

# 分子力学方法

**Molecular Mechanics**





# 分子力学方法

---

- ❖ 分子力学，又叫力场方法（force field method），目前广泛地用于计算分子的构象和能量。
- ❖ 分子力学从本质上说是能量最小值方法，即在原子间相互作用势的作用下，通过改变粒子分布的几何位型，以能量最小为判据，从而获得体系的最佳结构。

# 分子力学方法

---

## ❖ 分子力学的基本思想—1930, D. H. Andrews

在分子内部，化学键都有“自然”的键长值和键角值。分子要调整它的几何形状（构象），以使其键长值和键角值尽可能接近自然值，同时也使非键作用（van der Waals 力）处于最小的状态，给出原子核位置的最佳排布。

# 分子力学方法

## ❖ 分子的经典力学模型-1946, T. L. Hill

- T. L. Hill提出用van der Waals作用能和键长、键角的变形能来计算分子的能量，以优化分子的空间构型。
- Hill指出：“分子内部的空间作用是众所周知的，  
（1）基团或原子之间靠近时则相互排斥；（2）为了减少这种作用，基团或原子就趋于相互离开，但是这将使键长伸长或键角发生弯曲，又引起了相应的能量升高。最后的构型将是这两种力折衷的结果，并且是能量最低的构型”。

# 分子力学方法

---

## ❖ 分子力学的发展

- 虽然分子力学的思想和方法在上世纪40年代就建立起来了，但是直到上世纪70年代以后，随着电子计算机的发展，用分子力学来确定和理解分子的结构和性质的研究才越来越多。直到这时，才可以说分子力学已成为结构化学研究的重要方法之一。

# 分子力学方法

---

## ❖ 分子力学的发展

- 近几年来，随着现代技术的发展和应用，特别是计算机技术的发展，分子力学方法已不仅能处理一般的中小分子，也不仅主要应用于有机化学领域，而且能处理大分子体系。在其他的一些领域，如生物化学、药物设计、配位化学中，都有了广泛的应用。

# 分子力学方法

## ❖ 分子力学的基本假设

- 分子是一组靠各种作用力维系在一起的原子集合。这些原子在空间上若过于靠近，便相互排斥；但又不能远离，否则连接它们的化学键以及由这些键构成的键角等会发生变化，即出现键的拉伸或压缩、键角的扭变等，会引起分子内部应力的增加。每个真实的分子结构，都是在上述几种作用达到平衡状态的表现。
- 不考虑分子内部的电子结构（基于波恩-奥本海默近似），而是在半经验势能函数的基础上直接处理分子中的原子位置；

# 分子力学方法

---

## ❖ 分子的空间能

- 分子力学用位能函数来表示当键长、键角、二面角等结构参数以及非键作用等偏离“理想”值时分子能量（称为空间能，space energy）的变化。采用优化的方法，寻找分子空间能处于极小值状态时分子的构型。
- 表示空间能的位能函数就称为“分子力场”。



# 分子力学方法

## ❖ 分子的空间能

分子的空间能 $E_s$ 可表示为：

$$E_s = E_c + E_b + E_t + E_\chi + E_{nb} + \dots$$

其中 $E_c$ 是键的伸缩能， $E_b$ 是键角弯曲能， $E_t$ 是键的二面角扭转能， $E_\chi$ 是离平面振动能， $E_{nb}$ 是非键作用能，它包括van der Waals作用能，偶极（电荷）作用能、氢键作用能等等。

