

应用 ABEEM/MM 力场探究 Na^+ 与氮-甲基乙酰胺及水的相互作用

潘一鸣, 张静, 田博, 姚菁菁, 宫利东, 刘翠, 杨忠志
(辽宁师范大学化学化工学院, 大连 116029)

摘要 应用量子化学方法 MP2/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d,p) 和原子-键电负性均衡浮动电荷分子力场(ABEEM/MM), 对 $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_n]^+(n=3\sim 8)$, $[\text{Na}(\text{NMA})_n]^+(n=3\sim 8)$ 和 $[\text{Na}(\text{NMA})_n(\text{H}_2\text{O})_m]^+(n+m=4, 6)$ (NMA=氮-甲基乙酰胺)体系的结构、结合能和电荷分布进行研究. 在计算结果的基础上, 构建上述体系的 ABEEM/MM 可极化势能函数, 优选并确定相关参数. 结果表明, ABEEM/MM 的计算结果与量子化学的计算结果相符: Na^+ 与配体间距离的平均绝对偏差(AAD)小于 0.007 nm, 相对均方根偏差(RRMSD)小于 3.5%, 夹角的 AAD 小于 2.4°, RRMSD 小于 2.0%, 结合能的 AAD 小于 8.9 kJ/mol, RRMSD 小于 12.4%; ABEEM/MM 电荷分布与量子力学(QM)电荷分布的线性相关系数在 0.97 以上.

关键词 原子-键电负性均衡浮动电荷分子力场; 钠离子; 氮-甲基乙酰胺; 可极化力场

中图分类号 O641 **文献标志码** A

金属离子广泛地参与多种生命活动, 其中 Na^+ 在生物体系中大量存在, 负责维持渗透压、信号传导和作为酶辅因子参与生物催化等^[1,2]. 氮-甲基乙酰胺(NMA)是最简单的含有酰胺官能团分子, 其反式结构(即 t-NMA)为稳定结构, 通常被选择为模拟蛋白质骨架的模型分子^[3,4]. 由于水是绝大部分生物化学反应的溶剂^[5], 因此 Na^+ 与 NMA 及水之间的相互作用备受关注^[6-9].

目前, 研究金属离子与水及生物分子间相互作用的实验方法主要有 X 射线衍射、中子衍射、电子散射、外延 X 射线吸收精细结构方法、核磁共振波谱、红外光谱及拉曼光谱等. 但这些实验手段必须互相结合或需计算机模拟的辅助, 不能独立解决离子水合及金属与生物分子相互作用等问题^[8-10]. 实验和理论模拟上可对离子配位数、离子与配体之间的距离等进行测定, 如利用不同实验方法测定 Na^+ 的水合配位数为 4~8, Na^+ 与配体之间的距离为 0.24~0.25 nm^[8,9]; 而利用分子动力学模拟获得的上述数值分别为 5~6, 0.23~0.25 nm^[8,9].

近年来理论模拟方法的计算精度与效率不断提高, 已成为辅助实验的重要研究手段. 目前理论上处理金属离子的模型主要包括成键模型^[11]、非键模型^[12]、阳离子虚拟模型^[13]、固定电荷模型^[14,15]和可极化模型^[16-20]. Pattanayak 等^[15]基于固定电荷模型的 OPLS 力场对 NMA-NaCl (NMA=氮-甲基乙酰胺)溶液体系进行分子动力学模拟, 发现体系氢键稳定性随离子浓度的降低而降低. 但对于金属离子这种静电作用非常显著的体系, 模拟依赖的势能函数必须能合理、可靠地体现离子诱导的极化作用. 如由 AMBER 固定电荷力场计算的 KcsA 通道内的静电势与量子力学(QM)的偏差大于 125.4 kJ/mol, 由此推测的电导率误差可达数个数量级^[21,22]. 因此采用可极化力场方法来处理金属离子体系非常迫切, 且具有挑战性^[23]. 可极化模型可分为诱导偶极(多极)^[16]、Drude 谐振子^[17]和浮动电荷模型^[18,19]. Bostick 等^[20]基于诱导偶极模型的 AMOEBA 力场研究了 Na^+/K^+ 分别与 0~8 个水分子、NMA、甲酰胺

收稿日期: 2018-08-03. 网络出版日期: 2018-11-02.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 21133005, 21603091)、辽宁省自然科学基金(批准号: 20180550163)和辽宁师范大学创新实践项目(批准号: cx201801012)资助.

联系人简介: 宫利东, 男, 博士, 教授, 主要从事理论与计算化学研究. E-mail: gongljw@lnnu.edu.cn

刘翠, 女, 博士, 讲师, 主要从事理论与计算化学研究. E-mail: liuc@lnnu.edu.cn

配位时的结构和离子选择性. Yu 等^[17]采用实验和计算相结合的方法探讨了 NMA 与盐的相互作用,用 Drude 极化力场方法计算得到了与实验一致的液态 NMA 中 NaCl 的溶剂化自由能(-717.3 kJ/mol),而 CHARMM 27 固定电荷力场模拟结果为-656.3 kJ/mol.

杨忠志等^[24]基于密度泛函理论下的电负性均衡原理,考虑到分子中孤对电子区域的电荷和化学键的影响,建立并发展了原子-键电负性均衡浮动电荷分子力场(ABEEM/MM),该力场能够准确、快速地计算化学和生物分子体系的结构、电荷分布和能量等性质,合理地表现体系的电荷分布随环境的变化情况,初步应用于水溶液、多肽、蛋白质、核酸等体系的研究^[16,25~31],结果表明,该力场模型要优于通常的非极化力场.本文在量子化学方法和 ABEEM/MM 力场下对 Na⁺与 NMA 及水分子之间的相互作用进行初步研究,构建了浮动电荷可极化势能函数,优选并确定相关参数,对[Na(H₂O)_n]⁺(n=3~8), [Na(NMA)_n]⁺(n=3~8)和[Na(NMA)_n(H₂O)_m]⁺(n+m=4, 6)体系的结构、能量及电荷分布等性质进行研究,为进一步探讨 NMA 电解质水溶液及含 Na⁺蛋白质体系的结构和性质奠定了基础.

