

### Mecánica Molecular (MM):

No es un método mecánico cuántico !

No trata con  $\hat{H}$ , funciones de onda ni densidades electrónicas

- Modela los sistemas moleculares como compuestos por átomos que se mantienen unidos por enlaces caracterizados por parámetros como tensión de enlace y flexión de enlace
- Permite interacciones entre átomos no enlazados
- Trabaja con una expresión de E potencial que depende de las posiciones atómicas
- Minimizando esta energía para varios conformeros moleculares predice geometrías de equilibrio y energías relativas
- Son mucho más rápidos que los métodos MC, por lo que se pueden modelar compuestos de hasta 1000 átomos

Los cambios de energía de las moléculas se asocian con:

- estiramientos de enlace ( $V_{ten}$ )
- flexiones de ángulos de enlace ( $V_{flex}$ )
- flexiones fuera del plano ( $V_{ffp}$ )
- torsiones en torno a los enlaces, rotac. Internas, ( $V_{tor}$ )
- interacciones entre estos movimientos que provocan términos cruzados ( $V_{cruz}$ )
- atracciones y repulsiones de van der Waals, entre átomos no enlazados ( $V_{vdW}$ )
- interacciones electrostáticas entre átomos ( $V_{el}$ )

Energía Estérica (V) = la suma de estas contribuciones:

$$V = V_{ten} + V_{flex} + V_{ffp} + V_{tor} + V_{cruz} + V_{vdW} + V_{el}$$

### Mecánica Molecular (MM):

En MM además de las coordenadas de c/ átomo hay que especificar qué átomos están enlazados entre sí

Las expresiones utilizadas para c/u de los términos en:

$$V = V_{ten} + V_{flex} + V_{ffp} + V_{tor} + V_{cruz} + V_{vdW} + V_{el}$$

definen lo que se conoce como **campo de fuerzas (CF)** en MM

Un campo de fuerzas contiene expresiones analíticas para c/ término + los valores de todos los parámetros que intervengan en ellas

Un CF asigna a c/átomo un número de posibles **tipos de átomo** dependiendo del # atómico y el entorno molecular

Ejemplos (Carbono) : - C  $sp^3$  (Hidrógeno) : - H unido a C  
- C  $sp^2$  - H unido a O  
- C  $sp$  - H unido a N  
- C carbonilo  
- C aromático

AMBER  
CHARMm  
MM2

**Terminología:** 1,2 átomos enlazados 1,3 át separados por 2 enlaces  
1,4 át sep. por 3 enlaces 1,n át separados por (n-1) enlaces

### Mecánica Molecular (MM):

#### Tensión ( $V_{ten}$ )

Se calcula como la suma de las  $V_{ten}$  asociadas a cada par de átomos enlazados en el sistema molecular:

$$V_{ten} = \sum_{1,2} V_{ten,ij}$$

Cada término de la puede calcularse según dif. Aprox.

La más simple es el Oscilador Armónico:

$$V_{ten,ij} = \frac{1}{2} k_{ij} (l_{ij} - l_{ij}^0)^2 \quad \text{AMBER, CHARMM}$$

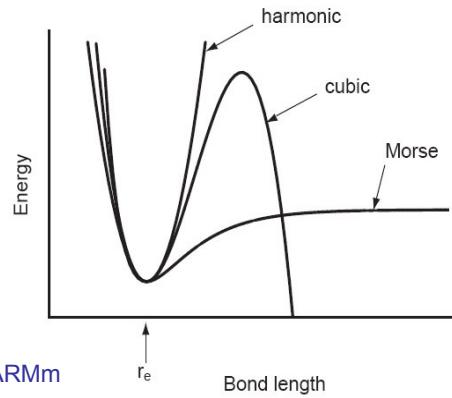
Pero también puede modelarse como:

potencial cúbico:

$$V_{ten,ij} = \frac{1}{2} k_{ij} (l_{ij} - l_{ij}^0)^2 \left[ 1 - 2(l_{ij} - l_{ij}^0) \right] \quad \text{MM2}$$

