jednego członu:

$$V_{\theta}(\theta) = \frac{1}{2} K_{\theta} [1 + s \cos n(\theta - \theta_0)]. \quad (15a)$$

Na przykład dla etanu $\theta_0 = 0$, $n = 3$, $s = +1$:

$$V_{\theta}^{\text{C}(\text{sp}^3) - \text{C}(\text{sp}^3)} = \frac{1}{2} K_{\theta} (1 + \cos 3\theta). \quad (16)$$

Natomiast dla etylenu $\theta_0 = 0$, $n = 2$, $s = -1$:

$$V_{\theta}^{\text{C}(\text{sp}^2) - \text{C}(\text{sp}^2)} = \frac{1}{2} K_{\theta} (1 - \cos 2\theta). \quad (16b)$$

Wzór (16b) stosuje się do opisu rotacji wokół izolowanych wiązań podwójnych. W układzie liniowym silnie rezonansowym, w którym kilka wiązań podwójnych znajduje się blisko siebie, obrót podstawników wokół wiązań podwójnych prowadzi do izomeryzacji cząsteczki. Niewielkie wychylenia z położenia równowagi θ_0 danego izomeru cząsteczki liniowej oraz niewielkie drgania torsyjne pierścieni aromatycznych przybliża się wzorem:

$$V_{\theta}(\theta) = \frac{1}{2} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2. \quad (17)$$

Wysokość bariery rotacyjnej

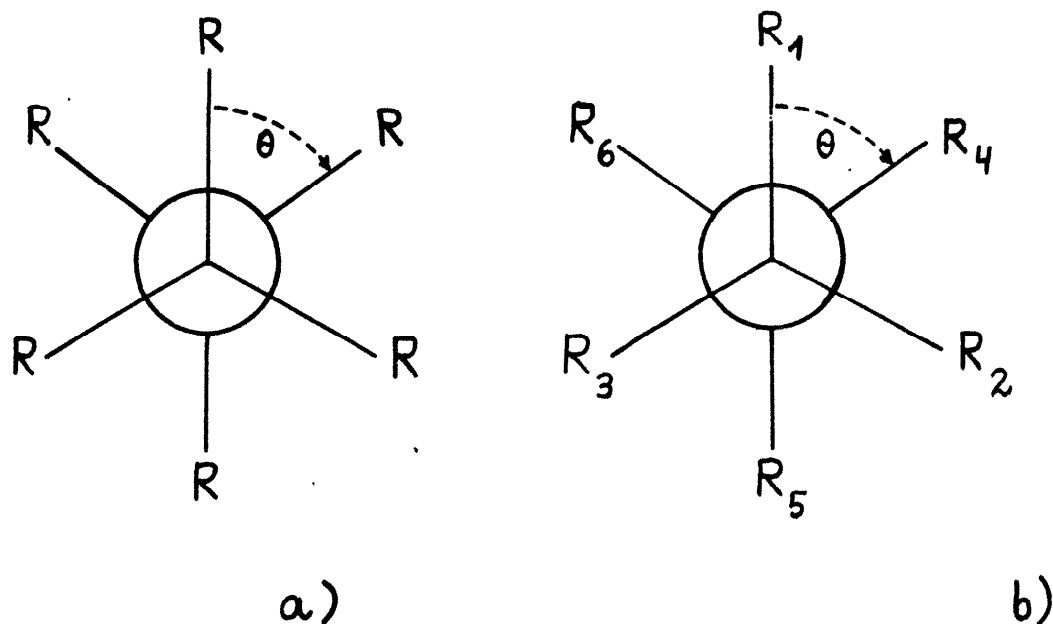
Wysokość bariery rotacyjnej jest sumą wkładów pochodzących od oddziaływań wszystkich par atomów podstawionych bezpośrednio do atomów tworzących wiązanie, wokół którego odbywa się obrót. Takie pary tworzą atomy R_1 i R_4 , R_1 i R_5 , R_1 i R_6 , R_2 i R_4 itd. na rys. 4b.

Kiedy wszystkie podstawniki są identyczne (rys. 4a), oddziaływania torsyjne traktuje się całościowo: rotację wokół wiązania opisuje się za pomocą jednego kąta obrotu θ i jednego parametru energetycznego K_{θ} [19], tak jak zostało to napisane we wzorach (16) dla etanu i etylenu.

W przypadku różnych podstawników (rys. 4b) liczy się wkłady energetyczne oddziaływań poszczególnych par podstawników, których sumę przyjmuje się jako K_{θ} [7, 19]:

$$K_{\theta} = \sum_{i=1}^N K_{\theta}^i$$

N jest liczbą oddziałujących par.



Rys. 4. Rzuty Newmana w przypadku, gdy wszystkie podstawniki są identyczne (a) oraz gdy podstawniki są różne (b)

3.5. CZŁONY MIESZANE W WALENCYJNYCH POLACH SIŁ

Człony $\sum \sum K_{x_i x_j} (x_i - x_{0i})(x_j - x_{0j})$ we wzorze (4) opisują wzajemnie sprzężone zmiany dwóch współrzędnych wewnętrznych x_i i x_j . Są one powszechnie stosowane w polach sił spektroskopii oscylacyjnej, gdyż pozwalają dobrze odtwarzać widma oscylacyjne cząsteczek i przenosić parametry pola sił opracowanego dla danej molekuly do badań tej cząsteczki podstawionej izotopowo i jej homologów. W analizie konformacyjnej są one stosowane tylko w wyjątkowych przypadkach [20], ponieważ do opisu właściwości konformacyjnych cząsteczek wystarczają na ogół pozostałe funkcje potencjalne występujące we wzorze (4).

3.6. CZŁONY SPECJALNE W POLACH SIŁ UREYA-BRADLEYA

W polach sił Ureya-Bradleya człony $\frac{1}{2} K_{13} (r_{13} - r_{13}^0)^2$, $K'_{13}(r_{13} - r_{13}^0)$, $K'_b(b - b_0)$ i $K'_\tau(\tau - \tau_0)$ opisują explicite oddziaływania atomów oddzielonych dwoma wiązaniami (atomów geminalnych). Oddziaływania te można przedstawić w postaci członów mieszanych w walencyjnych polach sił [10]. Tak jak opisane wyżej człony mieszane (podrozdział 3.5), człony specjalne Ureya-Bradleya występują często w spektroskopowych polach sił, natomiast w analizie konformacyjnej są stosowane rzadko.

3.7. CZŁONY OPISUJĄCE ODDZIAŁYWANIA NIEWIĄŻĄCE MIĘDZY ATOMAMI

Opis oddziaływań niewiążących między atomami w cząsteczce został przeniesiony z teorii oddziaływań międzycząsteczkowych. Założenie, że oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe można opisywać za pomocą funkcji, a częściowo także i stałych, wyprowadzonych dla oddziaływań międzycząsteczkowych nie ma podstaw teoretycznych. Problem ten rozwiązuje się czysto pragmatycznie: ponieważ wyniki otrzymywane przy zastosowaniu potencjałów przedstawiających słabe oddziaływania międzycząsteczkowe do opisu oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych są poprawne, przyjęte przybliżenie uznaje się za uzasadnione.

Oddziaływania niewiążące między atomami odgrywają niezwykle ważną rolę przy przewidywaniu właściwości fizycznych cząsteczek. Są decydującym czynnikiem przy przenoszeniu parametrów potencjałów pól sił do badania nowych układów.

Całkowitą energię oddziaływań niewiążących między atomami w cząsteczce zapisuje się jako sumę energii oddziaływania wszystkich par atomów oddzielonych co najmniej trzema albo czterema wiązaniami. Trzy albo cztery to dolna granica liczby wiązań dzielących oddziałujące atomy, które uwzględnia się przy liczeniu energii V_{nb} . Jak wspomniano wcześniej, zasadnicza różnica między metodami, w których do oddziaływań niewiążących zalicza się oddziaływania między atomami wicynalnymi [4-6] a metodami, w których te ostatnie przedstawiane są wyłącznie jako oddziaływania torsyjne [11], polega na odpowiednim wyskalowaniu parametrów potencjałów torsyjnych i niewiążących.

Energia oddziaływań niewiążących dwóch atomów jest sumą energii wzajemnego ich przyciągania (zwana energią dyspersyjną) i energii wzajemnego ich odpychania (zwana energią wymienną).

Przyjęte przy wyprowadzeniu obu członów założenia, a także sens fizyczny V^a i V^r podane są w Uzupełnieniu A (s.108).

Energia dyspersyjna

Parametr C w równaniu (8) opisującym energię oddziaływań dyspersyjnych oblicza się za pomocą wzorów zaproponowanych przez *L o n d o n a* [20, 21] (równanie (18a)), *S l a t e r a* i *K i r k w o o d a* [22] (równanie (18b)) albo *K i r k w o o d a* i *M ü l l e r a* [23] (równanie (18c)).

W przybliżeniu L o n d o n a:

$$C = \frac{3}{2} \alpha_K \alpha_L \frac{\bar{E}_L \bar{E}_K}{\bar{E}_L + \bar{E}_K}, \quad (18a)$$

gdzie α_K i α_L są polaryzowalnościami atomów K i L, a $\bar{E}_K$ i $\bar{E}_L$ - średnimi energiami wzbudzenia. $\bar{E}_K$ i $\bar{E}_L$ przyrównuje się do potencjałów jonizacji.

W przybliżeniu S l a t e r a-K i r k w o o d a:

$$C = \frac{3}{2} \frac{e^2 h^2}{m_e} \frac{\alpha_K \alpha_L}{\left(\frac{\alpha_K}{N_K}\right)^{1/2} + \left(\frac{\alpha_L}{N_L}\right)^{1/2}}, \quad (18b)$$

gdzie e i m_e są odpowiednio ładunkiem i masą elektronu, h jest stałą Plancka, zaś N_K i N_L oznaczają liczbę elektronów walencyjnych atomów K i L.

W przybliżeniu K i r k w o o d a-M ü l l e r a:

$$C = 6m_e c^2 \frac{\alpha_K \alpha_L}{\frac{\alpha_K}{\chi_K} + \frac{\alpha_L}{\chi_L}}, \quad (18c)$$

gdzie c oznacza prędkość światła, a χ_K i χ_L są podatnościami magnetycznymi atomów K i L.

Energia wymienna

Energię wymienną oddziaływania atomów opisuje się funkcją wykładniczą albo potęgową odległości między atomami. Funkcja wykładnicza (9b) jest bardziej uzasadniona teoretycznie (patrz Uzupełnienie A, s.108), ale funkcja potęgowa (9a) jest wygodniejsza rachunkowo. Wyniki uzyskiwane przy zastosowaniu obydwu postaci V^r są równoważne.

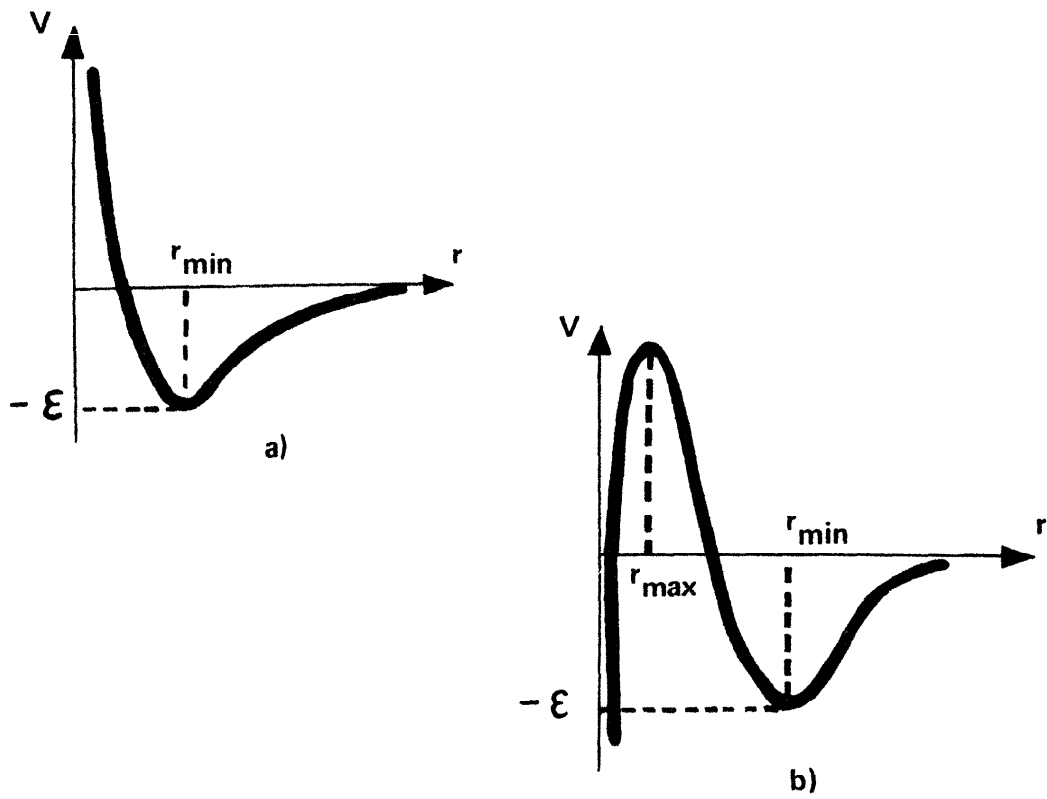
Suma członów (8) i (9a) zwana jest potencjałem Lennard-Jonesa (rys. 5a):

$$V_{nb}^{LJ}(r) = Ar^{-n} - Cr^{-6} \quad (19)$$

$n = 9$ albo 12 .

Suma członów (8) i (9b) nosi nazwę potencjału Buckingham'a (rys. 5b):

$$V_{nb}^B(r) = A \exp(-Br) - Cr^{-6}. \quad (20)$$



Rys. 5. Potencjały Lennard-Jonesa (a) i Buckinghamama (b)

Potencjał Buckinghamama ma pewną niedogodną właściwość: gdy odległość między atomami maleje do zera, energia oddziaływania maleje do minus nieskończoności. Może to stworzyć duże problemy rachunkowe, jeżeli w początkowo założonej geometrii badanej cząsteczki pewne atomy są zbyt blisko siebie. Aby temu zaradzić można założyć, że $V_{nb}^B(r)$ jest nieskończenie duża (lub ma dużą, lecz skończoną wartość) dla odległości mniejszych od odległości odpowiadającej maksimum energii (r_{max} na rys. 5b) [27].

Równoważnymi wzorom (19) i (20) są wyrażenia opisujące energię oddziaływań niewiążących przy użyciu odległości r^* i energii ϵ w minimum potencjału (rys. 2):

$$V_{nb}^{LJ}(r) = \epsilon \left(\frac{r^*}{r} \right)^{12} - 2\epsilon \left(\frac{r^*}{r} \right)^6, \quad (21)$$

$$V_{nb}^{LJ}(r) = 2\epsilon \left(\frac{r^*}{r} \right)^9 - 3\epsilon \left(\frac{r^*}{r} \right)^6, \quad (22)$$

$$V_{nb}^B(r) = \frac{\epsilon}{1 - \frac{6}{\alpha}} \left\{ \frac{6}{\alpha} \exp \left[\alpha \left(1 - \frac{r^*}{r} \right) \right] - \left(\frac{r^*}{r} \right)^6 \right\}. \quad (23)$$

We wzorach (21)–(23) parametry ϵ i r^* mają następujący sens fizyczny: r^* jest najbardziej korzystną energetycznie odległością między oddziaływującymi ze sobą atomami; ϵ odpowiada pracy rozsunienia atomów z odległości r^* do nieskończoności. Parametry te dopasowuje się do wyników elastycznego rozpraszania wiązek molekularnych, do danych uzyskanych metodami spektroskopowymi (spektroskopia radiowa, mikrofalowa; w podczerwieni, w nadfiolecie; spektroskopia elektronowa, neutronowa), do wielkości termodynamicznych (drugi współczynnik wirialny) i wyników badań zjawisk transportu (lepkość, dyfuzja, przewodnictwo cieplne).

3.8. CZŁONY OPISUJĄCE ODDZIAŁYWANIA ELEKTROSTATYCZNE MIĘDZY ATOMAMI

Energia elektrostatyczna V_{el} w rozwinięciu multipolowym jest sumą energii oddziaływań ładunków cząstkowych atomów, ich momentów dipolowych, kwadrupolowych itd. (patrz Uzupełnienie B, s. 114). Ponieważ wyższe momenty multipolowe jest bardzo trudno zmierzyć eksperymentalnie i obliczyć teoretycznie, w metodach pola sił oddziaływania elektrostatyczne opisuje się wyłącznie jako oddziaływania ładunków cząstkowych atomów:

$$V_{el}(r) = \frac{q_i q_j}{Dr} \quad (24)$$

q_i, q_j – ładunki cząstkowe na atomach; D – stała dielektryczna.

Nie należy jednak zapominać, że przyjęte ograniczenie bardzo zuboża opis oddziaływań elektrostatycznych. Wyższe człony rozwinięcia multipolowego energii elektrostatycznej mogą w szczególnych przypadkach mieć zasadnicze znaczenie. Przykładem tego jest praca [24] nad dimerem etylenu, w której autorzy obliczyli, że pierwszymi niezerowymi członami w rozwinięciu multipolowym są wyrażenia opisujące oddziaływania kwadrupol-kwadrupol, kwadrupol-heksadekapol i heksadekapol-heksadekapol. Energia oddziaływania kwadrupol-heksadekapol daje wkład ponad 30% do całkowitej energii elektrostatycznej, a energia oddziaływania heksadekapol-heksadekapol – ok. 6%.