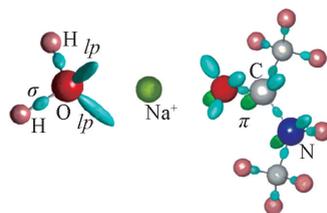
1 计算方法和理论模型

采用 Gaussian 09^[32]程序包,根据前期研究^[25],相比 M062X 和 B3PW91 方法, B3LYP 方法得到的结构与 MP2 方法的结构更接近,且计算效率更高.对[Na(H₂O)_n]⁺(n=3~8), [Na(NMA)_n]⁺(n=3~8)和[Na(NMA)_n(H₂O)_m]⁺(n+m=4, 6)体系在 B3LYP/6-31+G(d,p)水平下进行结构优化和频率的计算,确定最稳定构型,进一步采用 MP2/6-311++G(d,p)进行结合能的计算,并考虑基组重叠误差.更高理论水平虽然可以给出更稳定的几何结构和准确的能量,但却不能很好地表现体系的电荷分布.基于我们之前的研究^[25~31],包括金属离子和蛋白质、肽等生物分子体系,弥散函数对相邻原子空间区域的重叠作用会高估电荷布局,因此,本文使用 HF/STO-3G 方法计算得到 Mulliken 电荷.相关讨论见文献^[29].

图 1 给出了 Na⁺与 NMA 和 H₂O 之间相互作用的 ABEEM/MM 电荷位点. ABEEM/MM 模型的位点包括原子、化学键(σ 键、π 键)和孤对电子.水分子采用 ABEEM-7P 浮动电荷非刚体水分子模型^[19],该模型有 3 个原子、2 个 σ 键以及氧原子上的 2 个孤对电子共 7 个电荷位点; NMA 包含 12 个原子、11 个 σ 键、6 个 π 键(分别位于肽键 O, C, N 原子上)、氧原子上的 2 个孤对电子共 31 个电荷位点.

构建 Na⁺与 NMA 和水相互作用体系的 ABEEM/MM 势能函数为

Fig.1 ABEEM charge sites of the systems comprising of Na⁺ with NMA and H₂O



$$\begin{aligned}
 E = & \sum_{\text{bonds, NMA}} k_r (r - r_{\text{eq}})^2 + \sum_{\text{bonds, H}_2\text{O}} \{ D [e^{-2\alpha(r-r_{\text{eq}})} - 2e^{-\alpha(r-r_{\text{eq}})}] \} + \sum_{\text{angles}} f_{\theta} (\theta - \theta_{\text{eq}})^2 + \\
 & \sum_i \sum_{j \neq i} \left\{ \sum_a \sum_b 4\epsilon_{ia,jb} \left[\left(\frac{\sigma_{ia,jb}}{R_{ia,jb}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ia,jb}}{R_{ia,jb}} \right)^6 \right] + \sum_{\substack{H \in i \\ (H, lp \text{ in HBIR})}} \sum_{lp \in j} k_{lp,H} (R_{iH,j(lp)}) \frac{q_{iH} q_{j(lp)}}{R_{iH,j(lp)}} + \right. \\
 & k \left[\frac{1}{2} \sum_a \sum_b \frac{q_{ia} q_{jb}}{R_{ia,jb}} + \frac{1}{2} \sum_{a-b} \sum_{g-h} \frac{q_{i(a-b)} q_{j(g-h)}}{R_{i(a-b),j(g-h)}} + \frac{1}{2} \sum_{lp} \sum_{lp'} \frac{q_{i(lp)} q_{j(lp')}}{R_{i(lp),j(lp')}} + \sum_{g-h} \sum_a \frac{q_{ia} q_{j(g-h)}}{R_{ia,j(g-h)}} + \right. \\
 & \left. \left. \sum_{\substack{d \neq H, H \text{ in HBIR} \\ \text{and } lp \text{ not in HBIR}}} \sum_{lp} \frac{q_{id} q_{j(lp)}}{R_{id,j(lp)}} + \sum_{lp} \sum_{a-b} \frac{q_{i(a-b)} q_{j(lp)}}{R_{i(a-b),j(lp)}} \right] \right\} + \sum_i \left\{ \sum_a 4\epsilon_{M,ia} \left[\left(\frac{\sigma_{M,ia}}{R_{M,ia}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{M,ia}}{R_{M,ia}} \right)^6 \right] + \right. \\
 & \left. \sum_{lp(\text{in HM})} k_{M,lp} \frac{q_M q_{i(lp)}}{R_{M,i(lp)}} + k \left(\sum_a \frac{q_M q_{ia}}{R_{M,ia}} + \sum_{a-b} \frac{q_M q_{i(a-b)}}{R_{M,i(a-b)}} + \sum_{lp(\text{not in HM})} \frac{q_M q_{i(lp)}}{R_{M,i(lp)}} \right) \right\} \quad (1)
 \end{aligned}$$

式中:前两项为 NMA 和水分子的键长伸缩振动能,分别采用谐振子和 Morse 势函数描述; k_r 表示力常数; r (nm) 和 r_{eq} (nm) 分别为键长真实值和平衡键长; D (kJ/mol) 表示解离能; α 为与力常数相关的参