O potencial de Morse:

$$V_{ten,ij} = D_e \left[ 1 - e^{-\alpha(l_{ij} - l_{ij}^0)} \right]^2$$



### Mecánica Molecular (MM):

#### Flexión ( $V_{flex}$ )

Se calcula como la suma de las  $V_{flex}$  asociadas a cada trio de átomos formando ángulos de enlace

$$V_{flex} = \sum V_{flex,ijk}$$

La más simple, potencial armónico

$$V_{flex,ijk} = \frac{1}{2} k_{ijk} (\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^0)^2 \quad \text{AMBER and CHARMM}$$

Potencial de 6<sup>to</sup> orden:

$$V_{flex,ijk} = \frac{1}{2} k_{ijk} (\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^0)^2 \left[ 1 - 7 \times 10^{-8} (\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^0)^4 \right] \quad \text{MM2}$$

**Mecánica Molecular (MM):**

**Torsión ( $V_{tor}$ )**

Se calcula como la suma de las  $V_{tor}$  asociadas a cada par de átomos 1,4

**Ej.** En  $H_3C-CH_3$  c/u de los átomos de H enlazados al C de la izquierda tiene una relación 1,4 con c/ H de la derecha, dando 9 términos de torsión



$$V_{tor} = \sum_{1,4} V_{tor,ijkl}$$

$$V_{tor,ijkl} = \frac{1}{2} V_n [1 + \cos(n\phi_{ijkl} - \phi_{ijkl}^0)] \quad \text{AMBER}$$

donde  $n = \#$  de mín. en  $360^\circ$

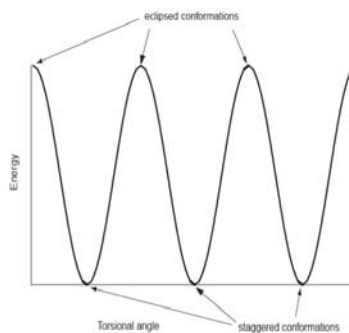
$\phi_0$  determina las posiciones de los mín

$V_n, V_1, V_2$  y  $V_3$  = parámetros que dependen de los tipos de átomos

$$V_{tor,ijkl} = \frac{1}{2} [V_1 - V_2 \cos(n\phi_{ijkl})] \quad \text{CHARMm}$$

$$V_{tor,ijkl} = \frac{1}{2} [V_1(1 + \cos\phi) + V_2(1 - \cos 2\phi) + V_3(1 + \cos 3\phi)]$$

MM2



**Mecánica Molecular (MM):**

**Flexión fuera del plano ( $V_{ffp}$ )**

Involucra cuartetos de átomos  $ijkl$ , de modo que forman 3 ángulos:  $ijk, ijl$  y  $jkl$   
Es una medida de la energía necesaria para mover al átomo  $j$  con respecto al plano  $ikl$

$$V_{ffp} = \sum V_{ffp,ijkl}$$

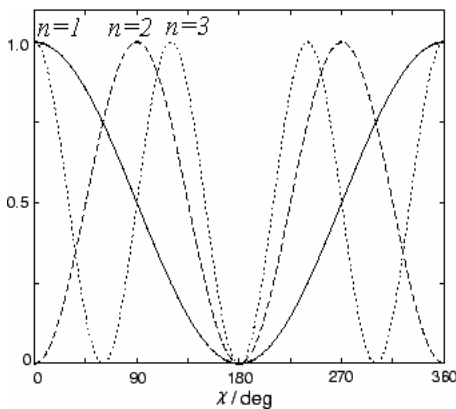
La más simple, potencial armónico

$$V_{ffp,ijkl} = \frac{1}{2} k_{ijkl} (\chi_{ijkl} - \chi_{ijkl}^0)^2$$

Serie de Fourier, generalmente de orden 2:

$$V_{ffp} = \sum_{n=1}^2 \frac{1}{2} V_n [1 + \cos(n\chi + \delta_n)]$$

$\delta_n$  se escoge de modo que para valores positivos de  $V_n$ , la función tenga mínimo en  $180^\circ$