# 分子力学方法

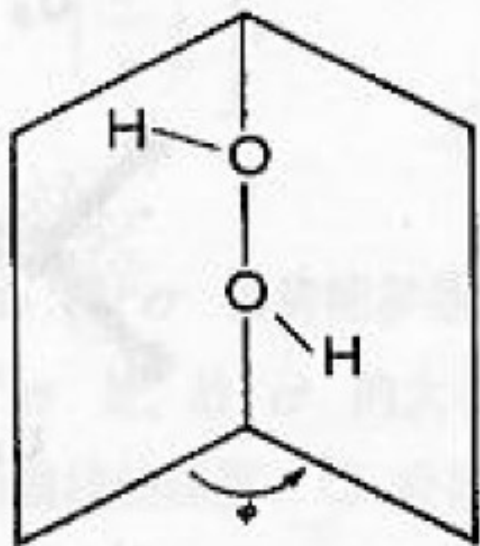


图 2.  $\text{H}_2\text{O}_2$  分子的双面角扭转项

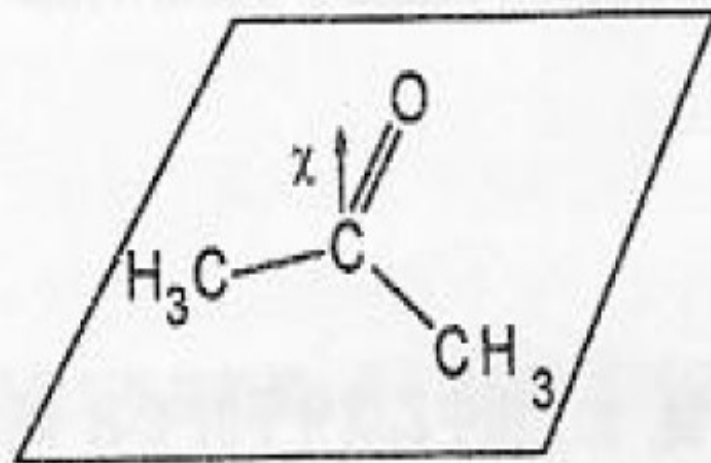
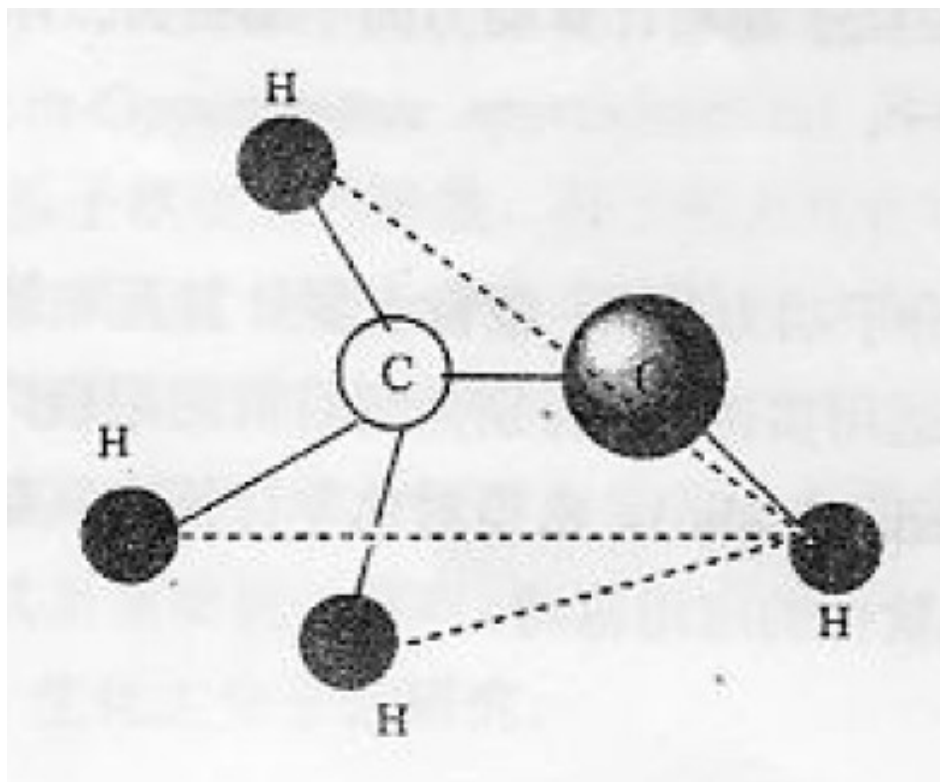


图 3 丙酮分子的离平面振动示意图

# 分子力学方法



甲醇分子的非键相互作用示意图

A、B两原子同属一个分子但间隔三个化学键或以上，或不同分子的两原子间有非键相互作用。

# 分子力学方法



丙烷分子共有10个化学键，18个键角（1个C-C-C，10个C-C-H，7个H-C-H），18个二面角扭转项，无离平面振动项。非键作用共有27项（21个H-H，6个H-C）。