W metodach pola sił ładunki punktowe na atomach występujące we wzorze (24) dopasowuje się w taki sposób, by poprawnie odtworzyć całkowity moment dipolowy cząsteczki albo oblicza się metodami chemii kwantowej (zazwyczaj metodą $D e l R e$ [25, 26], CNDO/2 albo INDO [27]).

Parametr D we wzorze (24) nazywany jest stałą dielektryczną przez analogię wzoru (24) do prawa Coulomba. Stała dielektryczna jest w istocie pojęciem makroskopowym i wyznaczenie jej w przypadku małych układów, jakimi są cząsteczki, nastrocza poważne trudności. Niektórzy autorzy [28] przyjmują wartość z przedziału od 3 do 5, inni wprowadzają zależność stałej dielektrycznej od odległości [29]. Jeszcze inni przyjmują D równą jedności, a ładunki traktują jako parametry do dopasowania [30].

3.9. CZŁONY OPISUJĄCE ODDZIAŁYWANIA WODOROWE

Oddziaływania wodorowe odgrywają niezwykle ważną rolę w analizie właściwości pewnych grup cząsteczek, szczególnie biopolimerów i dlatego zostaną omówione nieco szerzej. Miarą rozległości badań im poświęconych może być ogromna liczba ponad 2,5 tys. prac źródłowych dotyczących różnych cech tych oddziaływań [31]. Tutaj zostaną tylko zasygnalizowane niektóre problemy opisu teoretycznego oddziaływań wodorowych i podane wyrażenia stosowane do modelowania ich w metodach pola sił.

Oddziaływaniem wodorowym nazywa się oddziaływanie pozbawionego elektronu atomu wodoru (tzn. atomu wodoru związanego z bardziej elektroujemnym atomem) i obszaru dużej gęstości elektronowej. Najczęściej nazwą tą obejmuje się oddziaływania typu A-H...B, gdzie A (donor) jest atomem o znacznej elektroujemności, zaś B (akceptor) jest atomem z wolną parą elektronową.

Oddziaływania wodorowe między grupami atomów A-H i B prowadzą do powstania stabilnego układu związanego (wiązania wodorowego), obserwowanego doświadczalnie. Ponieważ w tej części pracy jest mowa o całym zakresie zmienności odległości oddziałujących atomów, a nie tylko o minimum energetycznym odpowiadającym wiązaniu, konsekwentnie będzie stosowana nazwa oddziaływań wodorowych między atomami.

Atomy oddziałujące wodorowo zbliżają się do siebie na odległość mniejszą od sumy ich promieni van der Waalsa. W skład energii oddziaływania wodorowego V_{HB} wchodzi zatem - oprócz energii dyspersyjnej - inne człony. W początkowych pracach te dodatkowe człony były utożsamiane wyłącznie z energią elektrostatyczną. Obliczenia wykonane metodą wariacyjną i metodą rachunku zaburzeń z wymianą dla dimeru wody [32] wykazały, że energia V_{HB} jest sumą

energii oddziaływań zarówno przyciągających, jak i odpychających atomów. Energia wzajemnego odpychania jest równa energii wymiennej, energia wzajemnego przyciągania – sumie energii kulombowskiej (62% energii przyciągania), energii indukcyjnej, związanej z deformacją rozkładu ładunku elektronowego jednej cząsteczki wody przez pole elektryczne drugiej (22%) i energii dyspersyjnej (17%). Z podanych w nawiasach wkładów różnych członów do energii stabilizacji dimeru wody widać, że człon elektrostatyczny jest najważniejszy, ale wkłady pochodzące od pozostałych oddziaływań nie mogą być zanedbane. Pozorna ważność energii elektrostatycznej wynika z tego, że pozostałe oddziaływania przyciągające i odpychające znoszą się wzajemnie.

W pierwszym przybliżeniu przy opisie energii stabilizacji wiązań wodorowych można więc ograniczyć się do badania oddziaływań elektrostatycznych. Największy wkład do energii oddziaływań wodorowych atomów w cząsteczce dają oddziaływania multipolowe [33]. Wspomniane w podrozdziale 3.8 trudności z wyznaczaniem wyższych momentów multipolowych atomów w badanych układach skłaniają wielu autorów do modelowania oddziaływań wodorowych za pomocą funkcji analitycznych z parametrami empirycznymi [15].

Potencjał modelujący energię oddziaływań wodorowych dwóch układów zaproponowany przez Scheragę [15] ma postać:

$$V_{HB}(r) = A_{H...X} r_{H...X}^{-12} - B_{H...X} r_{H...X}^{-10}, \quad (25)$$

gdzie $r_{H...X}$ jest odległością między atomem wodoru jednego układu i elektroujemnym atomem X drugiego układu. Współczynnik $B_{H...X}$ został wyznaczony na podstawie obliczeń wykonanych metodą CNDO/2 energii oddziaływania kompleksów, w których energia oddziaływania wodorowego daje największy wkład do energii ich stabilizacji. Współczynnik $A_{H...X}$ otrzymano z danych krystalograficznych węglowodorów, kwasów karboksylowych, amin i amidów.

Potencjał (25) stosowany jest do badania oddziaływań wodorowych w cząsteczkach, w których występują atomy węgla, tlenu, azotu i wodoru. Należy jednak pamiętać, że do opisu tych oddziaływań konieczne i wystarczające są potencjały oddziaływań niewiążących z dobrze dobranymi parametrami oraz potencjał elektrostatyczny, w którym uwzględnia się momenty multipolowe wyższe niż monopolowe.

4. METODY MINIMALIZACJI ENERGII POTENCJALNEJ

Znajdywaniu zbioru współrzędnych wewnętrznych atomów wyznaczającego konformację, w której energia cząsteczki opisana przez dane pole sił jest minimalna, służą metody minimalizacji energii cząsteczki. Energia potencjalna cząsteczki wieloatomowej opisana wzorem (6) jest skomplikowaną funkcją wielu zmiennych. Dowolnej konformacji cząsteczki N -atomowej, określonej przez $3N$ współrzędnych kartezjańskich, odpowiada punkt na hiperpowierzchni energii potencjalnej w przestrzeni $(3N + 1)$ -wymiarowej. Minima lokalne energii potencjalnej odpowiadają stabilnym konformacjom cząsteczki.

Kształty hiperpowierzchni energii badanych cząsteczek są na ogół nieznane. Jedynie w najprostszych przypadkach, w których udało się zredukować liczbę zmiennych niezależnych do dwóch, energię potencjalną cząsteczki można przedstawić w postaci mapy topograficznej; wykresy Ramachandrana energii potencjalnej homopolipeptydów w funkcji kątów torsyjnych Φ i Ψ są klasycznym przykładem takich map [34]. W bardziej skomplikowanych sytuacjach dostępne są wyłącznie informacje o lokalnych właściwościach powierzchni energii potencjalnej.

4.1. METODY TABULACYJNE I ITERACYJNE MINIMALIZACJI FUNKCJI WIELU ZMIENNYCH

Nie znaleziono do tej pory uniwersalnej metody minimalizacji funkcji wielu zmiennych. Opracowano natomiast wiele algorytmów o różnych właściwościach, które stosuje się wymiennie lub sekwencyjnie w celu uzyskania możliwie szybkiej i dobrej zbieżności.

Metody minimalizacyjne, które znalazły zastosowanie w analizie konformacyjnej można podzielić na dwie grupy. Pierwszą grupę stanowią metody tabulacji funkcji, do których zalicza się wspomnianą metodę map przestrzennych, a których zastosowanie jest ograniczone do funkcji jednej lub dwu zmiennych. W skład drugiej grupy wchodzi metody iteracyjne, w których wykonuje się następujące kroki w celu zminimalizowania funkcji wielowymiarowej:

- 1) wybór punktu startowego, tj. konformacji początkowej;
- 2) a. zebranie informacji o zachowaniu wokół 1 punktu początkowego, następnie wybór kierunku ruchu do nowego punktu. Kierunek ruchu może być określony z góry albo może być kierunkiem najszyb-

szego spadku wartości funkcji albo innym kierunkiem spadku wartości funkcji wyznaczonym na podstawie zgromadzonych informacji;

b. określenie długości kroku, który zostanie wykonany w wybranym kierunku;

3) wykonanie kroku do punktu, w którym energia może być mniejsza;

4) określenie kryteriów, zgodnie z którymi program wraca do punktu 2 albo kończy poszukiwania.

Ze względu na ich powszechne zastosowanie metody iteracyjne zostaną bardziej szczegółowo omówione w następnym podrozdziale.

4.2. METODY ITERACYJNE MINIMALIZACJI FUNKCJI WIELOWYMIAROWYCH

Stosowane metody iteracyjne minimalizacji funkcji różnią się głównie sposobem wyboru kierunku poszukiwania minimum oraz wielkości kroku. Na tej podstawie można wyróżnić trzy rodzaje metod:

- metody, w których znana jest tylko wartość funkcji;
- metody, w których znane są: wartość i gradient funkcji;
- metody, w których znane są: wartość, gradient i macierz drugich pochodnych cząstkowych funkcji.

Metody, w których jest wymagana tylko znajomość wartości funkcji, polegają na systematycznym obliczaniu wartości energii potencjalnej badanych cząsteczek [35-38]. Metody te są bardzo proste, ale na ogół wolne i słabo zbieżne, a tylko w szczególnych przypadkach efektywne. Jednakże ich prostota powoduje, że mogą być one stosowane w początkowych krokach poszukiwania minimów funkcji.

Na pograniczu omawianej grupy metod i klasy metod gradientowych znajduje się metoda P o w e l l a kierunków wzajemnie sprzężonych (conjugate direction method) [39], w której pierwsza pochodna energii nie jest liczona, lecz której właściwości i efektywność są zbliżone do cech metod gradientowych.

Najczęściej stosowane w analizie konformacyjnej są metody gradientowe. Są to m.in.: metoda najszybszego spadku, metoda sprzężonych gradientów [40], metoda sprzężonych kierunków [36], metoda Davidona [41] oraz różne metody wymagające znajomości macierzy drugich pochodnych cząstkowych energii (metody Newtona).

We wszystkich wymienionych algorytmach oprócz metody najszybszego spadku badaną funkcję przybliża się lokalnie funkcją kwadratową; algorytmy te są kwadratowo zbieżne, tzn. minimalizują funkcję kwadratową wielu zmiennych w skończonej liczbie kroków.

T a b e l a 1

Porównanie algorytmów wybranych metod gradientowych minimalizacji funkcji wielowymiarowych: metody najszybszego spadku, metody Davidona-Fletcher-Powella i zmodyfikowanej metody Newtona

Metoda najszybszego spadku	Metoda Davidona-Fletcher-Powella	Metoda Newtona
1. Wybór konformacji początkowej, tj. punktu $\tilde{x}^0$ w przestrzeni konfiguracyjnej: $\tilde{x}^0 = (x_1^k, x_2^k, \dots, x_N^k)$ i obliczenie energii potencjalnej $V(\tilde{x}^0)$		
2. Zbieranie informacji o powierzchni energii potencjalnej wokół punktu $\tilde{x}^k$:		
a. Obliczanie gradientu energii w punkcie $\tilde{x}^k$: $\mathbf{g}(\tilde{x}^k)_{\text{ozn}} = \mathbf{g}^k$. Gradient $\mathbf{g}^k$ wskazuje kierunek najszybszego wzrostu energii potencjalnej w punkcie $\tilde{x}^k$.		
b. Przybliżanie macierzy $\mathbf{A}^k$ odwrotnej do macierzy drugich pochodnych cząstkowych energii za pomocą gradientów w punktach $\tilde{x}^k$ i $\tilde{x}^{k-1}$: $\mathbf{A}^k = \mathbf{A}^{k-1} - \mathbf{B}^{k-1} + \mathbf{C}^{k-1}$. $\mathbf{B}^{k-1} = \frac{[\mathbf{A}^{k-1}(\mathbf{g}^k - \mathbf{g}^{k-1})] \cdot [\mathbf{A}^{k-1}(\mathbf{g}^k - \mathbf{g}^{k-1})]^T}{(\mathbf{g}^k - \mathbf{g}^{k-1})^T \mathbf{A}^{k-1} (\mathbf{g}^k - \mathbf{g}^{k-1})}$ $\mathbf{C}^{k-1} = \frac{(\tilde{x}^k - \tilde{x}^{k-1}) \cdot (\tilde{x}^k - \tilde{x}^{k-1})^T}{(\mathbf{g}^k - \mathbf{g}^{k-1}) \cdot (\tilde{x}^k - \tilde{x}^{k-1})}$ Zazwyczaj $\mathbf{A}^0$ jest macierzą jednostkową		
Wybór kierunku $\mathbf{s}^k$ poszukiwania minimum energii potencjalnej: $\mathbf{s}^k = -\mathbf{g}^k$		
b. Obliczanie macierzy $\mathbf{H}(\tilde{x}^k)_{\text{ozn}} = \mathbf{H}^k$ drugich pochodnych cząstkowych energii w punkcie $\tilde{x}^k$		
$\mathbf{s}^k = -\mathbf{H}^{k-1} \mathbf{g}^k$		

Kierunek poszukiwania minimum jest kierunkiem najszyszego spadku energii Normalizacja $\mathbf{g}^k$	Kierunek poszukiwania minimum jest kierunkiem ruchu w stronę minimum funkcji kwadratowej przybliżającej lokalnie powierchnię energii potencjalnej Normalizacja $\mathbf{g}^k$ Sprawdzenie, czy wektor $\mathbf{g}^k$ jest zwrócony w tę samą półprzestrzeń co gradient, czy też w półprzestrzeń przeciwną: $\kappa^k = \frac{\mathbf{g}^k \cdot \mathbf{g}^k}{\ \mathbf{g}^k\ ^2}$ Jeżeli $\kappa^k < \tau_1$, wektory $\mathbf{g}^k$ i $\mathbf{g}^k$ są prostopadłe i nie można wybrać właściwego kierunku poszukiwania. Wtedy koniec minimalizacji przy użyciu tej metody. Jeżeli $\mathbf{g}^k$ jest zwrócony w tę samą półprzestrzeń co $\mathbf{g}^k$ ($\mathbf{g}^k \cdot \mathbf{g}^k > 0$), trzeba zmienić kierunek ruchu na przeciwny, by poruszać się w stronę, w której energia maleje: $\mathbf{g}^k = -\mathbf{g}^k$ Jeżeli norma gradientu jest mniejsza od ustalonej wartości τ_2 ($\ \mathbf{g}^k\ < \tau_2$), koniec minimalizacji.	Kierunek poszukiwania minimum jest kierunkiem ruchu w stronę minimum funkcji kwadratowej przybliżającej lokalnie powierchnię energii potencjalnej Normalizacja $\mathbf{g}^k$ Wybór długości kroku α^k, np. metodą interpolacyjną
Wybór długości kroku α^k, np. metodą interpolacyjną	Wybór długości kroku α^k, np. metodą interpolacyjną	Wybór długości kroku α^k, np. metodą interpolacyjną

cd. tab. 1

Metoda najszybszego spadku	Metoda Davidona-Fletchera-Powella	Metoda Newtona
3. Wykonanie kroku do nowego punktu $\bar{x}^{k+1}$:		
$\bar{x}^{k+1} = \bar{x}^k + \alpha^k g^k$	$\bar{x}^{k+1} = \bar{x}^k + \alpha^k g^k$	$\bar{x}^{k+1} = \bar{x}^k + \alpha^k g^k$
4. Kryteria zakończenia minimalizacji:		
Obliczenie energii $V(\bar{x}^{k+1})$ w nowym punkcie $\bar{x}^{k+1}$ Porównanie $V(\bar{x}^k)$ i $V(\bar{x}^{k+1})$: jeżeli różnica energii jest mniejsza od wybranej wartości $(V(\bar{x}^{k+1}) - V(\bar{x}^k) < \epsilon_1)$ i punkty $\bar{x}^k$ i $\bar{x}^{k+1}$ są położone dostatecznie blisko siebie $(\bar{x}^{k+1} - \bar{x}^k < \epsilon_2)$, koniec minimalizacji: najbardziej korzystną energetycznie w ramach stosowanej metody minimalizacji konformacją jest konformacja opisana współrzędnymi $(x_1^{k+1}, x_2^{k+1}, \dots, x_{3N}^{k+1})$. Jeżeli wymienione warunki nie są spełnione, program wraca do punktu 2.		