### Mecánica Molecular (MM):

#### **Términos cruzados ( $V_{cruz}$ )**

Incluyen interacciones entre los movimientos de tensión, flexión y torsión

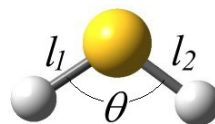
Ejemplo: tensión-flexión

$$V_{cruz} = \frac{1}{2} k_{12} (\Delta l_1 + \Delta l_2) \Delta \theta$$

$\Delta l_1$  = variación de longitud del enlace 1

$\Delta l_2$  = variación de longitud del enlace 2

$\Delta \theta$  = variación del ángulo  $\theta$



MM2, MMFF94:

solamente incluyen interacciones tensión –flexión

AMBER, CHARMM, DREIDING, UFF y TRIPOS:

No incluyen términos cruzados

MM3 y MM4:

Incluyen tensión-flexión, flexión-flexión y tensión-torsión

### Mecánica Molecular (MM):

#### **Interacciones electrostáticas ( $V_{el}$ )**

En general se toma como la suma de las interacciones electrostáticas de todos los pares de átomos, excepto pares 1,2 y 1,3

$$V_{el} = \sum_{i \geq 4} V_{el,ij}$$

Y para calcular cada  $V_{el,ij}$  se asignan cargas atómicas parciales ( $Q$ ) a los átomos y luego se emplea la expresión de Coulomb:

$$V_{el,ij} = \frac{Q_i Q_j}{\epsilon_r R_{ij}} \quad \epsilon = \text{cte. dieléctrica}$$

Para obtener las  $Q$  se usan diferentes métodos:

Ejemplo, MMFF94:  $Q_i = Q_{i,formal} + \sum w_{ki}$

$Q_{i,formal}$  = se obtienen de las estructuras de Lewis  
(dividiendo los e- de cada enlace por igual entre los átomos enlazados)

$w_{ki}$  = parámetro que representa la contribución de la carga al átomo  $i$  procedente del enlace entre los átomos  $i$  y  $k$

Sus valores se obtienen por ajuste de mínimos cuadrados de modo que se reproduzcan los momentos dipolares (HF/6-31G\*) de varios cientos de moléculas

### Mecánica Molecular (MM):

#### Interacciones de van der Waals ( $V_{vdW}$ )

Conocidas también como *interacciones no enlazantes*

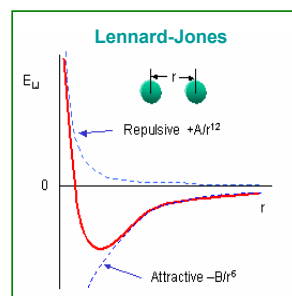
El término  $V_{vdW}$  se toma como la suma de las interacciones entre todos los pares de átomos 1,4; 1,5; 1,6 ....

$V_{vdW} = \sum_{i,j \geq 4} V_{vdW,ij}$  Cada término  $V_{vdW,ij}$  incluye las atracciones debidas a las fuerzas dispersivas de London y las repulsiones de Pauli principalmente

$$V_{vdW,ij} = \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \quad \text{CHARMm}$$

$$V_{vdW,ij} = k_{ij} \left[ \left( \frac{\sum R_{vdW}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left( \frac{\sum R_{vdW}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad \text{AMBER}$$

$$V_{vdW,ij} = k_{ij} \left[ 2.9 \times 10^5 e^{-12.5 \frac{r_{ij}}{R}} - 2.25 \left( \frac{R}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad \text{MM2}$$



### Mecánica Molecular (MM):

#### Términos de Campos de Fuerza más comunes:

Name	Use	Energy Term
Harmonic	Bond stretch	$k(l - l_0)^2$
Harmonic	Angle bend	$k(\theta - \theta_0)^2$
Cosine	Torsion	$k[1 + \cos(n\theta)]$
Leonard-Jones 6-12	van der Waals	$4k \left( \frac{A}{r} \right)^{12} - \left( \frac{B}{r} \right)^6$
Leonard-Jones 10-12	van der Waals	$4k \left( \frac{A}{r} \right)^{12} - \left( \frac{B}{r} \right)^{10}$
Coulomb	Electrostatic	$\frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon_0 r}$
Taylor	Stretch-bend	$k(\theta - \theta_0)[(l_1 - l_{1_0})(l_2 - l_{2_0})]$
Morse	Bond stretch	$D_e[1 - e^{-\alpha(l-l_0)}]^2$

$l$ -bond length.