# 分子力学方法

---

## ❖ 分子的力场特征

一个力场应该被考虑成一个整体，严格来说，把其能量分成不同的各个能量项之和是不正确的。换言之，一个力场中的各个能量项并不是相互独立。

此外，经验力场的函数形式和参数必须具有通用性。

分子力学中的力场都是经验的。换言之，并不存在真正正确的力场。

# 分子力学方法

## ❖ 分子的力场形式-键能项：键长伸缩能

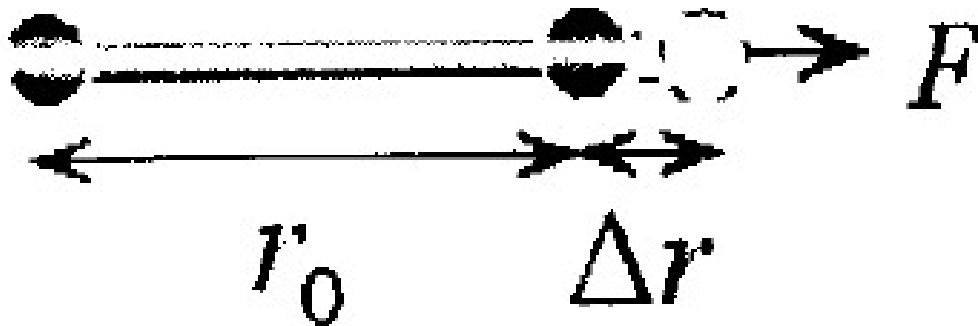


图 2.1 键长变化示意图

**Morse 曲线：**  $E_c = D_e \{1 - \exp[-a(r - r_0)]\}^2$

$$a = f \sqrt{\frac{\mu}{2D_e}} \quad f \text{ 为键长伸缩的固有频率。}$$

# 分子力学方法

---

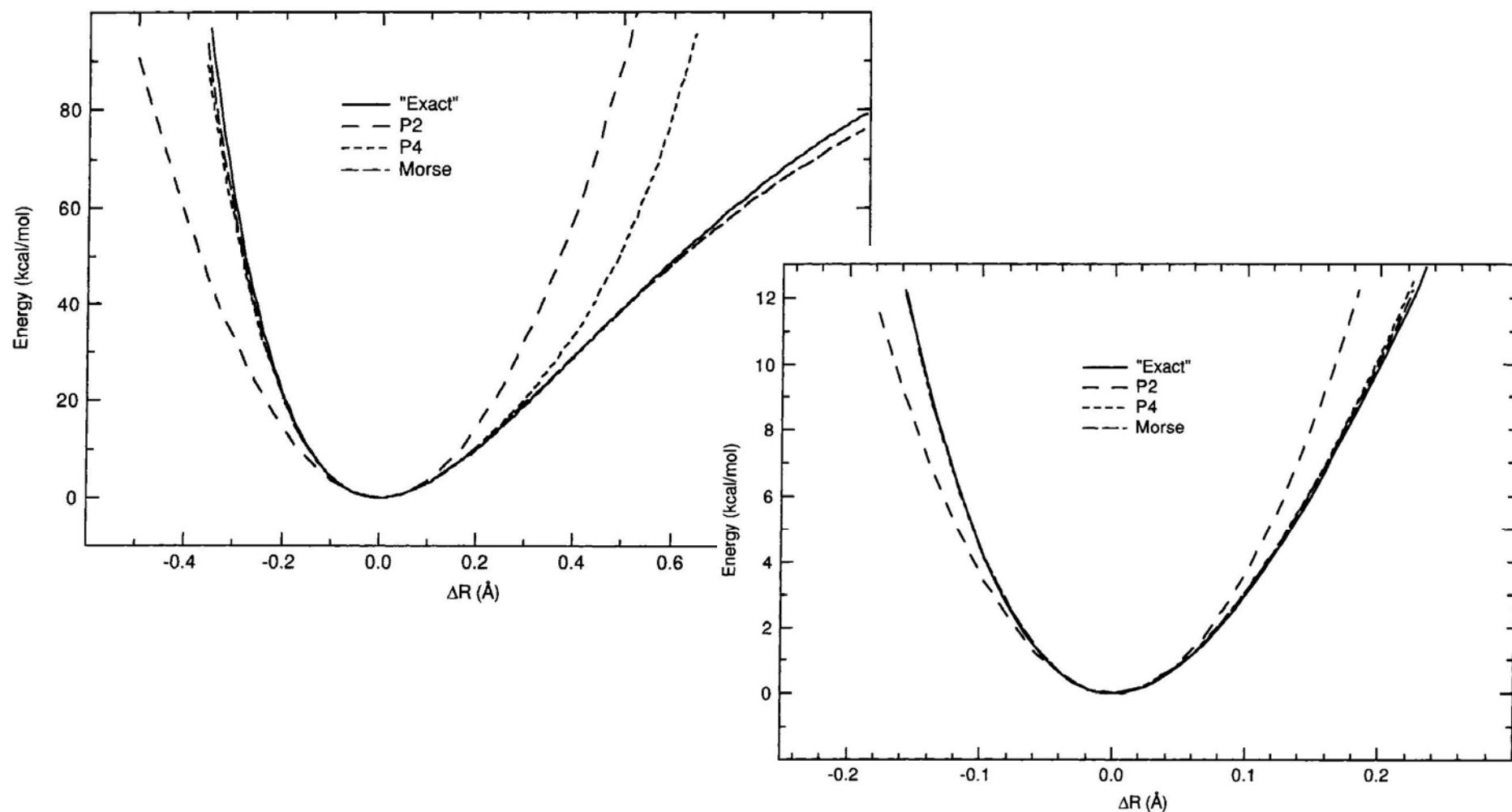
❖ 分子的力场形式-键能项： 键长伸缩能

谐振势函数：  $E_c = (k_c/2)(r - r_0)^2$

含非谐项的函数：

$$E_c = (k_c/2)(r - r_0)^2[1 - k_1(r - r_0) - k_2(r - r_0)^2]$$

# 分子力学方法



Comparison of Potential Energy Functions for Bond Stretch



# 分子力学方法

## ❖ 分子的力场形式-键能项：键角弯曲能

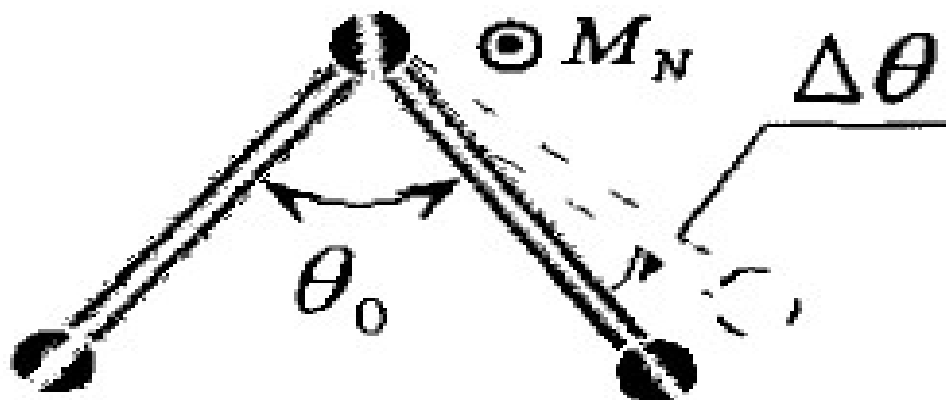


图 2.3 键角变化示意图

$$E_b = (k_b/2)(\theta - \theta_0)^2$$

$$E_b = (k_b/2)(\theta - \theta_0)^2[1 - k_1(\theta - \theta_0) - k_2(\theta - \theta_0)^2 - k_3(\theta - \theta_0)^3]$$