数;第三项为键角弯曲振动能,采用谐振子势函数描述; f_θ 为键角力常数; θ ($^\circ$)和 θ_{eq} ($^\circ$)分别表示键角真实值和平衡键角.其它项为分子间的相互作用能,包括 van der Waals 相互作用能 E_{vdW} (kJ/mol) 和静电相互作用能 E_{ele} (kJ/mol); E_{vdW} 采用 Lennard-Jones 12-6 的势函数描述; E_{ele} 采用库仑定律来描述; i 和 j 代表相互作用的不同分子; a 和 b 表示分子内的不同原子; M 代表 Na^+ ; HBIR 为氢键相互作用区域,电荷分布由 ABEEM 获得; $\varepsilon_{ia,jb}$ 与 $\sigma_{ia,jb}$ 分别为第 i 个分子中的原子 a 和第 j 个分子中的原子 b 之间的势阱深度和碰撞直径; $R_{\text{IH},j(\text{lp})}$ 为氢键相互作用区域内的 H 原子与孤对电子的距离; $k_{\text{lp,H}}(R_{\text{IH},j(\text{lp})})$ 为氢键拟合函数; $R_{\text{M},i(\text{lp})}$ 和 $k_{\text{M,lp}}(R_{\text{M},i(\text{lp})})$ 分别为金属离子 M 和第 i 个分子的孤对电子(lp)的距离及它们之间的静电拟合函数; $R_{ia,j(\text{lp})}$ 是在氢键相互作用区域内第 i 个分子的氢键给体原子 a 与第 j 个分子中孤对电子的距离; $R_{ia,jb}$, $R_{i(a-b),j(g-h)}$, $R_{i(\text{lp}),j(\text{lp}')}$, $R_{ia,j(g-h)}$, $R_{ia,j(g-h)}$ 和 $R_{i(a-b),j(\text{lp})}$ 分别为第 i 个与第 j 个分子中的各电荷位点(原子、键、孤对电子)之间的距离; q_{ia} , $q_{i(a-b)}$ 和 $q_{i(\text{lp})}$ 分别为第 i 个分子中各位点所带的电荷.当体系发生结构变化时,依据 ABEEM/MM 模型计算电荷公式重新计算体系的电荷分布^[28],再由式(1)重新计算体系能量.为防止金属离子与配体之间以及配体分子之间相互作用两原子间的静电作用过度极化,采用特殊的静电拟合函数 $k_{\text{M,lp}}(R_{\text{M},i(\text{lp})})$ 和 $k_{\text{lp,H}}(R_{\text{IH},j(\text{lp})})$, 表达式如下:

$$k' = A - \frac{B}{1 + e^{\frac{R_{\text{lp,H}} - C}{D}}} \quad (2)$$

式中: A , B , C , D 为无量纲的参数, $R_{\text{lp,H}}$ (nm) 为原子与孤对电子的实际距离.

调节、优选参数时,选取 $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_n]^+$, $[\text{Na}(\text{NMA})_n]^+$ ($n=3\sim 8$) 最稳定结构,依据其 QM 方法结果,利用式(1)的势能函数,计算上述体系稳定结构,调节、优选参数直至 ABEEM/MM 获得的体系结构、能量、电荷分布与 QM 方法结果具有很好的一致性,再将参数应用到 2 种配体 $[\text{Na}(\text{NMA})_n \cdot (\text{H}_2\text{O})_m]^+$ ($n+m=4, 6$) 团簇体系验证参数的转移性. H_2O 和 NMA 的相关参数分别取自本课题组之前的工作^[19,31], 本文拟合确定了 Na^+ 的相关参数,列于表 1 中,其中 χ^* 表示价态电负性, $2\eta^*$ 表示价态硬度, σ 表示碰撞直径, ε 表示势阱深, Na^+ 的参考电荷为 1.0, 表 2 列出了 Na^+ 和 NMA 及 H_2O 之间的静电拟合函数, NMA 分子之间以及 NMA- H_2O 之间的氢键拟合函数的相关参数.

Table 1 Parameters of Na^+

Ion	χ^* (Pauling)	$2\eta^*$ (Pauling/electron)	σ/nm	$\varepsilon/(\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$
Na^+	7.076	8.7377	0.333045	0.002772

Table 2 Parameters $k_{\text{lp,d}}$ of clusters*

Interaction site	A	B	C	D
lp of O in NMA and Na^+	0.77615	0.13088	1.79200	0.08845
lp of O in H_2O and Na^+	0.79078	0.14650	1.98999	0.11550
lp of O in NMA and H-(—NH) in NMA	0.72600	0.04960	1.39780	0.10340
lp of O in NMA and H-(—CH ₃) in NMA	0.67000	—	—	—
lp of O in NMA and H in H_2O	0.60210	0.12970	1.87070	0.28420
lp of O in H_2O and H-(—NH) in NMA	0.64860	0.05840	0.90990	0.33760
lp of O in H_2O and H-(—CH ₃) in NMA	0.57000	—	—	—

* $k_{\text{lp,d}}$ is the electrostatic or hydrogen bond fitting function.

2 结果与讨论

2.1 QM 方法计算的体系结构

采用 QM 方法优化的 $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_n]^+$ ($n=3\sim 8$), $[\text{Na}(\text{NMA})_n]^+$ ($n=3\sim 8$) 和 $[\text{Na}(\text{NMA})_n(\text{H}_2\text{O})_m]^+$ ($n+m=4, 6$) 的最稳定结构分别见图 2~图 5.

由图 2 和图 3 可知, Na^+ 第一配位层 H_2O 个数最多为 4, 第一配位层与第二配位层之间的 H_2O 间形成氢键. 当只考虑第一配位层中的氧原子与中心金属离子 Na^+ , Na^+ 为中心, 以氧原子为顶点, 形成正四面体结构. Na^+ 第一配位层 NMA 个数为 4 或 6, 第一配位层与第二配位层之间的 NMA 间形成氢

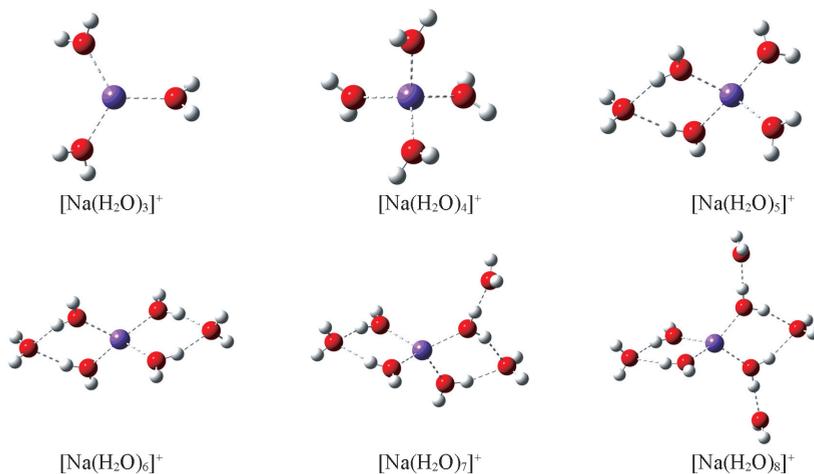


Fig.2 Optimized geometries of $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_n]^+$ ($n=3-8$)