W tab. 1 przedstawione są dla przykładu trzy metody gradientowe: metoda najszybszego spadku i dwie metody kwadratowo zbieżne: metoda Davidona-Fletchera-Powella oraz zmodyfikowana metoda Newtona. W metodzie najszybszego spadku kierunek poszukiwania minimum energii potencjalnej jest kierunkiem najszybszego spadku energii (wektor opisujący ruch do nowego punktu ma ten sam kierunek co wektor gradientu funkcji, lecz przeciwny zwrot). W metodach kwadratowo zbieżnych kierunek poszukiwania minimum wyznacza się w następujący sposób. Jeżeli $V(\underline{x})$ jest funkcją gładką 2-krotnie różniczkowalną, można ją rozwinąć w szereg Taylora wokół minimum $\underline{x}^0$:

$$V(\underline{x}) = V(\underline{x}^0 + \underline{s}) = V(\underline{x}^0) + \sum_i \left(\frac{\partial V}{\partial x_i} \right)_{\underline{x} = \underline{x}^0} s_i + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \left(\frac{\partial^2 V}{\partial x_i \partial x_j} \right)_{\underline{x} = \underline{x}^0} s_i s_j + R. \quad (26)$$

Człony wyższego rzędu oznaczone R można zaniedbać, jeżeli $\underline{x}$ jest dostatecznie blisko $\underline{x}^0$. Problem sprowadza się wtedy do znalezienia minimum funkcji kwadratowej:

$$f(\underline{q}) = \frac{1}{2} \underline{q}^T A \underline{q} + \underline{b}^T \underline{q} + c. \quad (27)$$

Minimum funkcji (27) znajduje się w punkcie:

$$\underline{q} = -A^{-1} \underline{b}. \quad (28)$$

Porównując równania (26) i (27) warunek konieczny na wystąpienie minimum funkcji $V(\underline{x})$ można zapisać w postaci:

$$\underline{g}(\underline{x}^0 + \underline{s}) = \underline{g}(\underline{x}^0) + A(\underline{x}^0) \underline{s} = 0, \quad (29)$$

gdzie $\underline{g}$ oznacza gradient energii potencjalnej. Kierunek poszukiwania minimum określa wektor $\underline{s}$:

$$\underline{s} = -A^{-1} \underline{g}(\underline{x}^0). \quad (30)$$

Wektor $\underline{s}$ stanowi tylko przybliżenie kierunku, w którym znajduje się minimum energii potencjalnej, ponieważ $V(\underline{x})$ nie jest funkcją kwadratową. Poszukiwanie minimum prowadzi się zatem iteracyjnie, obliczając $\underline{s}^1$ w i -tym kroku zgodnie ze schematem opisanym w podrozdziale 4.1.

Macierz A jest symetryczną macierzą kwadratową, charakterystyczną dla danej metody. W zmodyfikowanej metodzie Newtona jest ona macierzą drugich pochodnych cząstkowych energii. W metodzie Davidona przybliża się macierz odwrotną do macierzy drugich pochodnych cząstkowych energii za pomocą gradientów (patrz tab. 1).

Metody przedstawione w tab. 1 zostały tak dobrane, by zobrazować fakt, że względna jakość danej metody zależy od obszaru, w którym się ją stosuje, tzn. od tego, czy rozważana konformacja cząsteczki znajduje się blisko czy daleko od konformacji o energii minimalnej.

Metody najszybszego spadku używa się zazwyczaj na początku minimalizacji energii, gdyż sprowadza ona stosunkowo szybko cząsteczkę z konformacji dalekiej od minimum w jego okolice. Natomiast w pobliżu minimum metoda ta jest słabo zbieżna.

Metoda najszybszego spadku zachowuje symetrię cząsteczki. Jest to zaleta, ale i wada tej metody: jeżeli jako konformację początkową wybierze się konformację o wysokiej symetrii, trudno jest tę symetrię obniżyć w czasie minimalizacji energii.

Metoda Newtona jest metodą komplementarną do metody najszybszego spadku: pozwala ona minimalizować szybko funkcję w pobliżu minimum, natomiast jest mało efektywna dla punktów odległych od minimum.

Metoda Davidona jest rozwiązaniem pośrednim: ma ona zalety metody najszybszego spadku (efektywne kroki początkowe) i metody Newtona (zbieżność kwadratowa). Stosuje się ją w przypadkach pośrednich, np. wtedy, gdy konformacją początkową jest struktura krystalograficzna cząsteczki. W przypadku konformacji odległych od minimum metoda Davidona jest wolniejsza od metody najszybszego spadku; natomiast w pobliżu minimum jest mniej efektywna niż metoda Newtona, ponieważ dobre przybliżenie macierzy odwrotnej do macierzy drugich pochodnych cząstkowych energii w metodzie Davidona wymaga wielu iteracji.

4.3. FAŁSZYWE MINIMA ENERGETYCZNE

Istotnym problemem jest rozstrzygnięcie czy znalezione minimum energetyczne jest rzeczywistym minimum, czy też punktem stacjonarnym albo artefaktem wykreowanym przez niewłaściwy wybór metody minimalizacji. Cechą właściwą rzeczywistemu minimum jest to, że przy dowolnym wyborze punktu początkowego w pobliżu minimum uprzednio znalezionej zawsze osiąga się to samo minimum.

4.4. MINIMA LOKALNE A MINIMUM GLOBALNE

Energia potencjalna cząsteczki wieloatomowej jest funkcją skomplikowaną i znalezione drogą minimalizacji numerycznej minimum energetyczne jest zazwyczaj minimum lokalnym. Żadna z numerycznych metod minimalizacji nie pozwala znaleźć bezpośrednio minimum globalnego.

Najprostszym ideowo sposobem badania hiperpowierzchni energii potencjalnej cząsteczki jest utworzenie siatki punktów, z których rozpoczyna się minimalizację i porównanie energii w poszczególnych minimach lokalnych. Przykładem takiego „przeczesywania” powierzchni energii są prace Scheragi nad N-acetylo-N'-metyloamidami [42]: po wybraniu ok. 20 tys. konformacji początkowych znalezione zostały zaledwie cztery minima lokalne, co dobitnie obrazuje, że ta metoda jest nieekonomiczna i wymaga kolosalnej liczby obliczeń.

Pewną pomocą mogą służyć badania modelowe, których wyniki mogą wykluczyć wysokoenergetyczne obszary przeszukiwanej powierzchni energii. Wyniki tych badań należy jednak traktować z dużą ostrożnością, gdyż prowadzą one czasami do wniosków sprzecznych z doświadczeniem.

4.5. UWAGI KOŃCOWE

Nie opracowano do tej pory systematycznego porównania stosowanych metod minimalizacji energii. Szczególnie istotne byłoby zestawienie następujących cech algorytmów minimalizacyjnych:

- efektywność i stopień zbieżności algorytmu przy wyborze początkowej konformacji, w której energia wybranej cząsteczki lub jej geometria są dalekie od minimum;
- czas obliczania pochodnych energii;
- czas optymalizacji długości kolejnych kroków i minimalizacji funkcji w wybranym kierunku.

Należy przypuszczać, że wraz ze wzrostem liczby zmiennych przy badaniu dużych cząsteczek lub cząsteczek w roztworze względna skuteczność różnych metod minimalizacyjnych może ulegać zmianie.

Porównanie niektórych stosowanych algorytmów można znaleźć w pracach [43-46].

5. ZASTOSOWANIA METOD POLA SIŁ. PRZYKŁADY PÓŁ SIŁOWYCH

Metody pola sił pozwalają obliczać wiele właściwości pojedynczych cząsteczek chemicznych i kompleksów jonów metali, jak i właściwości kryształów.

Zastosowania metod pola sił do badania właściwości pojedynczych cząsteczek obejmują obliczenia energii tworzenia cząsteczki, entalpii, entalpii swobodnej, energii swobodnej, ciepła właściwych, barier rotacyjnych. Metody obliczania funkcji termodynamicznych cząsteczek podane są w Uzupełnieniu C (s.115).

Bardzo ważne są obliczenia konformacyjne, szczególnie w przypadku dużych cząsteczek, które trudno jest badać innymi metodami teoretycznymi. Ich celem jest znalezienie geometrii równowagowych badanej cząsteczki w stanie podstawowym oraz różnic energii między stabilnymi konformerami. Metody pola sił umożliwiają ponadto obliczenia dynamiki przejść między konformerami i ocenę czasu życia poszczególnych form.

Metody pola sił pozwalają również odtwarzać i przewidywać właściwości oscylacyjne cząsteczek. Można więc przeprowadzać analizę drgań normalnych cząsteczek (obliczać częstości i amplitudy drgań, przyporządkować drgania poszczególnym stopniom swobody cząsteczek) [47], znajdować niskoczęstotliwościowe drgania szkieletu badanej cząsteczki, badać oscylacje pseudorotacyjne, obliczać stopień anharmoniczności drgań wewnątrzcząsteczkowych. Metody pola sił wykorzystuje się także do obliczania przekrojów czynnych na rozpraszanie nieelastyczne neutronów na badanym układzie.

Metody opracowane dla cząsteczek zawierających wiązania typu π umożliwiają obliczenia wszystkich wymienionych właściwości cząsteczek w wzbudzonych stanach elektronowych. Wykorzystuje się je do znajdowania energii jonizacji, energii wzbudzenia, momentów przejść, aktywności optycznej w stanie podstawowym i w stanach wzbudzonych. Metody te znajdują zastosowanie w badaniu zarówno przejść wibronowych, jak i ramanowskich.

Metody pola sił stosowane są również do obliczania właściwości kryształów. Pozwalają one badać geometrię i upakowanie kryształów, przewidywać ciepła sublimacji i drgania sieci krystalicznej.

Podane dalej przykłady metod pól sił zostały wybrane z punktu widzenia ich stosowności do badania właściwości nukleotydów i oligopeptydów.

5.1. METODA CFF L I F S O N A I W A R S H E L A

Metoda uzgodnionego pola siłowego (Consistent Force Field, w skrócie CFF) opracowana przez L i f s o n a i W a r s h e l a [48] jest szeroko stosowana do badania właściwości fizycznych i chemicznych cząsteczek. Jej cechą charakterystyczną jest systematyczna optymalizacja parametrów funkcji potencjalnych, za pomocą nieliniowego algorytmu najmniejszych kwadratów, tak, by odtworzenie danych doświadczalnych było jak najwierniejsze; nazwa metody wywodzi się z tego iteracyjnego „uzgadniania” wyników teoretycznych i eksperymentalnych.

Metoda CFF została pierwotnie opracowana do obliczania konformacji, drgań i entalpii węglowodorów liniowych i cyklicznych [11]. Energię potencjalną przedstawiono w postaci członów opisujących: rozciąganie wiązań, zginanie kątów między wiązaniami, oddziaływanie Ureya-Bradleya między atomami oddzielonymi dwoma wiązaniami, obroty wokół wiązań oraz oddziaływanie van der Waalsa i elektrostatyczne. Do modelowania oddziaływań niewiążących użyto potencjału Lennard-Jonesa (12-6).

Metodę CFF rozszerzono następnie, by badać struktury krystaliczne węglowodorów nasyconych, obliczać ich ciepła sublimacji i drgania sieci krystalicznej [13]. Zmodyfikowano nieco postać analityczną potencjałów: wprowadzono nowy potencjał do opisu oddziaływań van der Waalsa w postaci funkcji potęgowej: potencjał Lennard-Jonesa z wykładnikami (9-6). Okazało się bowiem, że wartości parametrów potencjału (12-6) optymalizowane dla oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych były za małe do opisu oddziaływań międzycząsteczkowych, natomiast wartości znalezione dla oddziaływań międzycząsteczkowych były za duże dla oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych: zdecydowano się więc zmienić postać funkcji potencjalnej. Spośród testowanych funkcji potęgowych potencjał (9-6) okazał się dawać najlepszą zgodność wyników obliczeń z danymi eksperymentalnymi. Dodatkową zmianą w porównaniu z pracą [11] było zaniechanie członu liniowego Ureya-Bradleya i wprowadzenie wyrażenia opisującego sprzężenie drgań zginających i torsyjnych.

Metodę CFF zastosowano do analizy konformacyjnej i obliczenia ciepła uwodornienia olefin niearomatycznych [19] oraz dla badania konformacji i drgań wewnątrzcząsteczkowych pierścieni amidowowęglowodorowych (laktamów) [49]. Zmodyfikowano przy tym postać analityczną energii całkowitej przez opuszczenie członu liniowego

względem deformacji kątów płaskich w cząsteczce, a dodanie potencjału torsyjnego dwukrotnego do opisanie obrotów wokół wiązania peptydowego oraz przez wprowadzenie wyrażenia harmonicznej zależności energii od wychyleń atomów z płaszczyzny pierścienia.

Wyniki obliczeń struktur kryształów amidów [30, 33] i kwasów karboksylowych [30, 50, 51] skłoniły autorów metody do wniosku, że w ich modelu oddziaływań, oddziaływania wodorowe można opisać za pomocą tylko potencjałów niewiążących i potencjału kulombowskiego, a nie jest konieczne wprowadzanie specjalnych czionów. Otrzymane przez L i f s o n a i współprac. wartości parametrów potencjałów: Lennard-Jonesa i elektrostatycznego znajdują się w tab. 2.

Równolegle z poszukiwaniami nowych parametrów potencjałów stosowanych w obliczeniach właściwości cząsteczek, w których występują wyłącznie atomy typu σ lub izolowane atomy typu π , które traktowano mechanicznie, opracowywano metodę umożliwiającą rozszerzenie stosowności CFF do cząsteczek nienasyconych [52]. Metoda ta zakłada rozdzielenie elektronów typu σ i π ; pierwsze z nich opisuje się empirycznymi funkcjami potencjalnymi wymienionymi wcześniej, drugie zaś - za pomocą metody Parisera-Parra-Pople'a [53] z poprawką na nakładanie się orbitali atomów sąsiadujących ze sobą. Początkowa wersja, opracowana dla węglowodorów nienasyconych, została rozszerzona [9] przez wprowadzenie parametrów pozwalających badać właściwości nienasyconych związków heteroatomowych.

Założenie rozdzielności elektronów σ i π pozwala przybliżyć powierzchnię energii potencjalnej cząsteczki w N-tym stanie elektronowym przez sumę energii elektronów σ i π w stanie podstawowym oraz energii π -elektronowej w stanie wzbudzonym:

$$V^N(\underline{r}) = V_{\sigma}^0(\underline{r}) + V_{\pi}^0(\underline{r}) + V_{\pi}^N(\underline{r}). \quad (31)$$

Energia π -elektronowa jest podzielona na energię oddziaływania elektronu typu π z efektywnym rdzeniem atomu, do którego należy elektron, energię wzajemnego oddziaływania elektronów π oraz energię oddziaływania elektronu π z rdzeniami pozostałych atomów. Energię π -elektronową w stanie podstawowym opisuje równanie:

$$V_{\pi}^0(\underline{r}) = \sum_A \left[P_A^{\pi} (W_{\mu} - \frac{1}{2} Q_A^{\pi} \gamma^{AA}) + \frac{1}{4} (P_A^{\pi})^2 \gamma^{AB} \right] + \\ \sum_{A>B} \sum_{\mu} \sum_{\nu} \left[2P_{\mu\nu}^{\pi} \beta_{\mu\nu} - \frac{1}{2} (P_{\mu\nu}^{\pi})^2 \gamma^{AB} \right] +$$

$$\sum_{A>B} \bar{Q}_A \bar{Q}_B \gamma'_{AB} + \sum_{A,C} [\bar{Q}_A Q_C^{\sigma}] e^2/r_{AC}, \quad (32)$$

gdzie A i B odnoszą się do atomów z elektronami π , a C - do atomów bez elektronów π . Rząd wiązania P_A^{π} i ładunek π -elektronowy Q_A^{π} są obliczane przez rozwiązanie równania:

$$\hat{F}^{\pi} \underline{y}^{\pi} = \epsilon \underline{y}^{\pi}. \quad (33)$$

Elementy macierzy $\hat{F}^{\pi}$ dane są przez:

$$F_{\mu\mu}^{\pi} = \bar{W}_{\mu} + (P_A^{\pi} - \frac{1}{2} P_{\mu\mu}) \gamma'_{AA} - \sum_B' \bar{Q}_B \gamma'_{AB}, \quad (34)$$

$$F_{\mu\nu}^{\pi} = \beta_{\mu\nu} - \frac{1}{2} P_{\mu\nu} \gamma'_{\mu\nu}, \quad (35)$$

gdzie $\bar{W}_{\mu} = W_{\mu} - K^W Q_A^{\sigma} \gamma'_{AA}$, $\bar{Q} = Q^{\pi} + Q^{\sigma}$. B przebiega wszystkie atomy. Q^{π} jest równe zero dla atomów bez elektronów π .

γ'_{AB} jest równe e^2/r dla oddziaływań atomów π z atomami σ .

Całka W jest przybliżona wyrażeniem:

$$W_{\mu} = W^0 + \beta' \left\{ \exp \left[-2\mu_{\beta} (b_{\mu,\mu+1} - b_0^1) \right] \right\} \cos^2 \Omega_{\mu,\mu+1} + \left\{ \exp \left[-2\mu_{\beta} (b_{\mu,\mu-1} - b_0^1) \right] \right\} \cos^2 \Omega_{\mu,\mu-1} \quad (36)$$

We wzorze (36) $\Omega = \frac{1}{4} (\theta_1 + \theta_2 + \theta_3 + \theta_4)$, θ_1 - kąt torsyjny wokół wiązania podwójnego $A_{\mu} - B_{\mu+1}$; W^0 , μ_{β} i b_0^1 są parametrami.