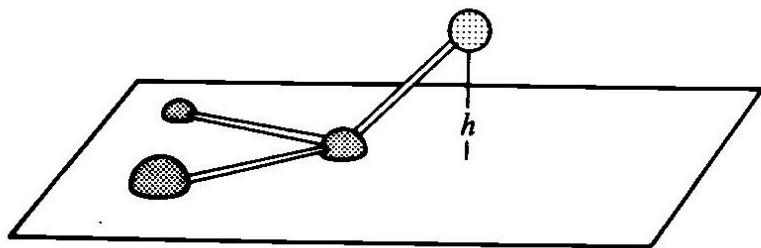
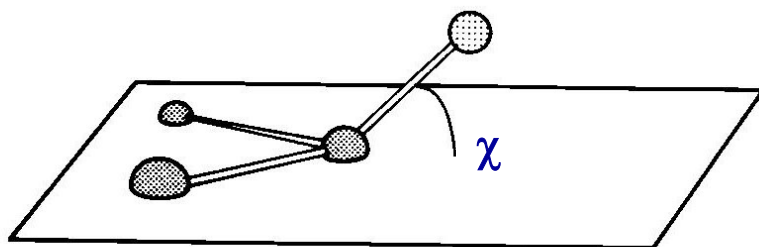
# 分子力学方法

## ❖ 几点说明:

- (1)  $k_c > k_b$ , 即伸缩能大于弯曲能, 这也意味着在一般情况下, 键角的畸变要比键长的改变量大。
- (2) 由于分子内部的相互作用是复杂的、相互联系的, 因此有时要考虑到键角和键长同时变化的效应, 即通过添加交叉项以改进力场的性质。
- (3) 对于 $sp^2$ 杂化的原子, 形成共平面的3个键, 它们键角的弯曲由面内和面外两部分组成, 其面内和面外弯曲有不同的力常数。