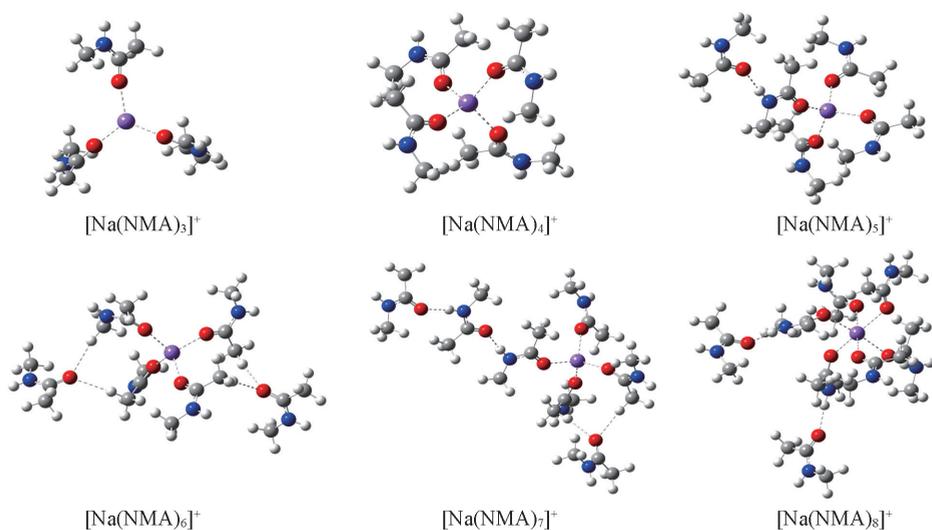


Fig.3 Optimized geometries of $[\text{Na}(\text{NMA})_n]^+$ ($n=3-8$)

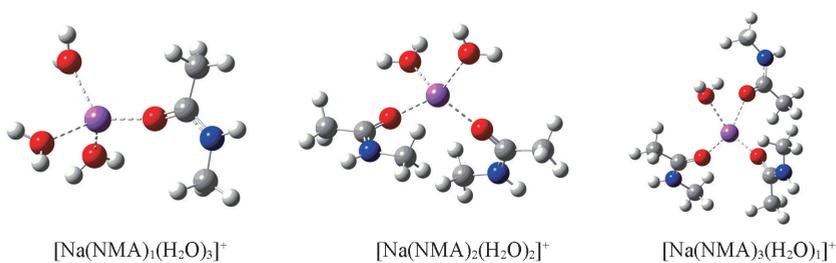


Fig.4 Optimized geometries of $[\text{Na}(\text{NMA})_n(\text{H}_2\text{O})_m]^+$ ($n+m=4$)

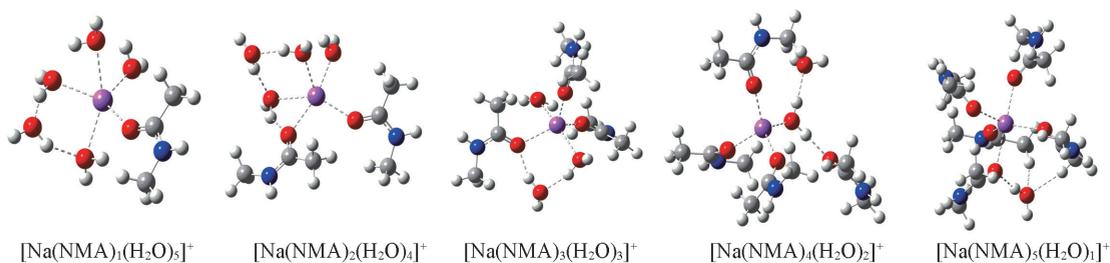


Fig.5 Optimized geometries of $[\text{Na}(\text{NMA})_n(\text{H}_2\text{O})_m]^+$ ($n+m=6$)

键,当NMA个数小于8时,第一配位层NMA个数最多为4,此时第一配位层为正四面体结构;当NMA个数为8时,第一配位层内NMA个数为6,形成八面体结构.

由图4和图5可见,对于 $[\text{Na}(\text{NMA})_n(\text{H}_2\text{O})_m]^+(n+m=4)$,只有一个配位层,即 H_2O 和NMA均直接与 Na^+ 配位,形成四面体结构.对于 $[\text{Na}(\text{NMA})_n(\text{H}_2\text{O})_m]^+(n+m=6)$,当NMA个数小于4时,第一配位层配位数为5;当NMA个数大于3时,第一配位层配位数为4,第一配位层结构为四面体.第一配位层分子与第二配位层分子之间形成分子间氢键.

2.2 ABEEM/MM的计算结果

2.2.1 $[\text{Na}(\text{NMA}/\text{H}_2\text{O})_n]^+(n=3\sim 8)$ 体系 采用ABEEM/MM和QM方法计算得到的 $[\text{Na}(\text{NMA}/\text{H}_2\text{O})_n]^+(n=3\sim 8)$ 体系的结构信息和平均结合能的对比列于表3.