Całkę γ' przybliża się następującym wzorem:

$$\begin{aligned} \gamma'_{\mu,\mu} &= (I - A) + G_s \left\{ \exp \left[-2\mu_{\beta} (b_{\mu,\mu+1} - b_0^1) \right] \right\} \cos^2 \Omega_{\mu,\mu+1} \\ &\quad + \left\{ \exp \left[-2\mu_{\beta} (b_{\mu,\mu-1} - b_0^1) \right] \right\} \cos^2 \Omega_{\mu,\mu-1} \\ \gamma'_{\mu,\mu\pm 1} &= G' \exp(-\mu_{\gamma} b_{\mu,\mu\pm 1}) + e^2/(D + b_{\mu,\mu\pm 1}) \\ &\quad - G_s \left\{ \exp \left[-2\mu_{\beta} (b_{\mu,\mu\pm 1} - b_0^1) \right] \right\} \cos \Omega_{\mu,\mu\pm 1} \\ \gamma'_{\mu,\nu} &= G' \exp(-\mu_{\gamma} r_{\mu,\nu}) + e^2/(D + r_{\mu,\nu}) \quad \nu \neq \mu, \mu\pm 1 \end{aligned} \quad (37)$$

$G' = (I - A) - G_0$; $D = e^2/G_0$; A - powinowactwo elektronowe, I - potencjał jonizacji; G_0 , G_s , μ_{γ} - parametry.

Całkę rezonansową β w wyrażeniu (32) przybliża się następującym wzorem:

$$\beta_{\mu, \mu \pm 1} = \beta_0 \left\{ \exp \left[-\mu_{\beta} (b_{\mu, \mu \pm 1} - b_0^1) \right] \right\} \left[1 + k_{\beta} (b_{\mu, \mu \pm 1} - b_0^1) \right] \\ \times \left[(\cos \Omega_{\mu, \mu \pm 1}) (1 - \epsilon_{\Omega} P_{\mu, \mu \pm 1} \cos \Omega_{\mu, \mu \pm 1}) \right] / \left[1 - \epsilon_{\Omega} P_{\mu, \mu \pm 1} \right] \quad (38)$$

$\beta_0, k_{\beta}, \epsilon_{\Omega}$ - parametry. Obliczenia autorów metody CFF wykazały, że zastosowanie prostszej funkcji modelującej całkę β znacznie pogarsza jakość odtwarzania energii, energii wzbudzenia, geometrii i drgań cząsteczek.

Parametry funkcji π -elektronowych podane są w tab. 3.

Potencjał σ -elektronowy jest opisany wzorem:

$$v_{\sigma}^0(\underline{r}) = \sum_i D_{b_i} \left\{ \exp \left[-2 \alpha_i (b_i - b_{0i}) \right] - 2 \exp \left[-\alpha_i (b_i - b_{0i}) \right] \right\} \\ + \frac{1}{2} \sum_i K_a \left[(a_i - a_0)^2 + 2D_i \right] + \frac{1}{2} \sum_i K_{\tau} (\tau_i - \tau_0)^2 \\ + \frac{1}{2} \sum_i F (q_i - q_0)^2 + \frac{1}{2} \sum_i K_{\theta}^{(1)} \cos \theta_i \\ + \frac{1}{2} \sum_i K_{\theta}^{(2)} \cos 2 \theta_i + \frac{1}{2} \sum_i K_{\theta}^{(3)} \cos 3 \theta_i \\ + \frac{1}{2} \sum_i K_{\chi} (\chi_i - \chi_0)^2 + \sum_{i>j} \left[A \exp (-\mu r_{ij}) - B r_{ij}^{-6} \right] \\ + \sum_{k>1} (Q_k^{\sigma} Q_1^{\sigma}) e^2 / r_{k1} \quad (39)$$

b - długość wiązania między atomami z elektronami π ; a - długość wiązania między atomami, spośród których co najmniej jeden jest atomem σ ; τ - kąty płaskie między wiązaniami; θ - kąty torsyjne między wiązaniami; χ - wychylenie z płaszczyzny; q - odległość między atomami oddzielonymi dwoma wiązaniami; r - odległość między atomami oddzielonymi co najmniej jednym atomem.

Parametry funkcji (39) zamieszczone są w tab. 4.

Ładunek σ -elektronowy na atomie A wynosi:

$$Q_A^{\sigma} = \sum_B q_A^{(B)} \quad (40)$$

T a b e l a 2

Parametry potencjałów niewiązących w amidach i kwasach karboksylowych, zaproponowane przez L i f s o n a [30]

Potencjał Lennard-Jonesa 9-6-1					
atom ¹	A ² , kJ mol ⁻¹ Å ⁹	C ² , kJ mol ⁻¹ Å ⁶	r*, Å	ε, kJ mol ⁻¹	q ³
H _C	1863	63	3,54	0,010	0,11
C	162816	5148	3,62	0,77	
C _O	52319	1486	3,75	0,18	
O _C	191696	5902	3,65	0,83	-0,46
N(prim)	363720	8455	4,01	0,67	-0,82
N(sec)	363720	8455	4,01	0,67	-0,26
N _H	0	0	0,0	0,0	
H _O	0	0	0,0	0,0	0,41
O _H	191696	5902	3,65	0,83	-0,48
Potencjał Lennard-Jonesa 12-6-1					
atom ¹	A ² , kJ mol ⁻¹ Å ¹²	C ² , kJ mol ⁻¹ Å ⁶	r*, Å	ε, kJ mol ⁻¹	q ³
H _C	29926	138	2,75	0,16	0,10
C	7579941	2227	4,35	0,16	
C _O	12648581	5609	4,06	0,62	
O _C	1151013	2101	3,21	0,95	-0,38
N(prim)	9505271	5148	3,93	0,70	-0,83
N(sec)	9505271	5148	3,93	0,70	-0,28
H _N	0	0	0,0	0,0	
H _O	0	0	0,0	0,0	0,35
O _H	1151013	2101	3,21	0,95	-0,39

¹H_C - atom wodoru związany z atomem węgla, H_N - atom wodoru związany z atomem azotu, H_O - atom wodoru w grupie hydroksylowej, C_O - atom węgla w grupie karbonylowej, O_C - atom tlenu w grupie karbonylowej, O_H - atom tlenu w grupie hydroksylowej; N(prim) - pierwszorzędowy atom azotu, N(sec) - drugorzędowy atom azotu.

²W przypadku oddziaływania różnych typów atomów $A_{ij} = (A_{ii}A_{jj})^{1/2}$ i $C_{ij} = (C_{ii}C_{jj})^{1/2}$.

³Ładunki na atomach C, C_O i H_N obliczane są przy założeniu obojętności grup CH₃, CH₂, CH, CO w amidach, NH, NH₂ i COOH.

T a b e l a 3

Parametry funkcji π -elektronowych w metodzie CFF [9, 48]

Całki W					
atom	w^0 , eV	β' , eV	K^W		
N	-31,60	0,10	1,0		
N ^P	-17,39	0,20	0,8		
O	-18,88	0,20	0,8		
C ^P	-10,47	0,20	1,0		
Całki β					
atomy	β^0 , eV	$\mu_{\beta'}$ Å ⁻¹	$k_{\beta'}$ Å ⁻¹	ϵ_{Ω}	b_0^1 , Å
C ^P C ^P	-2,438	2,035	0,405	0,03	1,397
C ^P N	-2,400	1,954	0,1039	-0,20	1,397
C ^P N ^P	-2,465	1,728	0,8884	-0,20	1,397
C ^P O	-2,450	2,700	2,8000	0,0	1,230
N N ^P	-2,400	1,700	0,4054	-0,20	1,397
N ^P N ^P	-2,400	1,700	0,4054	-0,20	1,397
Całki γ					
atomy	$(\overline{I-A})$, eV	G_0 , eV	G_s , eV	μ_{γ} , Å ⁻¹	
C ^P C ^P	9,81	5,14	0,69	0,232	
C ^P N	12,70	11,00	0,3	0,45	
C ^P N ^P	12,70	11,68	0,6	0,07	
C ^P O	13,50	8,00	0,6	0,43	
N N	16,00	11,0	0,6	0,24	
O O	17,64	10,0	0,0	0,35	

$\overline{I-A}$ jest średnią $I-A$ odpowiednich atomów izolowanych. C^P - nienasycone atomy węgla, N - atomy azotu typu pirolowego (-NH), N^P - atomy azotu typu pirydynowego (-N-).

T a b e l a 4

Parametry potencjału σ -elektronowego w metodzie CFF [9, 49]

wiązanie	D, kJ/mol	α , Å ⁻¹	K_b , kJ/(mol Å ²)	b_0 , Å
C-C	360		461	1,490
C ^P -C ^P	368	1,756		1,466
C ^P -C	368		1047	1,450
C-H	435		1197	1,100
C'-H	435		1302	1,090
C ^P -H	432		1419	1,080
C ^P -N	272	2,10		1,340
C-N	368		368	1,450
C ^P -N ^P	272	2,00		1,255
N-H	389		1733	1,000
N-N ^P	167	2,90		1,309
N ^P -N ^P	147	2,67		1,360
C ^P -O	314	1,80		1,235
Parametry potencjału opisującego deformacje kątów ¹				
kąt płaski	$\frac{1}{2} K_\tau$, kJ/(mol rad ²)	τ_0 , rad	$\frac{1}{2} F$, kJ/(mol Å ²)	q_0 , Å
C-C-C	65	1,911	230	2,50
C ^P -C ^P -C ^P	221	1,911	134	2,56
C-C-H	106	1,911	180	2,20
C-C'-H	77	1,911	216	2,20
C ^P -C ^P -H	100	1,911	123	2,18
H-C-H	165	1,911	7,1	1,8
H-C ^P -H	123	1,911	12,6	1,9
C ^P -C ^P -N	244	2,094	136	2,56
C ^P -N-C ^P	244	2,094	136	2,56
C ^P -N-H	100	2,094	123	2,18
N-C ^P -H	100	2,094	123	2,18
N ^P -C ^P -H	100	2,094	123	2,18
N ^P -C ^P -C ^P	221	2,094	123	2,56
C ^P -N ^P -C ^P	221	2,094	123	2,56
N-C ^P -N ^P	221	2,094	136	2,74
N ^P -C ^P -N ^P	221	2,094	136	2,74
C ^P -N ^P -N ^P	221	2,094	136	2,56

Parametry potencjału torsyjnego				
kąt torsyjny	$K^{(1)}$ kJ/mol	$K^{(2)}$ kJ/mol	$K^{(3)}$ kJ/mol	$K_{\tau\tau'}$ kJ/(mol rad ²)
C-C-C-C			4,86	-9,6
X-C ^P -C ^P -X	9,6	2,8		-25
C ^P -C ^P -C-X			3,8	
H-C-C-H				-40
X-C ^P -N-X		32,6		
X-C ^P -N ^P -X	24,0			
X-N-N ^P -X		27,2		
X-N ^P -N ^P -X	24,0			
Parametry potencjału opisującego wychylenie atomów z płaszczyzny cząsteczki				
atom	K_{χ} , kJ/(mol rad ²)			
C ^P	43.			
N	12.6			
Parametry potencjału niewiążącego				
atomy ²	A, kJ/mol	B, kJ/mol Å ⁶		μ , Å ⁻¹
C...C	386870	3127		3,60
C...H	47284	502		3,68
H...H	6873	80		3,76
N...H	174029	490		4,25
H...O	53516	331		4,19
C...N	4980481	3005		4,31
C...O	1656998	2398		4,28
N...O	1671722	2352		4,28

¹C - nasycony atom węgla, C' - atom węgla w grupie metylowej,
C^P - nienasycony atom węgla, N - atom azotu typu pirolowego
(-NH-), N^P - atom azotu typu pirymidynowego.

²Parametry potencjału niewiążącego dla N i N^P są identyczne.

B - atomy związane z atomem A; $q_A^{(B)}$ - ładunek na atomie A wynikający z wiązania kowalencyjnego między atomami A i B.

$$q_A^{(B)} = D_A^{(B)} \left[1 + \left(D_A^{(B)} \right)^2 \right]^{-1/2}, \quad (41)$$

gdzie:

$$D_A^{(B)} = (\delta_B - \delta_A)/2 \in_{AB}, \quad (42)$$

$$\delta_A = \delta_A^0 + \sum_B \delta_B \bar{\gamma}_{AB}. \quad (43)$$

Parametry δ_A^0 , $\bar{\gamma}_{AB}$ i $\in_{AB}$ są podane w tab. 5.

Badania małych cząsteczek: węglowodorów nasyconych i nienasyconych, amidów, kwasów karboksylowych i związków heterocyklicznych są wstępem do prac nad cząsteczkami biologicznie ważnymi: peptydami, kwasami nukleinowymi, zawierającymi takie same grupy atomów jak wymienione prostsze związki chemiczne. Przykłady badania białek metodą CFF można znaleźć w pracach *Levit* i współprac. [54-56] nad lizozymem i mioglobina. Natomiast wstępem do obliczeń właściwości nukleozydów była próba analizy pseudorotacji modelu rybozy i dezoksyrybozy [57], a także obliczenia energii wzbudzenia, momentu dipolowego oraz analiza drgań normalnych pierścieni aromatycznych, m.in. pirymidyny [9].

5.2. METODA POLA SIŁ R A S M U S S E N A

Metoda pola sił opracowana przez *Rasmussen* [2] jest metodą typu CFF z systematyczną optymalizacją parametrów funkcji potencjalnych.

Energia oddziaływań międzyatomowych jest przedstawiona jako suma funkcji harmonicznym opisujących deformację wiązań i kątów płaskich w cząsteczce, członu torsyjnego w postaci potencjału Pitzera (16a) oraz potencjału niewiążącego. W pierwszych pracach [4, 5, 58, 59] oddziaływania niewiążące modelował potencjał Buckingham; później wybrano potencjał Lennard-Jonesa (12-6) i potencjał kulombowski ze względu na lepszą zgodność wyników uzyskiwanych przy ich stosowaniu z danymi doświadczalnymi [6, 60]. Potencjał torsyjny odgrywa minimalną rolę w polu siłowym *Rasmussen*; oddziaływania atomów oddzielonych co najmniej trzema wiązaniami chemicznymi opisuje potencjał niewiążący.

T a b e l a 5

Parametry ładunków σ w metodzie CFF [9]

	C^1	C^P	H	N	N^P	O
δ_A^O	0,07	0,12	0,00	0,40	0,30	0,40
$\bar{r}_{AB}$						
B						
A	C	C^P	H	N	N^P	O
C	0,1	0,1	0,4	0,1	0,1	0,1
C^P	0,1	0,1	0,4	0,1	0,1	0,1
H	0,3	0,3	0,1	0,3	0,3	0,3
N	0,1	0,1	0,4	0,1	0,1	0,1
N^P	0,1	0,1	0,4	0,1	0,1	0,1
O	0,1	0,1	0,4	0,1	0,1	0,1
ϵ_{AB}						
B						
A	C	C^P	H	N	N^P	
C	1,0					
C^P	0,320					
H	1,000	1,00				
N	1,000	0,750	0,690			
N^P	1,000	0,700	0,450	0,500		
O	0,950	1,050	0,450	0,950	0,950	

¹Oznaczenia atomów jak w tab. 3.

T a b e l a 6

Parametry funkcji potencjalnych w polu sił Rasmussena
[6]

Deformacja wiązań ¹		
wiązanie	K_b , kJ mol ⁻¹ Å ⁻²	b_0 , Å
O-C	3012	1,410
C-C	2134	1,509
O-H	4477	0,955
C-H	2803	1,093
Deformacja kątów płaskich ²		
kąt	K_τ , kJ mol ⁻¹ rad ⁻²	τ_0 , ³ rad
O-C-O	251	1,80 1,80
O-C-C	418	
O-C-H	418	
C-O-C	293	
C-O-H	335	
C-C-C	209	
C-C-H	297	
H-C-H	314	
Deformacja kątów torsyjnych ⁴		
kąt	K_θ , kJ mol ⁻¹	
X-O-C-Y ⁵	0,004	
X-C-C-Y	0,004	
Oddziaływania niewiążące ⁶		
typ oddziaływania	ϵ_{ij} , kJ mol ⁻¹	r_{ij}^* , Å
O...O	1,255	3,00
O...C	1,255	3,05
C...C	0,418	3,50
O...H	0,418	2,95
C...H	0,418	3,15
H...H	1,255	2,75
Oddziaływania elektrostatyczne ⁷		
atom	q_i ⁸	
O	-0,400	
C	-0,050	
H	0,125	

¹Deformacje wiązań opisane są wzorem (9).²Deformacje kątów płaskich opisane są wzorem (14).

cd. tab. 6

³ $\tau_0 = \arccos(-1/3)$ (kąt teraedryczny), gdy nie zaznaczono inaczej.

⁴Zmiany energii torsyjnej opisane są wzorem (16a).

⁵X i Y oznaczają atomy tlenu, węgla lub wodoru.

⁶Oddziaływania niewiążące opisane są wzorem (21).

⁷Energia oddziaływania elektrostatycznego atomów i i j wynosi $Fq_i q_j / Dr_{ij} \cdot F = 1389.47$, $D = 3$.

⁸Podane wartości q_i są wartościami początkowymi. Program wykonuje następujące czynności: każdemu atomowi przypisuje zadaną wartość q_i , atomom wodoru podstawionym do atomów tlenu przypisuje ładunek $-q(0)$, dzieli różnicę ładunku cząsteczki (zero w przypadku cząsteczki obojętnej) i sumy ładunków przypisanych atomom przez liczbę atomów i każdemu z nich modyfikuje ładunek o obliczoną wartość.