# 分子力学方法

❖ 分子的力场形式-键能项： 离平面振动项



$$E_{\chi} = \frac{k_{\chi}}{2} \theta^2$$

$$E_h = \frac{k_h}{2} h^2$$

# 分子力学方法

## ❖ 分子的力场形式-键能项：二面角扭转能

分子内部基团绕化学键的旋转会改变分子的构象，同时也改变了分子的能量状态。

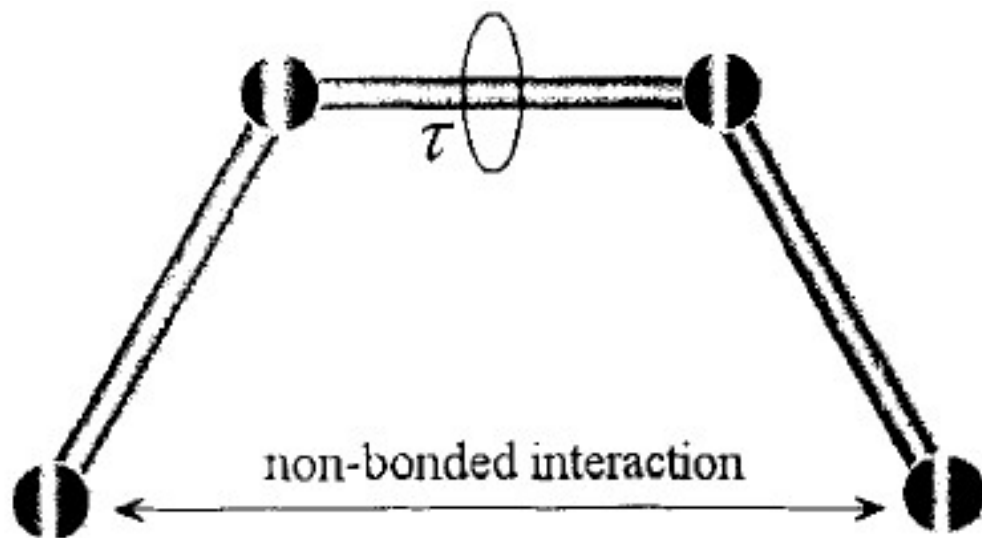


图 2.5 键的扭转变形



# 分子力学方法

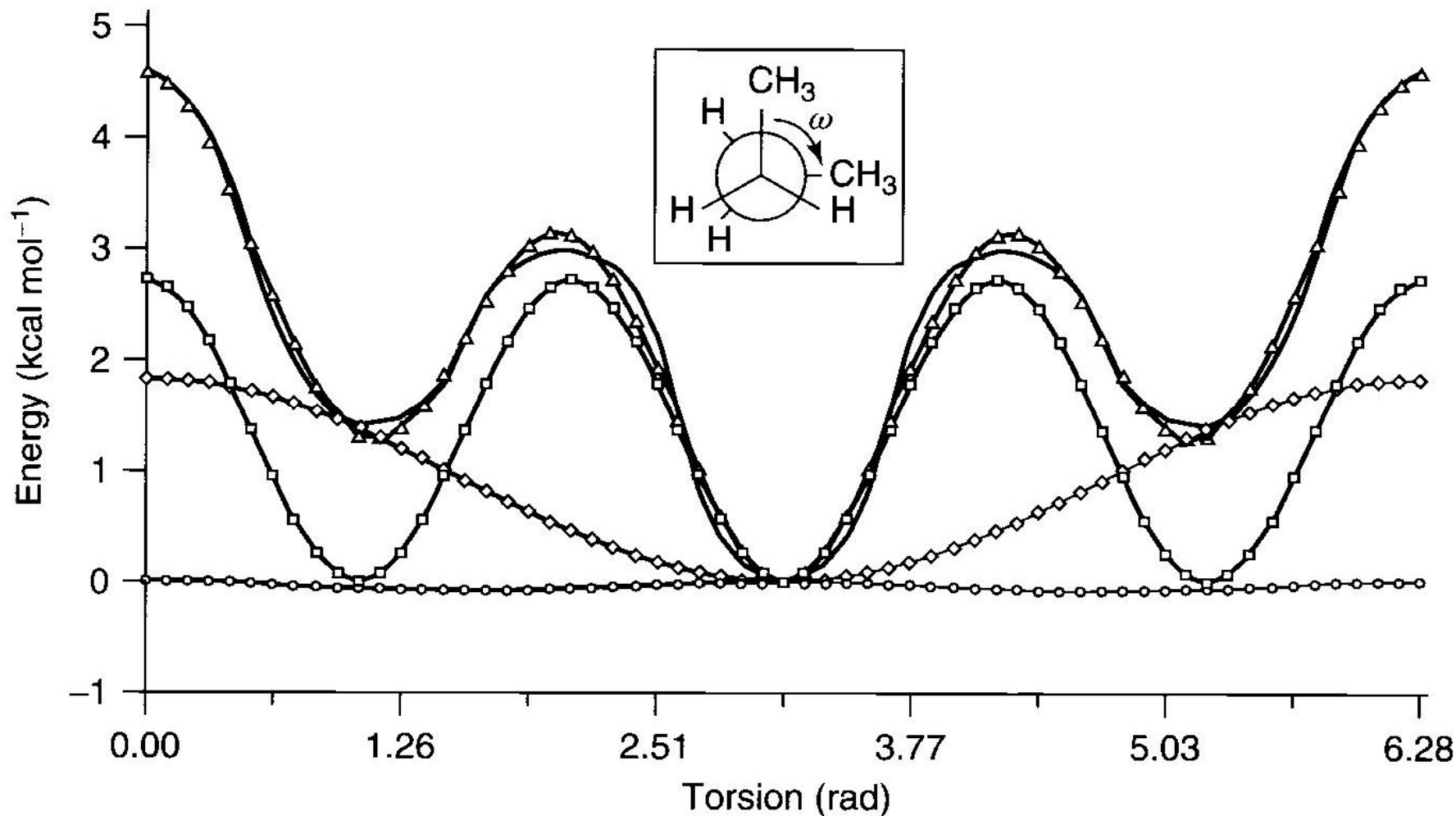
❖ 分子的力场形式-键能项：二面角扭转能

可用二面角( $\phi$ )来描述这种运动形式, 采用 Fourier 级数形式表示为:

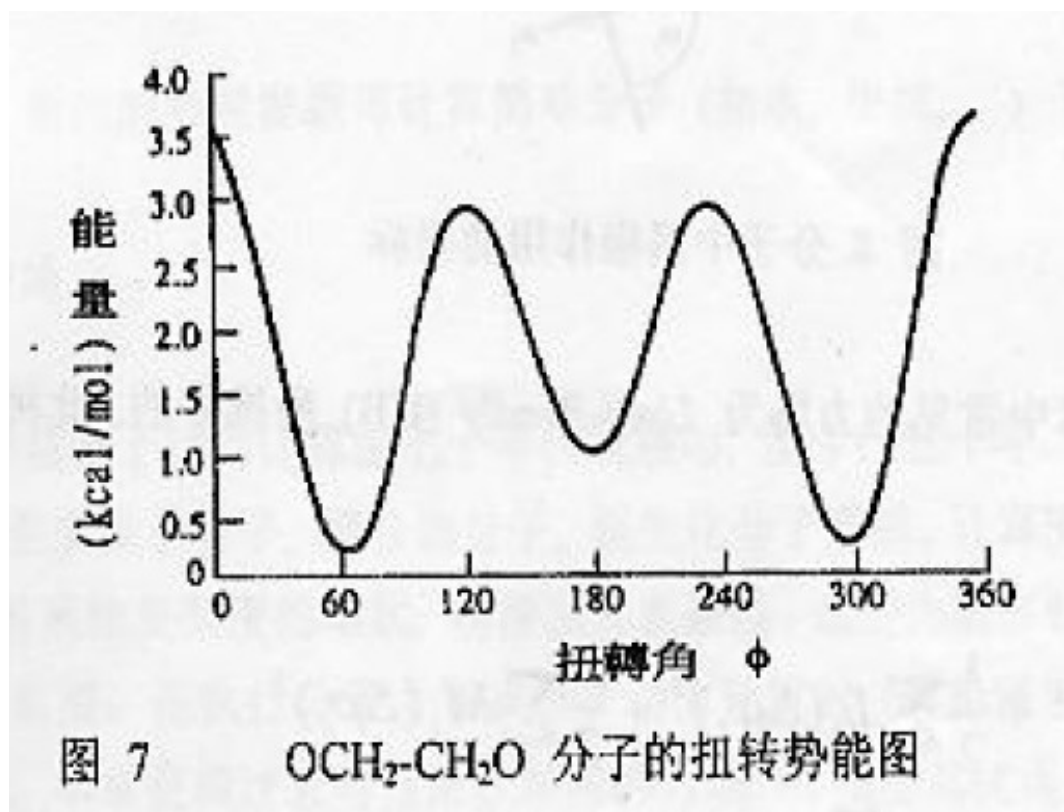
$$E_{\phi} = \frac{1}{2} \sum_{i=1} [V_1(1 + \cos \phi) + V_2(1 - \cos 2\phi) + V_3(1 + \cos 3\phi)]$$

$V_1, V_2, V_3$  为二面角扭转的弹力常数。

# Torsional potential for n-butane as a sum of 1-fold, 2-fold and 3-fold terms



# 分子力学方法



应用AMBER力场计算所得OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O分子中O-C-C-O扭转角的势能图。