$\theta$ -bond angle.

$k$ ,  $\alpha$ ,  $A$ ,  $B$ -constants particular to the elements in a certain hybridization state.

$n$ -an integer.

$r$ -nonbond distance.

$q$ -charge.

$D_e$ -dissociation energy.

### Mecánica Molecular (MM):

¿Qué propiedades se pueden modelar con MM?

Geometrías  
Diferencias de energías (*Confórmeros*)  
Interacciones intermoleculares e intramoleculares

¿Qué NO se puede modelar con MM?

Reacciones químicas !

¿Qué tal funciona la MM?

MUY RAPIDO



Si se aplican campos de fuerza bien parametrizados a compuestos similares a los usados en la parametrización!

MM1, MM2, MMF, TRIPOS: moléculas orgánicas

AMBER, CHARMM, GROMOS: proteínas y ácidos nucleicos

UFF: sistemas inorgánicos (sin modificación de parámetros)

UFF, DREIDING: toda la TP

### Métodos QM/MM:

#### Métodos mecánico cuánticos (QM)

- Pueden tratar reacciones químicas
- No pueden tratar sistemas muy grandes

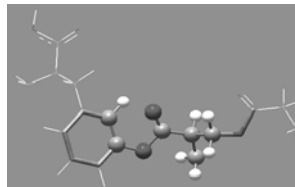
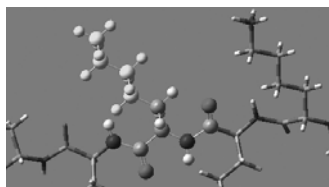
#### Métodos de mecánica molecular (MM)

- No pueden tratar reacciones químicas
- Pueden tratar sistemas muy grandes



#### Reglas de partición:

- Cualquier enlace que se esté formando o rompiendo tiene que estar en la región QM
- Cualquier región que sufra cambios de hibridación tiene que estar en la región QM
- Las regiones aromáticas del sistema deben quedar completas en una región
- Cuando hay efectos importantes 1,2; 1,3; 1,4; ... los átomos involucrados deben quedar en una región
- Tener en cuenta que QM/MM no permite transferencias de cargas entre diferentes regiones



### Dinámica Molecular :

Tiene en cuenta la evolución de los sistemas químicos en el tiempo. Necesita expresiones de Energía (generalmente usa MM)

#### Pasos en una simulación con Dinámica Molecular:

1. **Escoger las posiciones iniciales de los átomos.** Se parte de geometrías no necesariamente optimizadas. Ej: sistemas en solución, molécula de soluto en el centro de un conjunto de moléculas de solvente (distribución solvente puro)
2. **Escoger un conjunto de velocidades atómicas iniciales.** Que en general obedecen la ley de distribución de Boltzman con la T. Luego se normalizan de modo que el momento total del sistema sea =0  $f(E) = \frac{1}{Ae^{E/k_B T}}$
3. **Calcular el momento lineal de cada átomo,** a partir de sus masas y velocidades  $p = m \cdot v$
4. **Calcular las fuerzas sobre cada átomo.** Usando las expresiones de E (campos de fuerza de MM)
5. **Calcular nuevas posiciones para los átomos un corto tiempo después.** Para lo cual se utilizan las ecuaciones de movimiento de Newton
  - En la ausencia de fuerzas, todo cuerpo continúa en su estado de reposo o de movimiento rectilíneo y uniforme respecto de un sistema de referencia
  - La variación del momento lineal de un cuerpo es proporcional a la resultante total de las fuerzas actuando sobre dicho cuerpo y se produce en la dirección en que actúan las fuerzas.
  - Por cada fuerza que actúa sobre un cuerpo, éste realiza una fuerza igual pero de sentido opuesto sobre el cuerpo que la produjo
6. **Calcular nuevas velocidades y aceleraciones para los átomos**
7. **Repetir 3—6 hasta equilibrio** (no significa configuración de < E, sino de E en mejor concordancia con la del sistema a una T dada)

### Dinámica Molecular :

8. Una vez alcanzado el equilibrio se comienzan a guardar las coordenadas atómicas cada cierto número de iteraciones (**Trayectoria**)
9. Se analizan las trayectorias para obtener información sobre el sistema (funciones de distribución, movimientos vibracionales, etc.)