Parametry energetyczne pola siłowego R a s m u s s e n a zostały dobrane na podstawie danych eksperymentalnych uzyskanych dla alkoholi i eterów. Ich wartości podane są w tab. 6.

Pole siłowe R a s m u s s e n a zastosowano do analizy konformacyjnej węglowodanów, wybranych jako cząsteczki próbne dlatego, że występujące w nich atomy można podzielić na kilka tylko grup, co ogranicza liczbę potrzebnych parametrów funkcji potencjalnych. Zbadano powierzchnię energii potencjalnej α i β -glukopiranozy [58, 59], konformacje i właściwości termodynamiczne maltozy [4], celobiozy [5] i gencjobiozy [6].

Wykonano obliczenia dla pierścienia pięciocząłonowego (tetrahydrofuranu) [61], a także dla modelu szkieletu fosfocukrowego oligonukleotydów: dwóch pierścieni rybozy połączonych wiązaniem fosfodwuestrowym [62].

Metodą pola sił R a s m u s s e n a badano również kompleksy jonów metali przejściowych [63].

5.3. METODA ECEPP S C H E R A G I

Ogromna część prac nad polami siłowymi poświęcona jest badaniom konformacyjnych białek. Ważnym ich przykładem są prace S c h e r a g i i współprac., którzy, badając początkowo układy modelowe zbudowane z kilku jednostek peptydowych [64-68], opracowali metodę analizy konformacji oligo- i polipeptydów [69-71]. Dane geometryczne o 20 podstawowych aminokwasach występujących w przyrodzie zaczerpnęli oni z badań krystalograficznych [71, 85].

Metoda ECEPP (Empirical Conformational Energy Program for Peptides) została zastosowana w badaniach konformacyjnych pojedynczych aminokwasów oraz dwu-, trój-, cztero- i dłuższych oligopeptydów. Znalezione m.in. najbardziej korzystne energetycznie konformacje izolowanych aminokwasów występujących w przyrodzie [72-74, 86], zbadano przyczynę preferencji konformacji trans nad konformacją cis jednostki peptydowej w dwupeptydach [87] oraz względny wpływ oddziaływań międzyatomowych w obrębie poszczególnych reszt aminokwasowych i oddziaływań atomów należących do różnych reszt na konformację dwupeptydów i ich zdolność do tworzenia skrętów β [88, 89]. Porównano właściwości konformacyjne cztero-peptydów o identycznym składzie aminokwasowym, lecz o różnych sekwencjach [90]. Obliczono stabilne konformacje kilku małych białek i hormonów [75, 91].

Prace Scheraga i współprac. obejmują ponadto badania konformacyjne peptydów cyklicznych [67, 92], kłębków statystycznych, różnego typu prawo- i lewoskrętnych struktur helikalnych polipeptydów [76, 93], obliczenia parametrów termodynamicznych charakteryzujących przejścia helisa-kłębek [90].

Wśród zastosowań metody ECEPP należy jeszcze wymienić odtwarzanie struktur krystalograficznych białek [94], przewidywanie nieznanej struktury białek homologicznych do białek zbadanych krystalograficznie [95], badanie kompleksów enzym-substrat [96] i próby modelowania zwijania białek do struktury natywnej [90, 97].

W metodzie ECEPP całkowita energia badanego układu jest sumą energii kulombowskiej, energii odpychania walencyjnego, energii dyspersyjnej, energii oddziaływań wodorowych i energii torsyjnej:

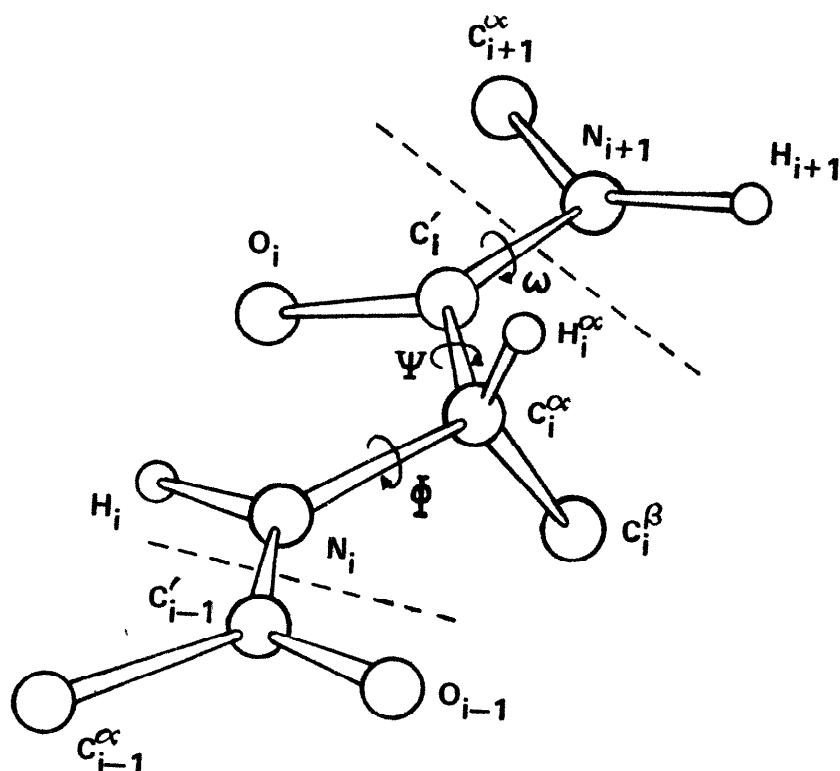
$$V = V_C + V_{nb} + V_{HB} + V_{tor}. \quad (44)$$

Długości wiązań i kąty płaskie między wiązaniami są ustalone i charakterystyczne dla każdego aminokwasu. Ich wartości podane są w Uzupełnieniu I w pracy Momany'ego [71].

Potencjał torsyjny

Wkłady do energii torsyjnej podzielone są na wkłady pochodzące od barier rotacji wokół wiązań szkieletu łańcucha polipeptydowego i wkłady wynikające z istnienia barier rotacji wokół wiązań w resztach aminokwasowych.

W łańcuchu polipeptydowym teoretycznie możliwe są obroty wokół trzech typów wiązań: $C'-N$, $N-C^\alpha$ i $C^\alpha-C'$, opisane odpowiednio kątami torsyjnymi ω , ϕ i ψ (rys. 6).



Rys. 6. Fragment łańcucha polipeptydowego obejmujący dwie jednostki peptydowe. Podane są oznaczenia kątów torsyjnych

Jednostka peptydowa jest płaska; przyjmuje ona konformację trans albo (tylko w przypadku proliny) konformację cis. Dwukrotna bariera torsyjna wokół wiązania peptydowego C'-N jest więc przedstawiona jako funkcja okresowa, której minima znajdują się przy $\omega = 0^\circ$ i $\omega = 180^\circ$, i której amplituda jest duża, by zasymulować zdolność układu do wykonywania jedynie niewielkich oscylacji wokół obserwowanych minimów energetycznych:

$$V(\omega) = V_\omega/2 (1 - \cos 2\omega), \quad (45)$$

gdzie $V_\omega = 84 \text{ kJ/mol}$.

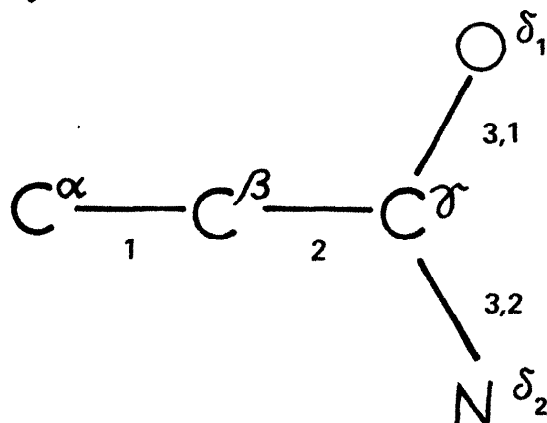
Wobec braku danych doświadczalnych i dobrych wyników teoretycznych oddziaływania wicynalne wokół wiązań N-C $^\alpha$ i C $^\alpha$ -C' odtwarzane są wyłącznie za pomocą potencjału niewiążącego i kulombowskiego.

Obroty wokół wiązań w łańcuchach bocznych polipeptydu modeluje potencjał:

$$V(\chi^1) = V_0 (\chi^1)/2 [1 + \cos n \chi^1] \quad (46)$$

$V_0(\chi^1)$ - wysokość bariery potencjału, n - krotność bariery potencjału.

Sposób numerowania kątów χ wyjaśniony jest na rys. 7. Wartości parametrów V_0 i n dla obrotów wokół wszystkich wiązań nasyconych C-C, wiązań C-O (O - atom tlenu w grupie hydroksylowej) i C-N (N - atom azotu w grupie aminowej) podane są w tab. 7. Potencjał V_{C-O} stosowany jest do opisu rotacji wokół wiązania $C^\beta-O$ w serynie (χ^2) i treoninie ($\chi^{2,1}$). Potencjału V_{C-N} używa się do modelowania bariery obrotu wokół wiązania $C^\epsilon-N^\zeta$ w lizynie (χ^5) i wiązania $C^\delta-N^\epsilon$ w ornitynie (χ^4).



Rys. 7. Oznaczenie wiązań i kątów torsyjnych w łańcuchach bocznych polipeptydów

Atomy oznaczane są przy pomocy liter alfabetu greckiego, począwszy od atomu węgla C^α ; wiązania numeruje się cyframi arabskimi wzdłuż łańcucha; kąty torsyjne oznacza się χ^i , gdzie i wskazuje numer wiązania, wokół którego zachodzi rotacja

Do opisu oddziaływań torsyjnych w kilku aminokwasach stosuje się dodatkowe człony specjalne.

W metioninie obroty wokół wiązań $C^\gamma-S^\delta$ (χ^3) i $S^\delta-C^\epsilon$ (χ^4) opisuje potencjał torsyjny:

$$v(\chi^{3,4}) = v_0(\chi^{3,4})/2 [1 + \cos 3\chi^{3,4}], \quad (47)$$

gdzie $v_0(\chi^{3,4}) = 8,4$ kJ/mol.

W cysteinie rotacja wokół wiązania $C^\beta-S$ (χ^2) modelowana jest funkcją:

$$v(\chi^2) = v_0(\chi^2)/2 [1 + \cos 3\chi^2], \quad (48)$$

gdzie $v_0(\chi^2) = 6,3$ kJ/mol. Rotację wokół mostków dwusiarczkowych utworzonych między dwiema cząsteczkami cysteiny modeluje potencjał:

$$v_{S-S}(\chi^{S_i-S_j}) = v_{S-S}/2 [1 + \cos 3\chi^{S_i-S_j}] \quad (49)$$

T a b e l a 7

Parametry potencjału torsyjnego w metodzie ECEPP [71]

Rotacja wokół wiązań w szkielecie polipeptydowym					
wiązanie	kąt torsyjny	V_0 , kJ/mol	n	δ	
C'-N	ω	84	2	-1	
N-C $^\alpha$	ϕ	0			
C $^\alpha$ -C'	ψ	0			
Rotacja wokół wiązań w łańcuchach bocznych					
reszta aminokwasowa	wiązanie	kąt torsyjny	V_0 , kJ/mol	n	δ
Met	C-C		11,3	3	+1
	C-O		2,5	3	+1
	C-N		7,5	3	+1
	C $^\delta$ -S $^\delta$, S $^\delta$ -C $^\epsilon$	χ^3 , χ^4	8,4	3	+1
Cys	C $^\beta$ -S	χ^2	6,3	3	+1
Arg	S-S	χ^{S-S}	29	3	+1
	N $^\epsilon$ -C $^\zeta$	χ^5	75	2	-1
	C $^\zeta$ -N $^{\tau_1}$, C $^\zeta$ -N $^{\tau_2}$	$\chi^{6,1}$, $\chi^{6,2}$	84	2	-1
	C $^\delta$ -O $^{\delta_2}$	$\chi^{3,2}$	33	2	-1
Glu	C $^\delta$ -O $^{\epsilon_2}$	$\chi^{4,2}$	33	2	-1
Asn	C $^\delta$ -N $^\delta$	χ^2	63	2	-1
Gln	C $^\delta$ -N $^\epsilon$	χ^3	63	2	-1
Tyr	C $^\zeta$ -O $^\eta$	χ^6	15	2	-1

$V_{S-S} = 29$ kJ/mol. Algorytm budowania mostków dwusiarczkowych w cystynie podany jest w pracy M o m a n y' e g o [71].

Bariera rotacji wokół wiązania C $^\delta$ -N $^\epsilon$ w argininie jest bardzo mała i przyjmuje się $V(\chi^4) = 0$. Natomiast wprowadza się człon opisujący obroty w grupie guanidylowej:

$$V(\chi^5) = V_0(\chi^5)/2 [1 - \cos 2 \chi^5] \quad (50)$$

$$V_0(\chi^5) = 75 \text{ kJ/mol.}$$

$$V(\chi^{6,1} \text{ albo } \chi^{6,2}) = V_0(\chi^{6,1})/2 [1 - \cos 2 \chi^{6,1} \text{ albo } \chi^{6,2}] \quad (51)$$

$$V_0(\chi^{6,1}) = 84 \text{ kJ/mol.}$$

W kwasach: asparaginowym i glutaminowym przyjmuje się, że rotacja wokół wiązań odpowiednio $C^\beta-C^\gamma$ (χ^2) i $C^\gamma-C^\delta$ (χ^3) jest swobodna i odpowiednie człony torsyjne są równe zeru. Natomiast wprowadza się nowy człon opisujący obrót wokół wiązania $CC-OH$ w grupie karboksylowej:

$$V(\chi^3, 2) = V_0/2 [1 - \cos 2 \chi^3, 2] \quad (52)$$

dla kwasu asparaginowego;

$$V(\chi^4, 2) = V_0/2 [1 - \cos 2 \chi^4, 2] \quad (53)$$

dla kwasu glutaminowego. $V_0 = 33$ kJ/mol.

W asparaginie i glutaminie warunek planarności grupy amidowej prowadzi do przedstawienia obrotu wokół wiązania odpowiednio $C^\gamma-N^\delta$ (χ^2) i $C^\delta-N^\epsilon$ (χ^3) w postaci funkcji:

$$V(\chi^2, \chi^3) = V_0/2 [1 - \cos 2 \chi^2 \text{ albo } \chi^3] \quad (54)$$

$V_0 = 63$ kJ/mol.

W aminokwasach zawierających grupy pierścieniowe (histydyna, fenyloalanina, tyrozyna i tryptofan) nie uwzględnia się obrotu wokół wiązania $C^\beta-C^\gamma$. Wprowadza się dodatkowy człon opisujący obrót grupy hydroksylowej pierścienia fenylowego w tyrozynie:

$$V(\chi^6) = V_0(\chi^6)/2 [1 - \cos 2 \chi^6] \quad (55)$$

$V_0(\chi^6) = 15$ kJ/mol.

Nie wprowadza się żadnego specjalnego członu opisującego zmianę konformacji proliny i hydroksyproliny. Stosuje się natomiast różne wartości długości wiązań, kątów płaskich i torsyjnych dla formy cis i trans proliny [71, 85].

Potencjał kulombowski

Do oddziaływań kulombowskich zalicza się wzajemne oddziaływania elektrostatyczne atomów oddzielonych co najmniej trzema wiązaniami. Energia oddziaływania ładunków cząstkowych q_i i q_j , oddległych o r_{ij} , liczona jest jako:

$$V_C(r_{ij}) = q_i q_j / D r_{ij} \quad (56)$$

W metodzie ECEPP stała dielektryczna D ma wartość 2. Ładunki cząstkowe wszystkich atomów występujących w aminokwasach zostały obliczone półempiryczną metodą CNDO/2 (ON) i są podane w tab. 8 i 9.

T a b e l a 8

Ładunki cząstkowe na atomach szkieletu polipeptydowego w metodzie ECEPP [71] (w jednostkach ładunku elementarnego)

Atom ¹	Gly	Pro	Asp ⁼	Pozostałe reszty aminokwasowe
N ₁₃	-0,344	-0,285	-0,356	-0,356
H ₂ (N)	0,176		0,176	0,176
C ₉ ^α	-0,008	0,050	-0,060	0,064
C ₇ '	0,450	0,455	0,450	0,450
O ₁₇	-0,384	-0,385	-0,384	-0,384
H ₁ ^α	0,055	0,040	0,024	0,020

¹Oznaczenia atomów jak w tab. 10.

Potencjał niewiążący

Oddziaływania niewiążące obejmują oddziaływania między wszystkimi atomami oddzielnymi co najmniej trzema wiązaniami i są opisane potencjałem Lennard-Jonesa:

$$V_{nb}(r_{ij}) = F A^{kl}/r_{ij}^{12} - C^{kl}/r_{ij}^6. \quad (57)$$

Stałe C^{kl} w członie dyspersyjnym oblicza się, korzystając z wyrażenia Slatera-Kirkwooda (18b). Polaryzowalność i efektywne liczby elektronów N poszczególnych typów atomów podane są w tab. 10. Stałe C^{kk} zamieszczone są w tab. 11.