# 分子力学方法

## ❖ 分子的力场形式-键能项：扭转能

由于二面角的扭转对总能量的贡献小于键长和键角的贡献，一般情况下二面角的改变要比键长和键角的变化自由得多。因此在一些处理大分子的力场中常保持键长、键角不变，只考虑二面角及非键作用而优化整个分子的构象和能量，如用于计算多肽的构象和能量的程序 ECEPP。



# 分子力学方法

❖ 分子的力场形式-非键能项: **van der Waals**势

$$E(r) = 4\varepsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad (\text{Lennard-Jones})$$

$$E' = A' \exp(-B' r) - C' r^{-6}$$

(Buckingham potential)

一般地说前者节省机时而后者却能更好地描述原子间的非键作用。

# 分子力学方法

常用的L-J势能函数:

$$E(r) = 4\varepsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r} \right)^6 \right]$$

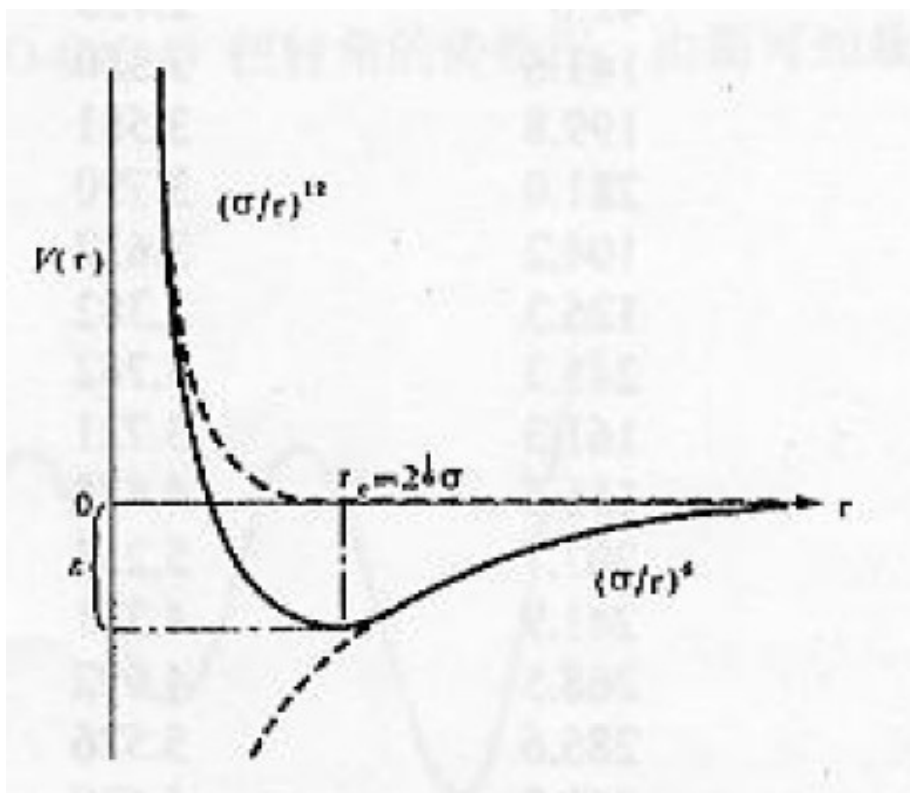


图 5. LJ 势能曲线图

原子	$\varepsilon/k_B$ (K)	$\sigma$ (Å)
He	10.41	2.602
Ne	42.0	2.755
Ar	141.6	3.350
Kr	199.8	3.581
Xe	281.0	3.790
N <sub>2</sub>	104.2	3.632
O <sub>2</sub>	126.3	3.382
CO <sub>2</sub>	245.3	3.762
CH <sub>4</sub>	161.3	3.721
CF <sub>4</sub>	156.5	4.478
SF <sub>6</sub>	207.7	5.252
C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	241.9	4.371
C <sub>3</sub> H <sub>8</sub>	268.5	4.992
NC <sub>4</sub> H <sub>10</sub>	285.6	5.526
iC <sub>4</sub> H <sub>10</sub>	260.9	5.629
C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	244.3	4.070
N <sub>2</sub> O	266.8	3.703
CCl <sub>3</sub> F	267.4	5.757
CHClF <sub>2</sub>	288.3	4.647