Table 3 Comparisons of the structures and average binding energies of $[\text{Na}(\text{NMA}/\text{H}_2\text{O})_n]^+(n=3\sim 8)$ from QM, ABEEM/MM and OPLS-AA

$n\text{-H}_2\text{O}$	$R_{\text{Na}\cdots\text{O}}/\text{nm}$			$R_{\text{O}\cdots\text{H}}/\text{nm}$			$R_{\text{O}\cdots\text{H}}/\text{nm}$		
	QM	ABEEM/MM	OPLS-AA	QM	ABEEM/MM	OPLS-AA	QM	ABEEM/MM	OPLS-AA
3	0.2265	0.2283	0.2424	0.0968	0.0961	0.0965	—	—	—
4	0.2294	0.2303	0.2442	0.0967	0.0952	0.0964	—	—	—
5	0.2289	0.2292	0.2439	0.0968	0.0955	0.0966	0.1942	0.1983	0.1826
6	0.2286	0.2289	0.2437	0.0969	0.0954	0.0967	0.1945	0.1982	0.1828
7	0.2284	0.2286	0.2434	0.0969	0.0953	0.0967	0.1936	0.1975	0.1811
8	0.2282	0.2285	0.2430	0.0969	0.0952	0.0967	0.1931	0.1967	0.1800
AAD	—	0.0006	0.0151	—	0.0014	0.0002	—	0.0039	0.0122
RRMSD(%)	—	0.37	6.61	—	1.46	0.22	—	1.99	6.31
$n\text{-H}_2\text{O}$	$\angle \text{Na}\cdots\text{O}-\text{H}/(^{\circ})$			$\angle \text{O}\cdots\text{H}-\text{O}/(^{\circ})$			$\Delta E/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$		
	QM	ABEEM/MM	OPLS-AA	QM	ABEEM/MM	OPLS-AA	QM	ABEEM/MM	OPLS-AA
3	127.27	127.56	129.06	—	—	—	83.86	71.48	84.96
4	127.17	127.17	129.31	—	—	—	77.11	68.10	80.22
5	131.72	131.80	137.48	158.08	157.55	170.46	74.04	67.55	75.65
6	126.35	126.80	145.07	158.28	157.85	170.44	71.82	65.45	72.45
7	127.12	127.50	145.11	162.32	162.07	171.01	67.74	59.02	68.48
8	128.04	128.30	145.31	164.93	164.86	171.45	64.36	54.21	65.25
AAD	—	0.24	10.62	—	0.32	9.94	—	8.85	1.35
RRMSD(%)	—	0.23	10.16	—	0.23	6.36	—	12.38	2.17
$n\text{-NMA}$	$R_{\text{Na}\cdots\text{O}}/\text{nm}$			$R_{\text{C}=\text{O}}/\text{nm}$			$R_{\text{O}\cdots\text{H}}/\text{nm}$		
	QM	ABEEM/MM	OPLS-AA	QM	ABEEM/MM	OPLS-AA	QM	ABEEM/MM	OPLS-AA
3	0.2196	0.2323	0.2417	0.1245	0.1224	0.1236	—	—	—
4	0.2273	0.2329	0.2429	0.1243	0.1224	0.1235	—	—	—
5	0.2276	0.2327	0.2427	0.1243	0.1223	0.1234	0.1887	0.1944	0.1799
6	0.2266	0.2374	0.2425	0.1240	0.1226	0.1234	0.2417	0.2507	0.1789
7	0.2278	0.2341	0.2426	0.1242	0.1224	0.1405	0.2133	0.2202	0.1792
8	0.2477	0.2481	0.2469	0.1240	0.1227	0.1232	0.1928	0.1991	0.1803
AAD	—	0.0068	0.0140	—	0.0018	0.0034	—	0.0070	0.0296
RRMSD(%)	—	3.42	6.72	—	1.44	5.37	—	3.38	17.40
$n\text{-NMA}$	$\angle \text{Na}\cdots\text{O}=\text{C}/(^{\circ})$			$\angle \text{O}\cdots\text{H}-\text{C}/\text{N}/(^{\circ})$			$\Delta E/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$		
	QM	ABEEM/MM	OPLS-AA	QM	ABEEM/MM	OPLS-AA	QM	ABEEM/MM	OPLS-AA
3	167.69	167.57	171.99	—	—	—	122.25	113.06	46.05
4	145.37	144.91	168.01	—	—	—	106.76	103.87	42.15
5	142.92	142.47	167.92	175.48	176.43	169.53	97.80	100.03	36.37
6	150.48	149.92	164.46	168.43	166.34	169.99	83.14	78.86	32.46
7	139.30	139.42	166.45	173.98	173.63	170.14	82.06	79.78	29.59
8	129.32	130.78	160.41	176.46	177.48	169.01	84.52	85.59	26.40
AAD	—	0.53	20.70	—	1.10	4.70	—	3.66	60.59
RRMSD(%)	—	0.48	15.43	—	0.73	2.99	—	4.65	62.93

由表3可见,对 $[\text{Na}(\text{NMA}/\text{H}_2\text{O})_n]^+(n=3\sim 8)$,ABEEM/MM的计算结果与QM相比, Na^+ 与配体中氧原子之间的平均距离 $R_{\text{Na}\cdots\text{O}}$, H_2O 中 $\text{O}-\text{H}$ 键的平均键长 $R_{\text{O}\cdots\text{H}}$,NMA中羰基键的平均键长 $R_{\text{C}=\text{O}}$,

NMA 和 H₂O 之间平均氢键距离 $R_{O\cdots H}$ 的平均绝对偏差(AAD)均小于 0.008 nm, $\angle Na\cdots O-H$, H₂O 之间氢键角 $\angle O\cdots H-O$, NMA 之间氢键角 $\angle O\cdots H-C/N$ 都相差较小, $\angle O\cdots H-C/N$ 的 AAD 最大, 也仅为 1.10°, 平均结合能的相对均方根偏差(RRMSD)分别为 12.38%和 4.65%. 对比结果表明, 使用 ABEEM/MM 力场计算所得结构与从头计算方法基本吻合, 整体结果优于 OPLS-AA 力场方法.