F jest czynnikiem mnożącym, którego wartość zależy od liczby wiązań oddzielających rozpatrywane dwa atomy. $F = 0,5$ w przypadku oddziaływania atomów oddzielonych trzema wiązaniami; $F = 1,0$ we wszystkich innych sytuacjach. Stałe A podane w tab. 11 zostały obliczone na podstawie badań właściwości kryształów węglowodorów, kwasów karboksylowych, amin i amidów [69]. Parametry A^{kk} zamieszczone w tab. 11 związane są z głębokością studni potencjału ϵ^{kk} w minimum r_{min}^{kk} zależnością:

$$A^{kk} = -\epsilon^{kk}(r_{min}^{kk})^{12}. \quad (58)$$

W przypadku oddziaływania różnych typów atomów przyjmuje się:

$$r_{min}^{kl} = \frac{1}{2} (r_{min}^{kk} + r_{min}^{ll}). \quad (59)$$

Table 9

Ładunki cząstkowe na atomach łańcuchów bocznych w polipeptydach w metodzie ECEPP [71]
w jednostkach ładunku elementarnego

Aminokwas									
Ala	C ^β	-0,090;	H ^β	0,040	C ^{α1,2}	-0,072;	H ^α	0,025	
Val	C ^β	0,008;	H ^β	0,016;	C ^α	-0,011;	H ^α	0,025;	C ^{δ1,2}
Leu	C ^β	-0,030;	H ^β	0,022;	C ^{α1}	-0,020;	H ^{α1}	0,015;	C ^{α2}
Ile	C ^β	-0,005;	H ^β	0,025;					
	C ^{δ1}	-0,075;	H ^δ	0,025					
Met	C ^β	-0,010;	H ^β	0,030;	C ^α	-0,120;	H ^α	0,045;	S ^δ
CysSH	C ^β	-0,105;	H ^β	0,055;	S ^α	0,015;	H ^α	0,010	
Cys	C ^β	-0,090;	H ^β	0,055;	S ^α	0,010			
Thr	C ^β	0,160;	H ^β	0,015;	O ^{α1}	-0,310;	H ^{α1}	0,170;	C ^{α2}
Ser	C ^β	0,130;	H ^β	0,020;	O ^α	-0,310;	H ^α	0,170	
Lys	C ^β	-0,030;	H ^β	0,015;	C ^α	-0,025;	H ^α	0,020;	C ^δ
	H ^ε	-0,005;	N ^ε	-0,395;	H ^ε	0,150			
Lys ⁺	C ^β	-0,030;	H ^β	0,015;	C ^α	-0,025;	H ^α	0,020;	C ^δ
	H ^ε	0,120;	N ^ε	-0,320;	H ^ε	0,320			
Arg	C ^β	-0,030;	H ^β	0,015;	C ^α	-0,030;	H ^α	0,030;	C ^δ
	H ^ε	0,170;	C ^ε	0,430;	N ^{α1}	-0,420;	H ^{α1}	0,090;	N ^{α2}
Arg ⁺	C ^β	-0,030;	H ^β	0,015;	C ^α	-0,030;	H ^α	0,030;	C ^δ
	H ^ε	0,230;	C ^ε	0,580;	N ^{α1}	-0,390;	H ^{α1}	0,280;	N ^{α2}
Asp	C ^β	-0,100;	H ^β	0,060;	C ^α	0,500;	O ^{α1}	-0,360;	O ^{α2}
Asp ⁻	C ^β	-0,170;	H ^β	-0,020;	C ^α	0,500;	O ^{α1}	-0,570;	O ^{α2}
Glu	C ^β	-0,030;	H ^β	0,030;	C ^α	-0,110;	H ^α	0,055;	C ^δ
	H ^{ε2}	0,210							

T a b e l a 10

Polaryzowalności i efektywne liczby elektronów walencyjnych w metodzie ECEPP [69, 85]

Typ atomu	Oznaczenie	α, A^3	Neff
H ₁	alifatyczny atom wodoru	0,42	0,85
H ₂	atom wodoru w pierwszo- lub drugorzędowej grupie aminowej lub amidowej	0,42	0,85
H ₃ , H ₅	atom wodoru aromatyczny lub sulfhydrylowy	0,42	0,85
H ₄	atom wodoru w grupie hydroksylowej lub karboksylowej	0,42	0,85
C ₆ , C ₉	alifatyczny atom węgla	0,93	5,20
C ₇ , C ₁₁	atom węgla w grupie karbonylowej i karboksylowej oraz w wiązaniu peptydowym	1,51	5,20
C ₈ , C ₁₀	aromatyczny atom węgla oraz atom oznaczony C* w grupach C - C* i C - 	1,15	5,20
N ₁₃ , N ₁₄ , N ₁₅	atom azotu aminowy lub amidowy	0,93	6,10
O ₁₇	atom tlenu w grupie karbonylowej lub karboksylowej (C = O)	0,84	7,00
O ₁₈ , O ₁₉	atom tlenu w grupie hydroksylowej lub karboksylowej (C-O-H) oraz w wiązaniu estrowym (C-O-C)	0,59	7,00
S ₂₀ , S ₂₁	atom siarki	2,20	14,80

T a b e l a 11

Parametry potencjału niewiążącego w metodzie ECEPP [69, 85]

Atomy oddziałujące ^a	C ^{kk} , kJ mol ⁻¹ Å ⁶	A ^{kk} , kJ mol ⁻¹ Å ¹²	-ε ^{kk} , kJ mol ⁻¹	r _{min} ^{kk} , Å
H ₁ ...H ₁	190	58953	0,155	2,92
H ₂ ...H ₂	190	35229	0,255	2,68
H ₃ ...H ₃	190	60166	0,151	2,93
H ₄ ...H ₄	190	48869	0,184	2,83
C ₆ ...C ₆	1550	3791122	0,159	4,12
C ₇ ...C ₇	3207	4389016	0,586	3,74
C ₈ ...C ₈	2132	2734662	0,414	3,70
N...N	1679	1569837	0,448	3,51
O ₁₇ ...O ₁₇	1544	712117	0,837	3,12
O ₁₈ ...O ₁₈	909	525510	0,393	3,24
S...S	9516	24304856	0,933	4,15

^aOznaczenia atomów jak w tab. 10.

T a b e l a 12

Parametry potencjału oddziaływań wodorowych w metodzie ECEPP [69, 85]

Donor i akceptor	$A'_{H...X}, \text{ kJ mol}^{-1} \text{ \AA}^{-12}$	$B_{H...X}, \text{ kJ mol}^{-1} \text{ \AA}^{-10}$	$r_{\text{min}}^{\text{HB}}, \text{ \AA}$	$-v_{\text{min}}^{\text{HB}}, \text{ kJ mol}^{-1}$
$\text{H}_2...N_{14}$	137641	34493	2,19	2,30
$N_4...N_{14}$	137641	34493	2,19	2,30
$\text{H}_2...O_{17}$	50375	16795	1,90	4,64
$\text{H}_4...O_{17}$	55831	24196	1,66	24,77
$\text{H}_2...O_{18}$	24644	10979	1,64	12,93
$\text{H}_4...O_{18}$	46944	19288	1,71	15,10

a Oznaczenia atomów jak w tab. 10.

Energię ϵ^{kl} oblicza się zgodnie z wzorem:

$$-\epsilon^{kl} = c^{kl}/2 (r_{\min}^{kl})^6. \quad (60)$$

Stąd

$$A^{kl} = -\epsilon^{kl} (r_{\min}^{kl})^{12}. \quad (61)$$

Potencjał wodorowy

W metodzie ECEPP został wprowadzony specjalny człon opisujący oddziaływania wodorowe między atomami mogącymi tworzyć wiązania wodorowe (tj. H(N), H(O) oraz O i w pewnych przypadkach N):

$$V_{HB}(r_{H...X}) = A'_{H...X}/r_{H...X}^{12} - B_{H...X}/r_{H...X}^{10}. \quad (62)$$

Parametry $A'_{H...X}$ i $B_{H...X}$ podane są w tab. 12.

Wiązania wodorowe występujące w badanej cząsteczce opisywane są wyłącznie za pomocą potencjału (62); nie uwzględnia się już oddziaływania akceptora z atomem wodoru w energii oddziaływań niewiążących (57).

5.4. METODA POLA SIŁ K A R P L U S A

Kolejnym przykładem poszukiwań pól siłowych odtwarzających poprawnie oddziaływania między atomami w oligo- i polipeptydach są prace K a r p l u s a [77-81]. Pole potencjalne zaproponowane przez L i f s o n a i W a r s h e l a do modelowania oddziaływań w białkach [49] zostało wykorzystane przez G e l l i n a i K a r p l u s a do badania konformacji acetylocholino i β -metyloacetylocholino [77]; nowe parametry dopasowano do wyników doświadczalnych dla małych estrów i amin.

Następnie badano oddziaływania stabilizujące boczne łańcuchy aminokwasowe w białkach w położeniu równowagi i porównano je z oddziaływaniami w aminokwasach niezwiązanych [78]. Jako białko modelowe wybrano inhibitor trypsyny trzustki wołu, układ wystarczająco duży, by był przykładem rzeczywistego polipeptydu, a na tyle mały, by można było przeprowadzać dla niego obliczenia. W kolejnej pracy [79] oceniono wpływ oddziaływań między atomami reszt aminokwasowych R i atomami fragmentu dwupeptydowego ($-\text{CH}_2-\text{CONH}-\text{CHR}-\text{CONH}-\text{CH}_2-$) szkieletu białka, oddziaływań atomów reszt i atomów białka odległych od siebie o wybraną wielkość, a tak-

że oddziaływań atomów reszt aminokwasowych i cząsteczek rozpuszczalnika.

Kolejna praca K a r p l u s a [80] opisuje wyniki badań konformacji i fluktuacji wokół konformacji równowagowych α -helisy, modelowanej przez cząsteczki deka- i heksadekaglicyny.

Energia potencjalna w pracach [78, 79] jest sumą energii oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych w izolowanym białku i energii oddziaływań białka z otoczeniem (rozpuszczalnikiem i innymi cząsteczkami polipeptydu w kryształach). Człony energii oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych odpowiadają energii deformacji wiązań, kątów płaskich i torsyjnych między wiązaniami, energii oddziaływań van der Waalsa, energii oddziaływań elektrostatycznych i wodorowych. Oddziaływania białka z otoczeniem przedstawione są jako oddziaływania van der Waalsa, elektrostatyczne i wodorowe.

Dla uproszczenia rachunków pomija się atomy wodoru, wprowadzając atomy „rozszerzone” modelujące grupy $-\text{CH}$, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}_3^+$ i OH i skalując parametry funkcji potencjalnych tak, by poprawnie odtwarzać oddziaływania wypadkowe całych grup.

Energia potencjalna układu jest równa:

$$\begin{aligned}
 V = & \frac{1}{2} \sum_b K_b (b - b_0)^2 + \frac{1}{2} \sum_\tau K_\tau (\tau - \tau_0)^2 \\
 & + \frac{1}{2} \sum_\theta K_\theta [1 + \cos(n\theta - \delta)] \\
 & + \sum_{\substack{\text{intra nb} \\ r < 8\text{\AA}}} (A r^{-12} - C r^{-6} + q_1 q_2 / D r) + \sum_{\text{HB}} (A' r^{-12} - C' r^{-10}) \\
 & + \sum_{\substack{\text{inter nb} \\ r < 8\text{\AA}}} (A r^{-12} - C r^{-6} + q_1 q_2 / D r) + \sum_{\text{inter HB}} (A' r^{-12} - C' r^{-10}). \quad (63)
 \end{aligned}$$

Parametry funkcji potencjalnych w wyrażeniu (63) podane są w tab. 13-17.

U z u p e ł n i e n i e A. Oddziaływania niewiążące między atomami w cząsteczce

Energia wzajemnego oddziaływania dwóch nie związanych ze sobą atomów jest sumą członu opisującego odpychanie (V^r) i członu opisującego wzajemne przyciąganie (V^a) atomów:

$$V_{nb} = V^r(r) + V^a(r) \quad (\text{A.1})$$

r jest odległością między atomami.

T a b e l a 13

Parametry potencjału opisującego deformacje
wiązań w metodzie K a r p l u s a [79]

Wiązanie ¹	$\frac{1}{2} K_b$, kJ/(mol Å ²)	b_0 , Å
CH-OH	1675	1,420
CH-NH	1884	1,461
CH-N(3)	1884	1,469
CH-CH	1675	1,531
C(2)-OH	1675	1,420
C(2)-NH	1884	1,458
C(2)-N(3)	1884	1,479
C(2)-CH	1675	1,523
C(2)-C(2)	1675	1,518
C(3)-CH	1675	1,518
C(3)-C(2)	1675	1,541
C-O	2512	1,234
C-OH	1884	1,378
C-OM	1884	1,222
C-NH	2093	1,317
C-N(2)	1884	1,333
C-CH	1675	1,517
C-C(2)	1675	1,517
CR-C	2093	1,352
CR-CR	2093	1,388
S-C(2)	1884	1,814
S-C(3)	1884	1,769
S-S	2093	2,015

¹O oznacza atom tlenu w grupie karbonylowej; OH - grupę hydroksylową (Ser, Thr, Tyr); OM - atom tlenu w grupie karboksylowej (Asp, Glu, koniec karboksylowy); NH - peptydowy atom azotu -N- oraz grupy -NH i -NH-; N(2) - grupy -NH₂ (Asn, Gln, Arg); N(3) - grupy -NH₃⁺ (Lys, koniec aminowy); CH - alifatyczną grupę CH; C(2) - alifatyczną grupę -CH₂-; C(3) - grupę metylową -CH₃; C - atom węgla aromatyczny albo karbonylowy; CR - aromatyczną grupę -CH-; S - atom siarki (Cys, Met).

T a b e l a 14

Parametry potencjału opisującego deformacje kątów
płaskich w metodzie Karplusa [79]

Kąt płaski	$\frac{1}{2} K_\tau$, kJ/(mol rad ²)	τ_0 , °
1	2	3
OM-C-OM	209	129,0
NH-C-O	251	124,5
N(2)-C-O	251	120,6
N(2)-C-NH	251	117,0

1	2	3
N(2)-C-N(2)	251	120,3
CH-C-O	209	122,3
CH-CH-OH	209	101,5
CH-C(2)-OH	209	109,3
CH-C-OM	167	118,0
CH-CH-NH	209	107,1
CH-C-NH	147	117,5
CH-C(2)-CH	126	113,2
C(2)-C-O	209	123,5
C(2)-C-OM	167	115,9
C(2)-CH-NH	126	109,0
C(2)-C(2)-NH	209	109,6
C(2)-C-NH	147	115,0
C(2)-C-N(2)	209	116,0
C(2)-CH-N(3)	209	108,9
C(2)-C(2)-N(3)	126	109,8
C(2)-NH-CH	293	117,4
C(2)-CH-CH	126	108,9
C(2)-C(2)-CH	126	111,8
C(2)-C(2)-C(2)	126	109,5
C(3)-CH-OH	126	110,5
C(3)-CH-NH	126	108,6
C(3)-CH-CH	209	107,8
C(3)-C(2)-CH	126	108,8
C(3)-CH-C(2)	126	108,9
C(3)-S-C(2)	209	97,2
C(3)-CH-C(3)	126	110,7
C-CH-NH	251	108,6
C-C(2)-NH	377	110,5
C-CH-N(3)	209	118,3
C-NH-CH	251	119,1
C-CH-CH	126	107,5
C-C(2)-CH	209	110,4
C-NH-C(2)	251	117,8
C-CH-C(2)	126	107,1
C-C(2)-C(2)	126	110,4
C-CH-C(3)	209	104,3
CR-C-OH	209	118,3
CR-C-C(2)	209	122,6
CR-CR-C	209	121,3
S-C(2)-CH	209	117,2
S-C(2)-C(2)	209	110,2
S-S-C(2)	209	104,2

T a b e l a 15

Parametry potencjału torsyjnego w metodzie K a r p l u s a [79]

Kąt torsyjny ¹	$\frac{1}{2} K_{\theta}$, kJ/mol	n	δ , °
X-CH-NH-Y	1,3	3	180
X-CH-CH-Y	2,1	3	0
X-C(2)-NH-Y	1,3	3	180
X-C(2)-CH-Y	2,1	3	0
X-C(2)-C(2)-Y	2,1	3	0
X-C-NH-Y	29	2	180
X-C-CH-Y	0,4	3	0
X-C-C(2)-Y	0,4	3	0
X-CR-C-Y	42	2	180
X-CR-CR-Y	42	2	180
X-S-C(2)-Y	2,1	2	0
X-S-S-Y	17	2	0

¹Oznaczenia atomów jak w tab. 13.

T a b e l a 16

Parametry potencjału niewiążącego¹ w metodzie K a r p l u s a [79]

Atom ²	Polaryzowalność α (Å ³)	Efektywna liczba elektronów walencyjnych N_{eff}	Promień van der Waalsa r_{vdW} , Å
O	0,84	6	1,60
OH	1,20	7	1,70
OM	2,14	6	1,60
NH	1,40	7	1,65
N(2)	1,70	8	1,70
N(3)	2,13	9	1,75
CH	1,35	6	1,85
C(2)	1,77	7	1,90
C(3)	2,17	8	1,95
C	1,65	5	1,80
CR	2,07	6	1,90
S	0,34	16	1,90

¹W potencjale Lennard-Jonesa parametr C obliczany jest zgodnie z wzorem Slatersa-Kirkwooda. Natomiast $A = \frac{1}{2} C (r_i + r_j)^6$, gdzie r_i i r_j są promieniami van der Waalsa.