# 分子力学方法

---

对于不同种类的原子间的LJ相互作用参数可按下列式估计：

$$\sigma_{AB} = \frac{1}{2}(\sigma_A + \sigma_B)$$

$$\epsilon_{AB} = \sqrt{\epsilon_A \epsilon_B}$$

# 分子力学方法

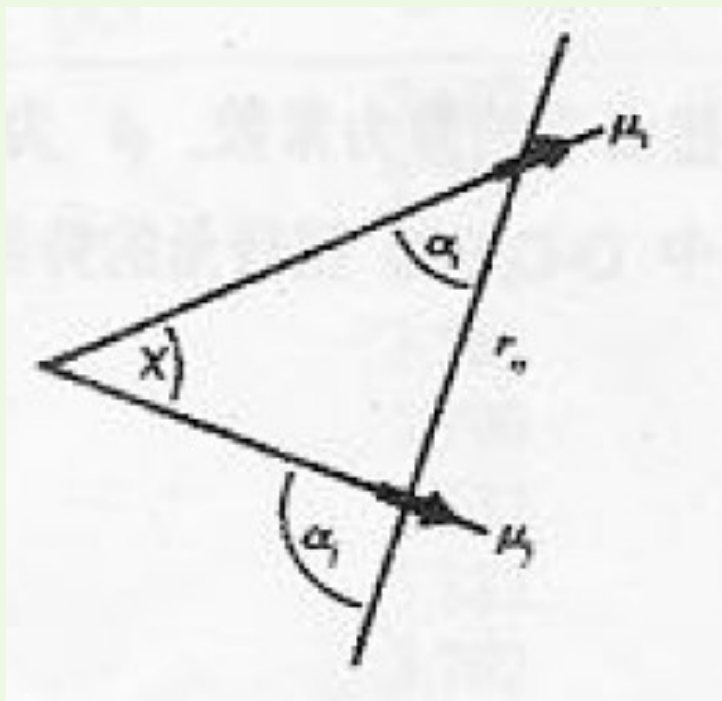
## ❖ 分子的力场形式-非键能项：静电相互作用

$$V = \sum_{i < j} \left( \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right)$$

原子中心所带电荷可由分子轨道的计算得到，但分子轨道计算非常耗时，而且分子结构的改变会影响原子所带的电荷。

# 分子力学方法

## ❖ 分子的力场形式-非键能项：静电相互作用



对于不含离子的分子，作为一级近似，仅考虑永久偶极 ( $\mu_i, \mu_j$ ) 间的作用  $V_{\text{dip}}$ ：

$$V_{\text{dip}} = \sum_{i < j} \mu_i \cdot \mu_j / D \cdot r_{ij}^3 \cdot (\cos \chi - 3 \cos \alpha_i \cos \alpha_j)$$

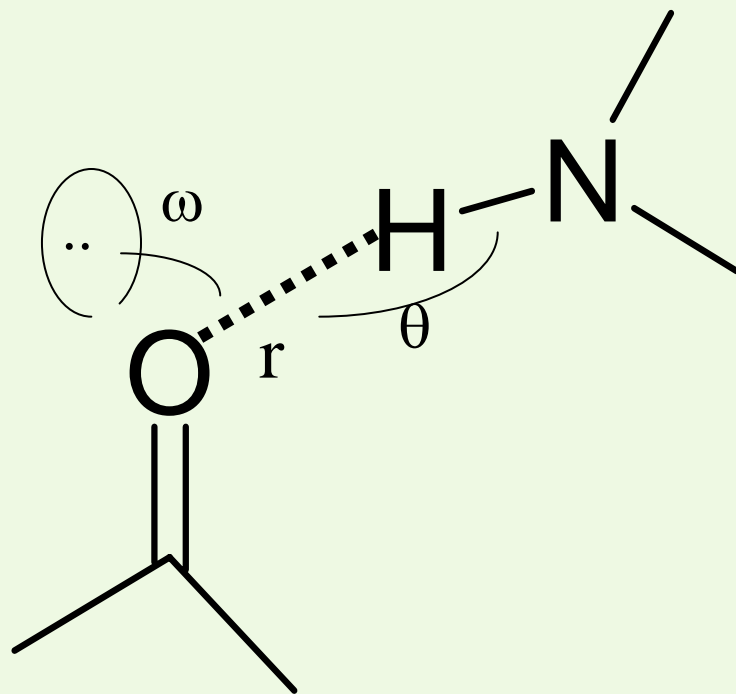
# 分子力学方法

## ❖ 分子的力场形式-氢键

$$V(r) = A/r^{12} - C/r^{10}$$

实例：YETI力场

$$V_{\text{HB}} = (A/r^{12} - C/r^{10})\cos^2\theta\cos^4\omega$$



# 分子力学方法

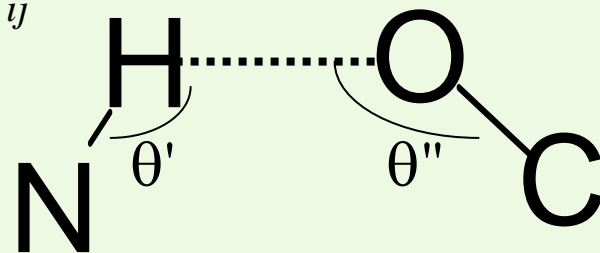
## ❖ 分子的力场形式: Charmm力场

$$V = \sum_{bonds} \frac{k_b}{2} (r - r_0)^2 + \sum_{angles} \frac{k_a}{2} (\theta - \theta_0)^2$$

$$+ \sum_{torsions} \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\varphi - \gamma))^2$$

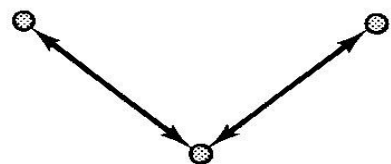
$$+ \sum_{\substack{i < j \\ r < 12A}} (4\epsilon_{ij} [(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}})^{12} - (\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}})^6] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}})$$