ABEEM/MM 和 QM 方法计算的 $[Na(NMA/H_2O)_n]^+(n=3\sim 8)$ 体系的所有原子位点电荷的相关性, 及两种方法下 Na⁺ 的电荷对比见表 4. 由表 4 可见, $[Na(NMA/H_2O)_n]^+(n=3\sim 8)$ 体系的 ABEEM/MM

Table 4 Linear correlations of charge distributions of $[Na(NMA/H_2O)_n]^+(n=3\sim 8)$ from QM and ABEEM/MM

$n-H_2O$	$Y = AX + B$	R	S	U_{max}	$q_{Na^+}/a.u.$	
					QM	ABEEM/MM
3	$Y = 1.2304X - 0.0230$	0.9771	0.0970	0.2249	0.7899	0.7598
4	$Y = 1.3037X - 0.0234$	0.9878	0.0699	0.1983	0.7523	0.7597
5	$Y = 1.3403X - 0.0213$	0.9870	0.0728	0.2208	0.7474	0.7596
6	$Y = 1.3619X - 0.0190$	0.9874	0.0715	0.2360	0.7444	0.7587
7	$Y = 1.3604X - 0.0164$	0.9891	0.0652	0.2316	0.7398	0.7585
8	$Y = 1.3588X - 0.0144$	0.9905	0.0601	0.2268	0.7356	0.7584

$n-NMA$	$Y = AX + B$	R	S	U_{max}	$q_{Na^+}/a.u.$	
					QM	ABEEM/MM
3	$Y = 1.1628X - 0.0044$	0.9864	0.0463	0.1112	0.7747	0.8068
4	$Y = 1.1930X - 0.0039$	0.9875	0.0430	0.1012	0.7326	0.8351
5	$Y = 1.2050X - 0.0034$	0.9864	0.0446	0.1048	0.7290	0.8327
6	$Y = 1.1818X - 0.0025$	0.9878	0.0404	0.1113	0.7369	0.8387
7	$Y = 1.1974X - 0.0023$	0.9861	0.0436	0.1179	0.7251	0.8183
8	$Y = 1.1891X - 0.0019$	0.9878	0.0403	0.0983	0.7606	0.8570

和 QM 电荷的相关性较好, 斜率在 1.16~1.37 之间, 线性相关系数 R 均在 0.97 以上, 标准偏差 S 均小于 0.10, 最大偏差 U_{max} 在 0.10~0.24 之间. 由 ABEEM/MM 和 QM 方法计算得到的 $[Na(NMA/H_2O)_n]^+(n=3\sim 8)$ 体系电荷对比的线性相关见图 6.

2.2.2 $[Na(NMA)_n(H_2O)_m]^+(n+m=4, 6)$ 体系 采用 ABEEM/MM 和 QM 方法计算得到的 $[Na(NMA)_n(H_2O)_m]^+(n+m=4, 6)$ 体系的结构信息和平均结合能的结果对比见表 5.

由表 5 可见, ABEEM/MM 的计算结果与 QM 相比, Na⁺ 与配体中氧原子之间的平均距离 $R_{Na\cdots O}$ 的

AAD 小于 0.005 nm, $\angle Na\cdots O-C/H$, NMA 和 H₂O 之间氢键角 $\angle O\cdots H-C/N/O$ 的 AAD 均小于 4°,

Table 5 Comparisons of the structures and average binding energies of $[Na(NMA)_n(H_2O)_m]^+(n+m=4, 6)$ from QM, ABEEM/MM and OPLS-AA

$n-NMA$	$m-H_2O$	$R_{Na\cdots O}/nm$			$R_{C=O/O-H}/nm$			$R_{O\cdots H}/nm$		
		QM	ABEEM/MM	OPLS-AA	QM	ABEEM/MM	OPLS-AA	QM	ABEEM/MM	OPLS-AA
1	3	0.2283	0.2478	0.2439	0.1007	0.0999	0.1003	—	—	—
2	2	0.2267	0.2279	0.2135	0.1059	0.1046	0.1055	—	—	—
3	1	0.2284	0.2354	0.2432	0.1134	0.1118	0.1127	0.2034	0.2246	—
1	5	0.2399	0.2397	0.2488	0.0997	0.0981	0.0990	0.1826	0.1990	0.1807
2	4	0.2400	0.2396	0.2504	0.1028	0.1014	0.1020	0.1796	0.1938	0.1922
3	3	0.2386	0.2389	0.2500	0.1064	0.1044	0.1053	0.1795	0.1972	0.2087
4	2	0.2269	0.2315	0.2420	0.1107	0.1092	0.1102	0.1843	0.2075	0.1739
5	1	0.2379	0.2397	0.2477	0.1165	0.1149	0.1156	0.2180	0.2307	—
AAD		—	0.0044	0.0124	—	0.0015	0.0007	—	0.0176	0.0135
RRMSD(%)		—	0.91	1.52	—	1.43	0.70	—	9.35	9.23

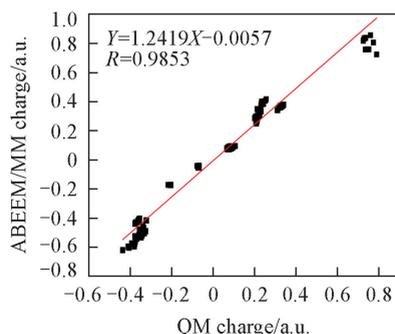


Fig.6 Linear correlation of charge distributions from ABEEM/MM and QM of $[Na(NMA/H_2O)_n]^+(n=3\sim 8)$

Continued

<i>n</i> -NMA	<i>m</i> -H ₂ O	$\angle \text{Na}\cdots\text{O}-\text{C}/\text{H}/(^{\circ})$			$\angle \text{O}\cdots\text{H}-\text{C}/\text{N}/\text{O}/(^{\circ})$			$\Delta E/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$		
		QM	ABEEM/MM	OPLS-AA	QM	ABEEM/MM	OPLS-AA	QM	ABEEM/MM	OPLS-AA
1	3	138.89	137.69	140.42	—	—	—	86.24	92.33	71.61
2	2	149.76	149.32	149.36	—	—	—	93.27	101.47	62.91
3	1	149.82	150.49	159.65	127.54	121.83	—	100.84	105.65	52.60
1	5	128.16	132.44	134.95	152.43	145.91	160.24	75.45	72.09	63.75
2	4	126.06	129.91	135.77	158.06	154.91	144.71	79.74	82.94	58.00
3	3	124.28	127.22	138.50	158.76	156.61	132.70	80.63	81.82	52.07
4	2	147.64	144.38	155.85	177.43	173.11	177.37	81.38	89.30	46.06
5	1	136.82	139.30	145.65	163.63	165.48	—	86.15	92.22	39.68
AAD	—	—	2.39	7.44	—	3.95	11.82	—	5.10	29.63
RRMSD(%)	—	—	1.99	6.21	—	2.75	9.36	—	6.51	37.53

平均结合能的 AAD 小于 5.2 kJ/mol. 使用 ABEEM/MM 力场计算所得结构与从头计算方法基本吻合, 整体结果优于 OPLS-AA 力场方法.