²Oznaczenia atomów jak w tab. 13.

Parametry potencjału opisującego oddziaływanie
wodorowe w metodzie K a r p l u s a [79]

Typ oddziaływania	$E_{\min}$, kJ/mol ¹	$R_{\min}$, Å ²
OH...O ³	-14,7	2,80
OH...OH	-14,7	2,75
OH...OM	-14,7	2,85
NH...O	-12,6	2,95
NH...OH	-12,6	3,08
NH...OM	-12,6	3,10
N(2)...O	-10,5	2,87
N(2)...OH	-10,5	2,87
N(2)...OM	-10,5	2,87
N(3)...OH	-10,5	3,00

¹Oznaczenia atomów jak w tab. 13.

² $E_{\min} = -0,067 C^6/A^5$.

³ $R_{\min} = (1,2 A'/C')^{1/2}$.

Z teorii rachunku zaburzeń z wymianą wynikają następujące wyrażenia na V^r i V^a [82]:

$$V^a = \sum_i \sum_j \frac{|\langle \psi_i^K \psi_j^L | \hat{U} | \psi_0^K \psi_0^L \rangle|^2}{(E_0^K - E_i^K) + (E_0^L - E_j^L)} \quad (A.2)$$

$$V^r = \langle \hat{A} \psi_0^K \psi_0^L | \hat{U} | \psi_0^K \psi_0^L \rangle - \langle \psi_0^K \psi_0^L | \hat{U} | \psi_0^K \psi_0^L \rangle \langle \hat{A} \psi_0^K \psi_0^L | \psi_0^K \psi_0^L \rangle \quad (A.3)$$

ψ_0^X - funkcja falowa stanu podstawowego układu X (X = K, L),

ψ_i^X - funkcja falowa i-tego stanu wzbudzonego układu X,

$\hat{U}$ - operator energii potencjalnej oddziaływania układów K i L,

$\hat{A}$ - operator antysymetryzacji,

E_0^X - energia układu X w stanie podstawowym,

E_i^X - energia układu X w i-tym stanie wzbudzonym.

V^a jest zwana energią dyspersyjną, a V^r - energią wymienną (exchange-repulsion energy).

Energia dyspersyjna

Interpretacja fizyczna wzoru (A.2) jest przejrzysta, gdy rozwinie się potencjał $\hat{U}$ w szereg multipolowy:

$$\hat{U} = \sum_n U_n r^{-n} . \quad (\text{A.4})$$

Energia dyspersyjna jest energią oddziaływania indukowanych multipoli oddziałujących atomów. Oddziaływanie to można opisać w następujący sposób: atom izolowany jest układem obojętnym; jednakże w pewnej chwili elektrony atomu K mogą znaleźć się w konfiguracji, w której atom będzie obdarzony chwilowym momentem multipolowym. Ten chwilowy moment multipolowy indukuje zmienny w czasie moment multipolowy w atomie L. Energia oddziaływania dyspersyjnego jest uśrednionym w czasie efektem oddziaływania tych indukowanych multipoli [1]. Z drugiej strony można pokazać, że gdy atomy są bardzo oddalone od siebie, energię dyspersyjną można utożsamić z energią korelacji między elektronami należącymi do różnych atomów[82].

W rozwinięciu multipolowym w II rzędzie rachunku zaburzeń energia dyspersyjna jest równa:

$$V^a(r) = - C_6 r^{-6} - C_8 r^{-8} - C_{10} r^{-10} . \quad (\text{A.5})$$

Największy wkład do energii dyspersyjnej daje pierwszy człon i w metodach pola sił do niego ogranicza się wyrażenie opisujące energię wzajemnego dalekozasięgowego przyciągania atomów.

W wyrażeniu:

$$V^a(r) = - C_6 r^{-6} \quad (\text{A.6})$$

energia dyspersyjna jest energią oddziaływania indukowanego dipola z indukowanym dipolem. Współczynnik C_6 jest funkcją polaryzowalności atomów. Istnieje kilka sposobów wyznaczania tego parametru; najczęściej stosowane podane są w podrozdziale 3.7.

Stosowane w metodach pola sił wyrażenie (A.6) można utożsamić z energią dyspersyjną tylko w przypadku obojętnego niepolarnego układu o symetrii sferycznej. W rzeczywistości oddziałujące atomy znajdują się w skończonej odległości od siebie oraz są otoczone innymi atomami. Należałoby więc uwzględnić anizotropię ich oddziaływania, tzn. wziąć pod uwagę gęstość ładunku znajdującego się między dwoma rozpatrywanymi atomami i zależność potencjału od kierunku, przedstawiającą otoczenie chemiczne tych atomów. Zaniedbu-

je się je jednak, zakładając, że wysumowanie wszystkich wkładów do energii oddziaływań par atomów uśrednia efekty anizotropowe [2].

Energia wymienna

Miarą oddziaływań dwóch atomów zbliżających się do siebie na odległość mniejszą od odległości, przy której energia oddziaływań van der Waalsa jest minimalna, jest energia odpychania walencyjnego między atomami. Największy wkład do energii odpychania walencyjnego stanowi energia wymienna (A.3), stąd przyjmuje się, że wyrażenie (A.3) opisuje wzajemne odpychanie dwóch nie związanych ze sobą atomów z dobrą dokładnością. Wzór (A.3) przedstawia sumę energii oddziaływania elektronów atomu K w polu potencjalnym elektronów i jąder atomu L i energii oddziaływania elektronów atomu L w polu elektronów i jąder atomu K.

Energia wymienna jest proporcjonalna do całek nakrywania orbitali obu atomów. Funkcja falowa jest funkcją wykładniczą odległości i całka nakrywania maleje eksponencjalnie ze wzrostem odległości między atomami. Człon opisujący wzajemne odpychanie atomów przybliża się więc funkcją wykładniczą odległości między atomami. Ze względów obliczeniowych energię odpychania walencyjnego przedstawia się czasami w postaci funkcji potęgowej odległości między atomami.

U z u p e ł n i e n i e B. Oddziaływania elektrostatyczne

Energia oddziaływania nie zaburzonych rozkładów ładunku układów K i L jest opisana wzorem:

$$V_{el} = \langle \psi_0^K \psi_0^L | \hat{U} | \psi_0^K \psi_0^L \rangle. \quad (B.1)$$

Operator energii potencjalnej $\hat{U}$ można zapisać w postaci:

$$\begin{aligned} \hat{U} = & \frac{q_K q_L}{r} - \frac{(q_L \mu_{K\alpha} - q_K \mu_{L\alpha}) r_\alpha}{r^3} \\ & + \frac{(q_K Q_{L\alpha\beta} + q_L Q_{K\alpha\beta} - 3\mu_{K\alpha} \mu_{L\beta}) \cdot (3 r_\alpha r_\beta - r^2 \delta_{\alpha\beta})}{3 r^5} + \dots \quad (B.2) \end{aligned}$$

W wyrażeniu (B.2) q_X oznacza ładunek układu X, $\hat{\mu}_X$ i $\hat{Q}_X$ - odpowiednio operatory momentu dipolowego i momentu kwadrupolowego. Symbole α i β oznaczają składowe wektorów lub tensorów i są równe x, y lub z. $\delta_{\alpha\beta}$ oznacza deltę Kroneckera.

Energia obliczona przy użyciu postaci (B.2) operatora $\hat{U}$ ma sens energii oddziaływania elektrostatycznego (przyciągania lub odpychania) ładunków i wyższych multipoli układów K i L. Jest ona sumą energii oddziaływań typu ładunek-ładunek, ładunek-dipol, ładunek-kwadrupol, dipol-dipol, ładunek-oktupol, dipol-kwadrupol, kwadrupol-kwadrupol itd.

U z u p e ł n i e n i e C. Funkcje termodynamiczne cząsteczek quasi-sztywnych

Energia cząsteczki w nieobecności pola zewnętrznego jest sumą energii cząsteczki w najniższym stanie energetycznym, energii jej ruchu postępowego i energii ruchów wewnętrznych:

$$\epsilon = \epsilon_0 + \epsilon_{\text{post}} + \epsilon_{\text{wewn.}} \quad (\text{C.1})$$

Do ruchów wewnętrznych zalicza się ruch obrotowy cząsteczki jako całości, drgania wewnątrzcząsteczkowe, obroty wewnętrzne i inwersje, przejścia elektronowe i przejścia spinowe.

Przy założeniu, że cząsteczka znajduje się w równowadze termodynamicznej z otoczeniem i że można ją opisać rozkładem Boltzmann'a, ze wzoru (C.1) wynika następująca postać funkcji rozdziału Q cząsteczki:

$$\begin{aligned} Q &= e^{-\epsilon_0/kT} \sum_i e^{-\epsilon_{\text{post } i}/kT} \sum_i e^{-\epsilon_{\text{wewn } i}/kT} = \\ &= e^{-\epsilon_0/kT} Q_{\text{post}} Q_{\text{wewn}} \end{aligned} \quad (\text{C.2})$$

C1. Suma statystyczna i funkcje termodynamiczne związane z ruchem postępowym cząsteczki

Suma statystyczna Q_{post} związana z ruchem postępowym cząsteczki w makroskopowej objętości V jest równa

$$Q_{\text{post}} = \frac{(2\pi mkT)^{3/2}}{h^3} V, \quad (\text{C.3})$$

gdzie m - masa cząsteczki, T - temperatura, k - stała Boltzmann'a, h - stała Plancka.

Wkład ruchu postępowego do energii wewnętrznej cząsteczki jest opisany wzorem:

$$E_{\text{post}} = \frac{3}{2} RT. \quad (\text{C.4})$$

Wkład ruchu postępowego do entalpii cząsteczki jest równy

$$H_{\text{post}} = \frac{5}{2} RT. \quad (\text{C.5})$$

Składowa F_{post} energii swobodnej wiąże się z sumą statystyczną Q_{post} w następujący sposób:

$$F_{\text{post}} = - RT \ln \frac{Q_{\text{post}}}{N_A} - RT = - RT \ln \frac{(2\pi mkT)^{3/2}}{h^3 N_A} V - RT \quad (\text{C.6})$$

Wkład ruchu postępowego do entropii cząsteczki jest równy

$$\begin{aligned} S_{\text{post}} &= R \ln \frac{Q_{\text{post}}}{N_A} + RT \left(\frac{\partial \ln Q_{\text{post}}}{\partial T} \right)_V = \\ &= R \ln \frac{(2\pi mkT)^{3/2}}{h^3 N_A} V + \frac{5}{2} R. \end{aligned} \quad (\text{C.7})$$

Składowa G_{post} entalpii swobodnej jest związana z sumą statystyczną Q_{post} następującą zależnością:

$$G_{\text{post}} = - RT \ln \frac{Q_{\text{post}}}{N_A} = - RT \ln \frac{(2\pi mkT)^{3/2}}{h^3 N_A} V. \quad (\text{C.8})$$

Wkład ruchu postępowego cząsteczki do jej ciepła właściwego wynosi:

$$C_{V \text{ post}} = \frac{3}{2} R, \quad (\text{C.9})$$

$$C_{p \text{ post}} = \frac{5}{2} R \quad (\text{C.10})$$

R - stała gazowa, N_A - stała Avogadro.

C.2. Sumy statystyczne i funkcje termodynamiczne związane z ruchami wewnętrznymi cząsteczki

Założenie niezależności poszczególnych ruchów cząsteczki w układzie środka masy pozwala przedstawić energię ϵ_{wewn} w postaci sumy energii elektronowej ϵ_{el} , energii oscylacyjnej ϵ_{vib} , energii rotacyjnej ϵ_{rot} , energii zahamowanej rotacji ϵ_{rot}^* , energii inwersji ϵ_{inv} i energii spinowej ϵ_{sp} :

$$\epsilon_{\text{wewn}} = \epsilon_{\text{el}} + \epsilon_{\text{vib}} + \epsilon_{\text{rot}} + \epsilon_{\text{rot}}^* + \epsilon_{\text{inv}} + \epsilon_{\text{sp}}. \quad (\text{C.11})$$

Wyrażenie (C.11) nie jest ścisłe, gdyż występujące w cząsteczce ruchy zależą wzajemnie od siebie; jest to szczególnie ważne w wysokich temperaturach. Jednakże w warunkach normalnych dla ogromnej większości cząsteczek założenie o braku sprzężenia między różnymi ruchami jest uzasadnione.

W analizie konformacyjnej rozpatruje się tylko cztery pierwsze wkłady do energii ϵ_{wewn} w wyrażeniu (C.11). Zaniedbuje się spinowe stopnie swobody, ponieważ zmiana energii cząsteczki związana ze zmianą orientacji spinów jąder atomowych jest bardzo mała i nie ma praktycznie żadnego wpływu na różnicę energii między konformerami czy izomerami badanej cząsteczki. Zazwyczaj nie uwzględnia się także inwersji atomów w cząsteczce, ponieważ jest to zjawisko występujące w cząsteczkach szczególnego rodzaju. Oczywiście przy rozpatrywaniu układów, w których ten proces zachodzi, należy uwzględnić jego wkład do energii całkowitej.

Najczęściej wyrażenie (C.11) przybiera więc postać:

$$\epsilon_{\text{wewn}} = \epsilon_{\text{el}} + \epsilon_{\text{vib}} + \epsilon_{\text{rot}}, \quad (\text{C.12})$$

co pozwala przedstawić Q_{wewn} jako

$$Q_{\text{wewn}} = Q_{\text{el}} Q_{\text{vib}} Q_{\text{rot}}. \quad (\text{C.13})$$

Wkład stanów elektronowych cząsteczki do sumy statystycznej

W temperaturach znacznie niższych od temperatury jonizacji cząsteczki w sumie statystycznej Q_{el} związanej ze stanem elektronowym wystarczy uwzględnić tylko człon opisujący stan podstawowy cząsteczki, ponieważ energia przejść elektronowych jest bardzo duża dla większości molekuł.

$$Q_{\text{el}} = \sum_i e^{-\epsilon_{\text{el}} i / kT} = 1 + e^{-\epsilon_{\text{el}} / kT} + \dots \approx 1 \quad (\text{C.14})$$

w przypadku niezdegenerowanego stanu podstawowego, a ogólnie

$$Q_{\text{el}} \approx g_0, \quad (\text{C.15})$$

gdzie g_0 jest krotnością degeneracji podstawowego stanu elektronowego cząsteczki.

Wkład stanów oscylacyjnych cząsteczki do sumy statystycznej

W przybliżeniu harmonicznym energia oscylacyjna cząsteczki jest równa

$$\epsilon_{\text{vib}} = \sum_k h \nu_k \left(v_k + \frac{1}{2} \right). \quad (\text{C.16})$$

gdzie ν_k - częstość k-tego drgania normalnego, v_k - k-ta oscylacyjna liczba kwantowa. Energia oscylacji jąder jest dalej liczona w odniesieniu do energii drgań zerowych cząsteczki

$$\epsilon_{\text{vib } 0} = \frac{1}{2} \sum_k h \nu_k$$

Sumę statystyczną Q_{vib} związaną z drganiami jąder w cząsteczce opisuje wzór:

$$Q_{\text{vib}} = \sum_{v_1, \dots, v_n} e^{-\epsilon_{\text{vib}}/kT} \quad (\text{C.17})$$

Zatem zgodnie z wzorem (C.16)

$$\begin{aligned} Q_{\text{vib}} &= \sum_{v_1} e^{-h \nu_1 v_1 / kT} \sum_{v_2} e^{-h \nu_2 v_2 / kT} \dots \sum_{v_n} e^{-h \nu_n v_n / kT} = \\ &= \left(1 - e^{-h \nu_1 / kT} \right)^{-1} \left(1 - e^{-h \nu_2 / kT} \right)^{-1} \dots \left(1 - e^{-h \nu_n / kT} \right)^{-1} \end{aligned} \quad (\text{C.18})$$

Wystarczy więc znać częstości drgań normalnych cząsteczki, by obliczyć sumę statystyczną Q_{vib} .

W przypadku degeneracji stanów oscylacyjnych Q_{vib} wyraża się wzorem:

$$Q_{\text{vib}} = \prod_i \left(1 - e^{-h \nu_i / kT} \right)^{-d_i} \quad (\text{C.19})$$

d_i - krotność degeneracji i-tego stanu oscylacyjnego.

Wkład stanów rotacyjnych cząsteczki do sumy statystycznej

Dokładne obliczenie energii rotacyjnej cząsteczki, w której wewnętrzne obroty grup atomów wokół wiązań nie są swobodne, umożliwiają metody Pitzera i Crawforda [84]. Metody te pozwalają uwzględniać w sumie statystycznej wszystkie wzajemne orientacje poszczególnych atomów. Natomiast jeżeli chce się znać tylko różnice energii między stabilnymi konformerami cząsteczki, wystarczy ograniczyć się do modelu cząsteczek quasi-sztywnych. W modelu tym rotację cząsteczki rozpatruje się jako ruch bryły sztywnej.