Para que este esquema funcione es necesario que el campo de fuerzas haya sido diseñado de modo que describa fuerzas moleculares y vibraciones fuera del equilibrio

Para estudios conformacionales suele utilizarse un campo de fuerzas diseñado para optimizaciones de geometría

#### Algunas aplicaciones:

Estudios conformacionales de péptidos, proteínas y ADN  
Estudios de solventes puros  
Estudios de interacciones soluto solvente  
etc

### Simulaciones Monte Carlo :

Se basan en muestreos aleatorios, distribución estadística

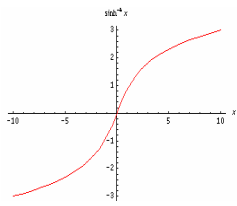
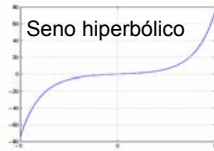
#### Pasos en una simulación Monte Carlo:

1. Escoger conjunto de posiciones atómicas iniciales
2. Calcular la E correspondiente
3. Escoger al azar un movimiento de prueba
4. Calcular la E en la nueva configuración
5. Decidir si la nueva configuración es aceptable y conservarla o desecharla
6. Repetir de 3→5 hasta alcanzar el equilibrio
7. Continuar iterando y colectando datos para calcular la propiedad deseada

Requiere menos tiempo de cómputo que dinámica molecular para sistemas de igual tamaño  
No proporciona información dependiente del tiempo, como viscosidad o coeficientes de difusión



$$\sinh(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{2}$$



$$\frac{d[\sinh^{-1}(x)]}{dx} = \frac{1}{\sqrt{1+x^2}}$$

$$\sinh^{-1} = \operatorname{arcsinh}$$

$$y = \sinh(x)$$

$$x = \operatorname{arcsinh}(y) = \sinh^{-1}(y)$$

$$\sinh^{-1}(x) = \ln\left(x + \sqrt{1+x^2}\right)$$

Serie Maclaurin

$$\sinh^{-1}(x) = x - \frac{1}{6}x^3 + \frac{3}{40}x^5 - \frac{5}{112}x^7 + \frac{35}{1152}x^9 - \dots$$

Polinomio Legendre

$$\sinh^{-1}(x) = (\ln 2 - \ln x) + \frac{1}{4}x^2 - \frac{3}{32}x^4 + \frac{5}{96}x^6 - \dots$$

**Spin polarization** is the degree by which the [spin](#), i.e. the intrinsic [angular momentum](#) of elementary particles, is aligned to a given direction

**Fuerzas de London** Son también llamadas fuerzas de dispersión. Existen en todas las moléculas polares o no polares, debido a que se deben a las deformaciones transitorias de las nubes electrónicas, que originan un dipolo inducido o transitorio. Debido a que los electrones están en continuo movimiento, en algún momento puede haber mayor densidad electrónica en una zona de la molécula que en otra, con lo que se genera un polo negativo y un polo positivo transitorios, es decir un dipolo inducido. Este dipolo induce, a su vez, la formación de dipolos en las moléculas vecinas. La magnitud de las fuerzas de London depende del número de electrones involucrados. Cuanto mayor es la nube electrónica, mayor será la probabilidad de que se generen dipolos transitorios, porque aumenta la capacidad de las moléculas de polarizarse.

[http://portellen.phycmt.dur.ac.uk/sjc/thesis\\_dlc/node71.html#sec:ff\\_form](http://portellen.phycmt.dur.ac.uk/sjc/thesis_dlc/node71.html#sec:ff_form)

### *Maxwell-Boltzman (Clásica)*

$$f(E) = \frac{1}{Ae^{E/k_B T}} \quad k_B \text{ (Constante de Boltzman)} \\ = 1.38 \times 10^{-23} \text{ J.grado}^{-1}$$

Momento lineal:

$P = m \cdot v$  (masa . Velocidad)