由表 6 可见, $[\text{Na}(\text{NMA})_n(\text{H}_2\text{O})_m]^+(n+m=4, 6)$ 体系的 ABEEM/MM 和 QM 电荷的相关性较好,

Table 6 Linear correlations of charge distributions of $[\text{Na}(\text{NMA})_n(\text{H}_2\text{O})_m]^+(n+m=4, 6)$ from QM and ABEEM/MM

<i>n</i> -NMA	<i>m</i> -H ₂ O	$Y = AX + B$	<i>R</i>	<i>S</i>	U_{\max}	$q_{\text{Na}}/\text{a.u.}$	
						QM	ABEEM/MM
1	3	$Y=1.2818X-0.0128$	0.9845	0.0649	0.1586	0.7496	0.7895
2	2	$Y=1.2601X-0.0084$	0.9827	0.0611	0.1251	0.7505	0.8224
3	1	$Y=1.2170X-0.0054$	0.9822	0.0560	0.1476	0.7491	0.8176
1	5	$Y=1.2936X-0.0104$	0.9822	0.0724	0.2036	0.7646	0.7749
2	4	$Y=1.2916X-0.0079$	0.9816	0.0668	0.1562	0.7533	0.8088
3	3	$Y=1.2370X-0.0052$	0.9773	0.0665	0.1905	0.7453	0.8012
4	2	$Y=1.2408X-0.0044$	0.9803	0.0585	0.2274	0.7373	0.8315
5	1	$Y=1.1906X-0.0030$	0.9889	0.0403	0.1114	0.7419	0.8553

斜率在 1.19~1.30 之间, 线性相关系数 *R* 在 0.97 以上, 标准偏差 *S* 在 0.04~0.08 之间, 最大偏差 U_{\max} 在 0.11~0.23 之间.

ABEEM/MM 和 QM 方法计算的 $[\text{Na}(\text{NMA})_n \cdot (\text{H}_2\text{O})_m]^+(n+m=4, 6)$ 体系电荷对比的线性相关见图 7. ABEEM/MM 与 QM 的结果具有较好的一致性. ABEEM/MM 参数适用于 $[\text{Na}(\text{NMA})_n(\text{H}_2\text{O})_m]^+(n+m=4, 6)$ 体系.

2.2.3 计算效率 ABEEM/MM 方法具有快速计算的特点, 其计算速度远高于 QM 方法, 具体对比结果见表 7.

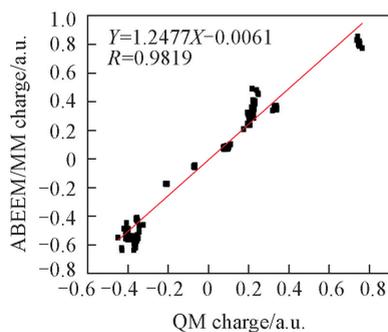


Fig.7 Linear correlation of charge distributions from ABEEM/MM and QM of $[\text{Na}(\text{NMA})_n(\text{H}_2\text{O})_m]^+(n+m=4, 6)$

Table 7 Comparisons of the time of optimization from QM and ABEEM/MM

<i>m</i> -H ₂ O	<i>t</i> /s		<i>n</i> -NMA	<i>t</i> /s		<i>n</i> -NMA	<i>m</i> -H ₂ O	<i>t</i> /s	
	QM ^a	ABEEM/MM ^b		QM ^a	ABEEM/MM ^b			QM ^a	ABEEM/MM ^b
3	94.50	0.02	3	11266.00	3.79	1	3	1735.80	2.86
4	124.54	0.55	4	33110.20	6.65	2	2	5575.00	1.91
5	311.00	1.20	5	75958.80	9.09	3	1	12766.60	4.28
6	257.40	2.69	6	150446.40	14.54	1	5	3428.90	2.37
7	1260.05	2.30	7	193496.96	21.17	2	4	11621.40	3.1
8	1765.00	3.59	8	633740.90	18.18	3	3	20328.00	4.88
						4	2	53743.90	8.67
						5	1	101921.90	10.59

a. On a Dell R620 server, with two Intel Xeon E5-2670, 8 cores @ 2.60 GHz CPU; *b.* on a PC with an Intel(R) Pentium(R) G630, Dual-Core@2.70 GHz CPU.

由表 7 可见, ABEEM/MM 方法的计算时间明显少于 QM 方法的计算时间, 而且随着研究体系的增大, 这种优势越明显. ABEEM/MM 方法在快速获得复合物结构的同时, 立即得到其结合能.

3 结 论

在量子化学方法的基础上, 构建适用于 Na⁺-NMA/H₂O 体系的 ABEEM/MM 浮动电荷势能函数, 优选并确定相关参数. 结果表明, 与量子化学方法相比, ABEEM/MM 计算获得的 Na⁺与配体间距离的 AAD 均小于 0.007 nm, RRMSD 均小于 3.5%, 夹角的 AAD 小于 2.4°, RRMSD 小于 2.0%, 结合能的 AAD 小于 8.9 kJ/mol, RRMSD 小于 12.4%. ABEEM/MM 电荷分布与 QM 电荷分布的线性相关系数在 0.97 以上. 为进一步将 ABEEM/MM 推广应用到含金属离子的蛋白质水溶液等复杂体系奠定了基础.

