



多尺度模拟: 2013年诺贝尔化学奖解读

张岩, 韩克利*

中国科学院大连化学物理研究所, 大连 116023

* 联系人, E-mail: klhan@dicp.ac.cn

随着计算机技术的迅速发展, 理论模拟已经成为科学研究中一个重要的手段. 继1998年诺贝尔化学奖授予2名理论化学家后, 2013年的诺贝尔化学奖又授予3名美国理论化学家: 马丁·卡普拉斯(Martin Karplus)、迈克尔·莱维特(Michael Levitt)和亚利耶·瓦谢尔(Arieh Warshel), 以表彰他们在“复杂化学体系多尺度模型的发展”上所做的贡献. 这个多尺度模型实际上指的是量子经典混合方法(combined quantum-mechanics/molecular-mechanics), 通常称之为QM/MM法. 这个方法是20世纪70年代提出来的^[1], 最初受限于计算机的硬件条件, 并没有受到广泛的关注. 从20世纪90年代开始, 随着计算机硬件的发展和QM/MM方法的完善, 人们开始大量用这个方法研究复杂的化学体系^[2-4].

复杂的化学体系通常由几个甚至几十万个原子组成, 即使在目前的计算条件下, 受计算量的限制, 人们也很难对整个体系进行全量子(QM)的计算. 目前的全量子模拟最多可以计算由几百个原子组成的体系. 经典力学虽然可以研究复杂的体系, 但是这个方法很难描述在化学反应中键的形成和断裂、电荷转移和电子激发等特性, 并且计算精度不高. 对于复杂体系的研究, 另一种可选择的方式是采用量子的方法只研究其活性中心. 由于一些活性中心受周围的环境影响特别大, 尤其对于生物体的酶催化反应, 活性中心受周围蛋白的影响明显, 模型计算可能与实际的结果差别特别大. 这3位科学家发展的多尺度模型, 采用高精度的方法处理反应的活性中心, 高效的分子力学(MM)处理周围的环境, 既保证了计算的精度又能保证计算的效率.

在该方法的计算中, QM和MM部分的边界常常会切断体系中的共价键, 为饱和QM部分悬空共价键, 人们采用了不同的处理模型, 如: 连接原子、局域轨道法等. 一般情况下, 在QM部分和MM部分之间的相互作用中, 非键

相互作用比较重要, 如: 电子统计相互作用和范德瓦耳斯相互作用. 人们通常采用3种方式处理这种电子统计相互作用, 第一种称之为分子力学植入(mechanical embedding), 这种处理方式是采用分子力学的方法计算QM和MM之间的电子统计相互作用. 第二种方法称之为电子统计植入(electrostatic embedding), 把MM部分的电荷包括在量子力学计算中. 第三种可称之为极化植入, 引入MM部分电荷变化模型, QM部分的电荷可以极化MM的电荷, 引起MM的电荷变化. 这3种模型中, 第一种计算量最小, 第三种计算量最大, 其至少是第二种模型的4倍. 因此在实际的应用中, 人们通常采用第二种模型.

早期人们只采用半经验的QM方法处理QM部分. 1986年, Singh和Kollman^[5]才把量子力学从头算的HF引入到QM/MM方法中, 做了构型优化. 此前, 虽然有人把HF引入到QM/MM方法中, 但没有做构型优化. 从20世纪90年代这个方法引起广泛关注以后, 世界上很多研究小组对该方法的发展做出了贡献. Gao^[6]采用Monte Carlo自由能微扰法计算了溶剂自由能. Morokuma研究组^[7,8]提出了IMOMM能量分解方案, 可以采用两种量子力学方法计算两个层, 进而发展了多层的ONIOM方案.

世界上很多科研小组都发展了自己的QM/MM计算程序, 这些程序一般采用一种量化计算软件计算QM部分, 一种分子力场计算软件计算MM部分. 也有一些研究组开发了独立的QM/MM的接口程序, 可接不同的量化计算和分子力场计算软件, 如: CHEMSHELL, QMMM等. 此外, 很多分子力场和量子力学从头算程序中都植入了QM/MM计算法, 如: CHARMM, AMBER, GROMACS, GAUSSIAN09和ORCA等. 这些程序现在已经大量地用于复杂的生物体系的机理、药物设计、能源材料的研究中, 推动了化学与生物学、材料学等交叉学科的发展.

参考文献

- 1 Warshel A, Levitt M. Theoretical studies of enzymic reactions: Dielectric, electrostatic and steric stabilization of the carbonium ion in the reaction of lysozyme. *J Mol Biol*, 1976, 103: 227-249
- 2 Field M J, Bash P A, Karplus M. A combined quantum mechanical and molecular mechanical potential for molecular dynamics simulations. *J Comput Chem*, 1990, 11: 700-733

- 3 Lin H, Truhlar D G. QM/MM: What have we learned, where are we, and where do we go from here? *Theor Chem Acc*, 2007, 117: 185–199
- 4 Senn H M, Thiel W. QM/MM methods for biological systems. In: Reiher M, ed. *Topics in Current Chemistry*. Berlin: Springer-Verlag Berlin, 2007. 268: 173–290
- 5 Singh U C, Kollman P A. A combined *ab initio* quantum mechanical and molecular mechanical method for carrying out simulations on complex molecular systems: Applications to the $\text{CH}_3\text{Cl} + \text{Cl}^-$ exchange reaction and gas phase protonation of polyethers. *J Comput Chem*, 1986, 7: 718–30
- 6 Gao J L. Hybrid quantum mechanical/molecular mechanical simulations: An alternative avenue to solvent effects in organic chemistry. *Acc Chem Res*, 1996, 29: 298–305
- 7 Maseras F, Morokuma K. IMOMM: A new integrated *ab initio* + molecular mechanics geometry optimization scheme of equilibrium structures and transition states. *J Comput Chem*, 1995, 16: 1170–1179
- 8 Svensson M, Humbel S, Froese R D J, et al. ONIOM: A multilayered integrated MO + MM method for geometry optimizations and single point energy predictions. A test for Diels-Alder reactions and $\text{Pt}(\text{P}(t\text{-Bu})_3)_2 + \text{H}_2$ oxidative addition. *J Phys Chem*, 1996, 100: 19357–19363