Suma statystyczna Q_{rot} cząsteczki, której główne momenty bezwładności wynoszą I_A , I_B i I_C , w modelu cząsteczek quasi-sztywnych i w wysokich temperaturach wyraża się wzorem:

$$Q_{\text{rot}} = \frac{8\pi^2}{\sigma} \left(\frac{2\pi kT I_A}{h^2} \right)^{1/2} \left(\frac{2\pi kT I_B}{h^2} \right)^{1/2} \left(\frac{2\pi kT I_C}{h^2} \right)^{1/2} \quad (\text{C.20})$$

σ – liczba symetrii cząsteczki. (Liczba symetrii σ cząsteczki nazywa się rząd podgrupy obrotów grupy symetrii cząsteczki). Wartość liczby symetrii cząsteczek należących do różnych grup symetrii podaje tab. C1.

T a b e l a C1

Liczba symetrii σ cząsteczek należących do różnych grup symetrii

Grupa symetrii	Podgrupa obrotów	Liczba symetrii σ
C_1, C_s, C_i	C_1	1
C_2, C_{2v}, C_{2h}	C_2	2
C_3, C_{3v}, C_{3h}	C_3	3
C_4, C_{4v}, C_{4h}	C_4	4
C_5, C_{5v}, C_{5h}	C_5	5
C_6, C_{6v}, C_{6h}	C_6	6
D_2, D_{2d}, D_{2h}	D_2	4
D_3, D_{3d}, D_{3h}	D_3	6
D_4, D_{4d}, D_{4h}	D_4	8
D_6, D_{6d}, D_{6h}	D_6	12
S_6	C_3	3
$C_{\infty v}$	C_1	1
$D_{\infty h}$	C_2	2
T, T_d	T	12
O_h	O	24

W niskich temperaturach sumę statystyczną Q_{rot} oblicza się metodą bezpośredniego sumowania [84].

Funkcje termodynamiczne związane z wewnętrznymi stopniami swobody cząsteczki

Całkowita energia wewnętrzna E cząsteczki jest sumą energii stanu podstawowego E_0 , energii kinetycznej $\frac{3}{2} RT$ oraz wyrażenia:

$$E_{\text{wewn}} = RT^2 \frac{d \ln Q_{\text{rot}}}{dT} + RT^2 \frac{d \ln Q_{\text{vib}}}{dT} \quad (\text{C.21})$$

Entalpia całkowita H jest równa sumie entalpii H_0 stanu podstawowego, entalpii ruchu postępowego $\frac{5}{2} RT$ i entalpii ruchów wewnętrznych H_{wewn}

$$H_{wewn} = RT^2 \frac{d \ln Q_{rot}}{d T} + RT^2 \frac{d \ln Q_{vib}}{d T}. \quad (C.22)$$

Energia swobodna F jest sumą energii cząsteczki w stanie podstawowym E_0 , energii swobodnej ruchu postępowego F_{post} (C.6) i energii swobodnej ruchów wewnętrznych F_{wewn}

$$F_{wewn} = - RT \ln Q_{rot} - RT \ln Q_{vib}. \quad (C.23)$$

Entalpię swobodną G przedstawia się jako sumę entalpii stanu podstawowego H_0 , entalpii swobodnej ruchu postępowego G_{post} (C.8) i entalpii swobodnej ruchów wewnętrznych

$$G_{wewn} = RT \ln Q_{rot} - RT \ln Q_{vib}. \quad (C.24)$$

Entropia S jest sumą entropii ruchu postępowego S_{post} (C.9) i entropii S_{wewn}

$$S_{wewn} = R \ln Q_{rot} + RT \frac{d \ln Q_{rot}}{d T} + R \ln Q_{vib} + RT \frac{d \ln Q_{vib}}{d T}. \quad (C.25)$$

Do ciepła właściwego przy stałej objętości C_V oprócz członu C_{Vpost} (C.9) daje wkład

$$C_{Vwewn} = 2 RT \frac{d \ln Q_{rot}}{d T} + RT^2 \frac{d^2 \ln Q_{rot}}{d T^2} + \\ + 2 RT \frac{d \ln Q_{vib}}{d T} + RT^2 \frac{d^2 \ln Q_{vib}}{d T^2}. \quad (C.26)$$

Podobnie ciepło właściwe przy stałym ciśnieniu C_p jest sumą wyrażenia (C.10) i wielkości

$$C_{p wewn} = 2 RT \frac{d \ln Q_{rot}}{d T} + RT^2 \frac{d^2 \ln Q_{rot}}{d T^2} + \\ + 2 RT \frac{d \ln Q_{vib}}{d T} + RT^2 \frac{d^2 \ln Q_{vib}}{d T^2}. \quad (C.27)$$

LITERATURA

- [1] K o ł o s W., Chemia kwantowa, PWN, Warszawa 1976.
- [2] N i k e t i ě S. R., R a s m u s s e n K., The Consistent Force Field: A Documentation, Springer-Verlag, Heidelberg 1977.
- [3] K e s t n e r N. R., S i n a n o g l u O., J. Chem. Phys., 38, 1730 (1963).
- [4] M e l b e r g S., R a s m u s s e n K., Carbohydr. Res., 69, 27 (1979).
- [5] M e l b e r g S., R a s m u s s e n K., Carbohydr. Res., 71, 25 (1979).
- [6] M e l b e r g S., R a s m u s s e n K., Carbohydr. Res., 78, 215 (1980).
- [7] W i b e r g K. B., J. Amer. Chem. Soc., 87, 1070 (1965).
- [8] E r m e r O., Structure and Bonding, 27, 161 (1976).
- [9] W a r s h e l A., L a p p i c i r e l l a A., J. Amer. Chem. Soc., 103, 4664 (1981).
- [10] C a l i f a n o S., Pure and Appl. Chem., 18, 353 (1969).
- [11] L i f s o n S., W a r s h e l A., J. Chem. Phys., 49, 5116 (1968).
- [12] A l l i n g e r N. L., H i r s c h J. A., M i l l e r M. A., T y m i n s k i I. J., V a n C a t l e d g e F. A., J. Amer. Chem. Soc., 90, 1199 (1968).
- [13] W a r s h e l A., L i f s o n S., J. Chem. Phys., 53, 582 (1970).
- [14] B i x o n M., L i f s o n S., Tetrahedron Lett., 23, 769 (1967).
- [15] M c G u i r e R. F., M o m a n y F. A., S c h e r a g a H. A., J. Phys. Chem., 76, 375 (1972).
- [16] D a t t a g u p t a J. K., S a e n g e r W., B o l e w s k a K., K u ł a k o w s k a I., Acta Cryst., B 33, 85 (1977).
- [17] W a r s h e l A., J. Chem. Phys., 94, 5259 (1972).
- [18] E n g l e r E. M., A n d o s e J. D., S c h l e y e r P. v. R., J. Amer. Chem. Soc., 95, 8005 (1973).
- [19] G l e i c h e r G. J., S c h l e y e r P. v. R., J. Amer. Chem. Soc., 89, 582 (1967).
- [20] E r m e r O., L i f s o n S., J. Amer. Chem. Soc., 95, 4121 (1973).
- [21] L o n d o n F., Z. Phys. Chem., B 11, 222 (1930).
- [22] S l a t e r J. C., K i r k w o o d J. G., Phys. Rev., 37, 682 (1931).
- [23] M ü l l e r A., Proc. Roy. Soc. London, A 154, 624 (1936).
- [24] W o r m e r P. E. S., V a n d e r A v o i r d A., J. Chem. Phys., 62, 3326 (1975).
- [25] D e l R e G., J. Chem. Soc., 1958, 4031 (1958).
- [26] D e l R e G., P u l l m a n B., Y o n e z a w a T., Biochim. Biophys. Acta, 75, 153 (1963).
- [27] P o p l e J. A., B e v e r i d g e D. L., Approximate Molecular Orbital Theory, Mc Graw-Hill, New York 1970.
- [28] R a m a c h a n d r a n G. N., S a s i s e k h a r a n V., Adv. Protein Chem., 23, 283 (1968).
- [29] H o p f i n g e r A. J., Conformational Properties of Macromolecules, Academic Press, New York 1973.
- [30] L i f s o n S., H a g l e r A. T., D a u b e r P., J. Amer. Chem. Soc., 101, 5111 (1979).
- [31] The Hydrogen Bond. Recent Developments in Theory and Experiments, ed. P. Schuster, G. Zundel, C. Sandorfy, North Holland, Amsterdam 1976.

- [32] Jeziorowski B., Van Hemert M., Mol. Phys., 31, 713 (1976).
- [33] Hagler A. T., Huler E., Lifson S., J. Amer. Chem. Soc., 96, 5319 (1974).
- [34] Ramachandran G. N., Ramakrishnan C., Sasisekharan V., J. Mol. Biol., 7, 95 (1963).
- [35] Hooke R., Jeeves T.A., J. Assoc. Comput. Mach., 8, 212 (1961).
- [36] Gibson K. D., Scheraga H. A., Proc. Natl. Acad. Sci. US, 58, 420 (1967).
- [37] Nelter J. A., Mead R., Comput. J., 7, 308 (1964).
- [38] Nelter J. A., Mead R., Comput. J., 8, 27 (1965).
- [39] Powell M. J. D., Comput. J., 7, 155, 303 (1964).
- [40] Fletcher R., Reeves C. M., Comput. J., 7, 149 (1964).
- [41] Fletcher R., Powell M. J. D., Comput. J., 6, 163 (1963).
- [42] Lewis P. N., Momany F. A., Scheraga H.A., Israel J. Chem., 11, 121 (1973).
- [43] Altona C., Faber D. H., Empirical Force Field Calculations. A Tool in Structural Organic Chemistry, [w:] Topics in Current Chemistry, 45, 1, Springer-Verlag, Berlin (1974).
- [44] Murtagh B. A., Sargent R. W. H., Comput. J., 13, 185 (1970).
- [45] Gans P., Coord. Chem. Rev., 19, 99 (1976).
- [46] Blackburne I. D., Duke R. P., Jones R. A. Y., Katritzky A. R., Record K. A. F., J. Chem. Soc. Perkin II, 1973, 332 (1973).
- [47] Wilson E. B., Decius J. C., Cross P., Molecular vibrations, McGraw-Hill, New York 1955.
- [48] Warshehl A., The Consistent Force Field and Its Quantum Mechanical Extension [w:] Modern Theoretical Chemistry, t.7, ed. G. Segal, Plenum, New York 1977.
- [49] Warshehl A., Levitt M., Lifson S., J. Mol. Spectrosc., 33, 84 (1970).
- [50] Hagler A. T., Lifson S., Dauber P., J. Amer. Chem. Soc., 101, 5122 (1979).
- [51] Hagler A. T., Dauber P., Lifson S., J. Amer. Chem. Soc., 101, 5131 (1979).
- [52] Warshehl A., Karplus M., J. Amer. Chem. Soc., 94, 5612 (1972).
- [53] Murrell J. N., Harget A. J., Semi-empirical Self-consistent field Molecular Orbital Theory of Molecules, Wiley-Interscience, London 1972.
- [54] Levitt M., J. Mol. Biol., 82, 393 (1974).
- [55] Warshehl A., Levitt M., J. Mol. Biol., 103, 227 (1976).
- [56] Levitt M., Lifson S., J. Mol. Biol., 46, 269 (1969).
- [57] Levitt M., Warshehl A., J. Amer. Chem. Soc., 100, 2607 (1978).
- [58] Kildeby K., Melberg S., Rasmussen K., Acta Chem. Scand., A 31, 1 (1977).
- [59] Melberg S., Rasmussen K., Acta Chem. Scand., A 32, 187 (1978).
- [60] Melberg S., Rasmussen K., Scordamaglia R., Tosi C., Carbohydr. Res., 76, 23 (1979).
- [61] Melberg S., Rasmussen K., J. Mol. Struct., 57, 215 (1979).
- [62] Tosi C., Rasmussen K., Biopolymers, 20, 1059 (1981).

- [63] H a l d N. C. P., R a s m u s s e n K., Acta Chem. Scand., A 32, 879 (1978).
- [64] G o N., S c h e r a g a H. A., Macromolecules, 3, 178 (1970).
- [65] G o N., L e w i s N., S c h e r a g a H. A., Macromolecules, 3, 628 (1970).
- [66] N i u G. C.-C., G o N., S c h e r a g a H. A., Macromolecules, 6, 91 (1973).
- [67] G o N., S c h e r a g a H. A., Macromolecules, 6, 273 (1973).
- [68] G o N., S c h e r a g a H. A., Macromolecules, 6, 525 (1973).
- [69] M o m a n y F. A., C a r r u t h e r s L. M., M c G u i r e R. F., S c h e r a g a H. A., J. Phys. Chem., 78, 1595 (1974).
- [70] M o m a n y F. A., C a r r u t h e r s L. M., S c h e r a g a H. A., J. Phys. Chem., 78, 1621 (1974).
- [71] M o m a n y F. A., M c G u i r e R. F., B u r g e s s A. W., S c h e r a g a H. A., J. Phys. Chem., 79, 2361 (1975).
- [72] Z i m m e r m a n S. S., P o t t l e M. S., N é m e t h y G., S c h e r a g a H. A., Macromolecules, 10, 1 (1977).
- [73] B u r g e s s A. W., M o m a n y F. A., S c h e r a g a H. A., Proc. Natl. Acad. Sci. US, 70, 1456 (1973).
- [74] B u r g e s s A. W., M o m a n y F. A., S c h e r a g a H. A., Proc. Natl. Acad. Sci. US, 71, 4640 (1974).
- [75] P o n n u s w a m y P. K., M c G u i r e R. F., S c h e r a g a H. A., Int. J. Peptide Res., 5, 73 (1973).
- [76] P a t e r s o n Y., R u m s e y S. M., B e n e d e t t i E., N é m e t h y G., S c h e r a g a H. A., J. Amer. Chem. Soc., 103, 2947 (1981).
- [77] G e l i n B. R., K a r p l u s M., J. Amer. Chem. Soc., 97, 6996 (1975).
- [78] G e l i n B. R., K a r p l u s M., Proc. Natl. Acad. Sci., US, 72, 2002 (1975).
- [79] G e l i n B. R., K a r p l u s M., Biochemistry, 18, 1256 (1979).
- [80] L e v y R. M., K a r p l u s M., Biopolymers, 18, 2465 (1979).
- [81] V a n G u n s t e r e n W. F., K a r p l u s M., Nature, 293, 677 (1981).
- [82] H o b z a P., Z a h r a d n í k R., Weak Intermolecular Interactions in Chemistry and Biology, Academia, Praha 1980.
- [83] M u r r e l l J. N., R a n d i č M., W i l l i a m s D. R., Proc. Roy. Soc. London, A 284, 566 (1965).
- [84] G o d n e v I. N., Vyčíslení termodynamických funkcí po moljekuljarnym dannym, Gos. Izd. Techniko-Teoretičeskoy Literatury, Moskva 1956.
- [85] N é m e t h y G., P o t t l e M. S., S c h e r a g a H. A., J. Phys. Chem., (1983) w druku.
- [86] V a s q u e z M., N é m e t h y G., S c h e r a g a H. A., Macromolecules, (1983) w druku.
- [87] Z i m m e r m a n S. S., S c h e r a g a H. A., Macromolecules, 9, 408 (1976).
- [88] Z i m m e r m a n S. S., S c h e r a g a H. A., Biopolymers, 16, 811 (1977).
- [89] Z i m m e r m a n S. S., S h i p m a n L. L., S c h e r a g a H. A., J. Phys. Chem., 81, 614 (1977).
- [90] N é m e t h y G., S c h e r a g a H. A., Quart. Rev. Biophys., 10, 239 (1977).
- [91] M o m a n y F. A., J. Amer. Chem. Soc., 98, 2990 (1976).
- [92] D y g e r t M., G o N., S c h e r a g a H. A., Macromolecules, 8, 750 (1975).
- [93] M i l l e r M. H., S c h e r a g a H. A., J. Polym. Sci., 54, 171 (1976).

- [94] W a r m e P. K., S c h e r a g a H. A., Biochemistry, 13, 757 (1974).
- [95] W a r m e P. K., M o m a n y F. A., R u m b a l l S. V., T u t t l e R. W., S c h e r a g a H. A., Biochemistry, 13, 768 (1974).
- [96] P i n c u s M. R., Z i m m e r m a n S. S., S c h e r a g a H. A., Proc. Natl. Acad. Sci. US, 73, 4261 (1976).
- [97] S c h e r a g a H. A., [w:] Supramolecular Structure and Function, ed. G. Pifat, Plenum, New York 1982.

Joanna Wiórkiewicz-Kuczera

FORCE FIELD METHODS. APPLICATION TO CONFORMATIONAL
STUDIES OF BIOLOGICAL SYSTEMS

S u m m a r y

A review of conformational force field methods is presented. Different schemes of representing the molecular energy by means of empirical potential energy functions are considered. Applications of chosen force fields to the conformational analysis of biological systems, especially nucleic acids and proteins, are discussed. Force field methods enable a simple and rapid calculation of such molecular properties as conformational energies, normal vibrations and thermodynamic functions.

Dr JOANNA WIÓRKIEWICZ-KUCZERA
Instytut Biochemii i Biofizyki
Polskiej Akademii Nauk
ul. Rakowiecka 36
02-532 Warszawa