参 考 文 献

- [1] Anson L., *Nature*, **2006**, 440(7083), 439
- [2] Finkelstein J., *Nature*, **2009**, 460(7257), 813
- [3] Klassen S. J., Anderson G. S., Blades T. A., Kebarle P., *J. Phys. Chem.*, **1996**, 100(33), 14218—14227
- [4] Peschke M., Blades T. A., Kebarle P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122(42), 10440—10449
- [5] Li P. F., Kenneth M. M. J., *Chem. Rev.*, **2017**, 117(3), 1564—1686
- [6] Bakker J. H., *Chem. Rev.*, **2008**, 108(4), 1456—1473
- [7] Nostro L. P., Ninham W. B., *Chem. Rev.*, **2012**, 112(4), 2286—2322
- [8] Marcus Y., *Chem. Rev.*, **2009**, 109(3), 1346—1370
- [9] Ohtaki H., Radnai T., *Chem. Rev.*, **1993**, 93(3), 1157—1204
- [10] Ansell S., Barnes A. C., Mason P. E., Neilson G. W., Ramos S., *Biophys. Chem.*, **2006**, 124, 171—179
- [11] Peters M. B., Yang Y., Wang B., Molnár F. L., Weaver N. M., Merz M. K., *J. Chem. Theory Comput.*, **2010**, 6(9), 2935—2947
- [12] Joung S. I., Cheatham E. T., *J. Phys. Chem. B*, **2008**, 112(30), 9020—9041
- [13] Duarte F., Bauer P., Barrozo A., Amrein A. B., Purg M., Aqvist J., Kamerlin C. L. S., *J. Phys. Chem. B*, **2014**, 118(16), 4351—4363
- [14] Hu L. H., Ryde U., *J. Chem. Theory Comput.*, **2011**, 7(8), 2452—2463
- [15] Pattanayak K. S., Chowdhuri S., *J. Mol. Liq.*, **2012**, 172(12), 102—109
- [16] Zhang J. J., Yang W., Piquemal P. J., Ren P. Y., *J. Chem. Theory Comput.*, **2012**, 8(4), 1314—1324
- [17] Yu H. B., Mazzanti L. C., Whitfield W. T., Koeppel E. R., Andersen S. O., Roux B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132(31), 10847—10856
- [18] Warren L. G., Patel S., *J. Chem. Phys.*, **2007**, 127, 064509
- [19] Yang Z. Z., Wu Y., Zhao D. X., *J. Chem. Phys.*, **2004**, 120(6), 2541—2557
- [20] Bostick D. L., Brooks C. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 13185—13187
- [21] Bostick D. L., Brooks C. L., *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **2007**, 104(22), 9260—9265
- [22] Bliznyuk A. A., Rendell B., *J. Phys. Chem. B*, **2004**, 108(36), 13866—13873
- [23] Jorgensen W. L., *J. Chem. Theory Comput.*, **2007**, 3(6), 1877
- [24] Yang Z. Z., Ye Y. J., Tang A. Q., *Quantum Chemistry of Macromolecular Systems*, Jilin University Press, Changchun, **2000**, 124—155 (杨忠志, 叶元杰, 唐敖庆. 大分子体系的量子化学, 长春: 吉林大学出版社, **2000**, 124—155)
- [25] Yu Y. B., Liu C., Gong L. D., *Chem. J. Chinese Universities*, **2016**, 37(8), 1468—1475 (于泳博, 刘翠, 宫利东. 高等学校化学学报, **2016**, 37(8), 1468—1475)
- [26] Wang J. J., Liu C., Yang Z. Z., *Chem. J. Chinese Universities*, **2013**, 34(1), 142—148 (王晶晶, 刘翠, 杨忠志. 高等学校化学学报, **2013**, 34(1), 142—148)
- [27] Liu C., Li Y., Han B. Y., Gong L. D., Lu L. N., Yang Z. Z., Zhao D. X., *J. Chem. Theory Comput.*, **2017**, 13(5), 2098—2111
- [28] Yang Z. Z., Cui B. Q., *J. Chem. Theory Comput.*, **2007**, 3(4), 1561—1568
- [29] Yang Z. Z., Wang J. J., Zhao D. X., *J. Comput. Chem.*, **2014**, 23(35), 1690—1706
- [30] Gong L. D., *Sci. China Chem.*, **2012**, 55(12), 2471—2484
- [31] Gong L. D., Ren W. H., Zhang Y. L., Li W. B., *Sci. China Chem.*, **2016**, 48(1), 114—125 (宫利东, 任伟贺, 张樱露, 李伟波, 杨忠志. 中国科学: 化学, **2016**, 48(1), 114—125)
- [32] Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M.,

Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell P. G., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas O., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J., *Gaussian 09, D.01*, Gaussian Inc., Wallingford CT, **2013**

Study on the Interactions Between Na^+ and *N*-Methylacetamide and Water by the ABEEM/MM[†]

PAN Yiming, ZHANG Jing, TIAN Bo, YAO Jingjing, GONG Lidong*,
LIU Cui*, YANG Zhongzhi

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Liaoning Normal University,
Dalian 116029, China)

Abstract The geometries, binding energies of $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_n]^+$ ($n = 3-8$), $[\text{Na}(\text{NMA})_n]^+$ ($n = 3-8$), $[\text{Na}(\text{NMA})_n(\text{H}_2\text{O})_m]^+$ ($n+m = 4, 6$) ($\text{NMA} = N$ -methylacetamide) were studied with the quantum chemical MP2/6-311++G(*d,p*)//B3LYP/6-31+G(*d,p*) level of theory and atom-bond electronegativity equalization method fused into molecular mechanics(ABEEM/MM) fluctuating charge force field. Based on the quantum chemical results, the polarizable ABEEM/MM potential energy functions of the above system were constructed, and the relative parameters were optimized and determined. The results show that the structures, binding energies, charge distributions obtained by ABEEM/MM are in good agreement with those from quantum chemical method(QM). The average absolute deviations(AAD) of distances of Na^+ -ligand, angles, and binding energies are less than 0.007 nm, 2.4°, 8.9 kJ/mol, respectively. The relative root mean square deviations(RRMSD) of distances of Na^+ -ligand, angles, and binding energies are less than 3.5%, 2.0%, 12.4%, respectively. The linear correlation coefficients of the charge distributions from ABEEM/MM and QM are above 0.97.

Keywords Atom-bond electronegativity equalization method fused into molecular mechanics(ABEEM/MM); Sodium ion; *N*-Methylacetamide; Polarizable force field

(Ed.: Y, Z, S)

[†] Supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos.21133005, 21603091), the Natural Science Foundation of Liaoning Province, China (No.20180550163) and the Innovative Practice Program of Liaoning Normal University, China (No.cx201801012).