$$+ \sum (\frac{A'}{r^m} - \frac{C'}{r^p}) f(\theta', \theta'')$$

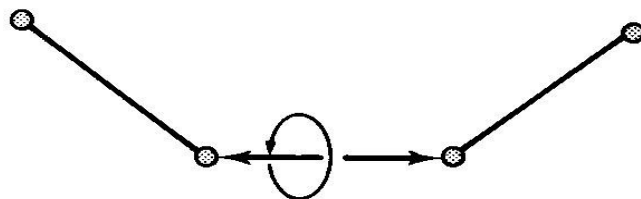




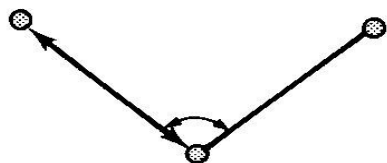
# 分子力学方法



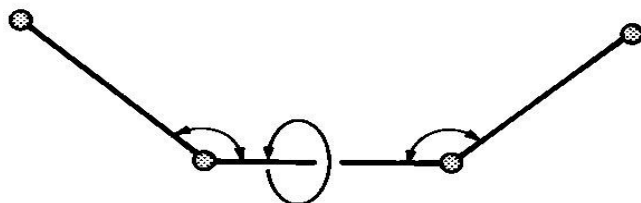
Stretch – stretch



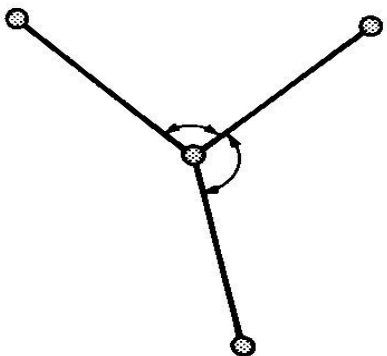
Stretch – torsion



Stretch – bend



Bend – torsion



Bend – bend

Cross terms used in  
some MM force fields

# 分子力学方法

## ❖ 分子的力场形式-耦合交叉项

- 反映了力场中各能量项之间的相互作用

键长与键角交叉项:

$$V_{b/\theta} = (1/2) k_{r\theta} (r - r_0) (\theta - \theta_0)$$

键长与键长交叉项:

$$V_{b/b} = (1/2) k_{rr} (r_1 - r_{10}) (r_2 - r_{20})$$

# 分子力学方法

❖ 力场举例: **CLASSII FORCE FIELD**

**Bond Stretching:**  $E_b = k_{2b}(b-b_0)^2 + k_{3b}(b-b_0)^3 + k_{4b}(b-b_0)^4$

**Angle Bending:**  $E_\theta = k_{2\theta}(\theta - \theta_0)^2 + k_{3\theta}(\theta - \theta_0)^3 + k_{4\theta}(\theta - \theta_0)^4$

**Torsion:**  $E_\phi = k_{1\phi}(1-\cos \phi) + k_{2\phi}(1-\cos 2 \phi) + k_{3\phi}(1-\cos 3 \phi)$

**Non-bond:**  $E_n = q_i q_j / r + \epsilon [2(r^*/r)^9 - 3(r^*/r)^6]$

# 分子力学方法

❖ 力场举例: **CLASSII FORCE FIELD**

**Bond/Bond Coupling:**  $E_{bb'} = k_{bb'}(b-b_0)(b'-b_0)$

**Bond/Angle Coupling:**  $E_{b\theta} = k_{b\theta}(b-b_0)(\theta - \theta_0)$

**Angle/Angle Coupling:**  $E_{\theta\theta'} = k_{\theta\theta'}(\theta - \theta_0)(\theta' - \theta_0')$

# 分子力学方法

❖ 力场举例: **CLASSII FORCE FIELD**

**Angle/Angle/Torsion coupling:**

$$E_{\theta\theta\phi} = k_{\theta\theta\phi}(\theta - \theta_0)(\theta' - \theta_0')\cos\phi$$

**Bond/Torsion and Angle/Torsion coupling:**

$$E_{\phi b} = (b - b_0)(k_{1\phi b} \cos\phi + k_{2\phi b} \cos^2\phi + k_{3\phi b} \cos^3\phi)$$

$$E_{\phi} = (\theta - \theta_0)[k_{1\phi\theta} \cos\phi + k_{2\phi\theta} \cos^2\phi + k_{3\phi\theta} \cos^3\phi]$$

# 分子力学方法

---

## ❖ 力场的参数化

- 分子力学力场的性能主要取决于势能函数和结构参数，决定了计算结果的准确性和可靠性。
- 这些有关力常数，结构参数的“本征值”的确定过程称为力场的参数化。
- 参数化的过程要在大量的热力学、光谱学实验数据的基础上进行，有时也需要由量子化学计算的结果提供数据。

# 分子力学方法

## ❖ 力场的参数化

- 各类键长、键角的“本征值”一般取自晶体学、电子衍射或其他的谱学数据，键伸缩和角变力常数主要由振动光谱数据确定，扭转力常数经常要从分子内旋转位垒来推算。
- 对于不同的力场不仅力场参数不同，函数形式也可能不同。因此，在将一个力场中的参数应用于另一个力场时应十分小心。
- 一个好的力场不仅能重现已被研究过的实验观察结果，而且能有一定的广泛性，能用于解决未被实验测定过的分子的结构和性质。



# 分子力学方法

## ❖ 力场的参数化-常见的力场及程序

### 1. MM形态力场 (Allinger等)

按发展先后顺序有MM、MM2, MM3, MM4等

**特点：**将原子细分，如C原子分为sp<sup>3</sup>、sp<sup>2</sup>、sp、酮基碳、环丙烷碳、碳自由基、碳阳离子等

MM力场适用于各种有机化合物、自由基、离子。可得到精确的构型、构型能、各种热力学性质、振动光谱、晶体能量等。**结果较好但形式复杂，计算耗时。**

$$U = U_{nb} + U_b + U_{\theta} + U_{\phi} + U_{\chi} + U_{elec} + U_{cross}$$

# 分子力学方法

## ❖ 力场的参数化-常见的力场及程序

### 2. AMBER力场 (加州大学的Peter Kollman等)

**特点：**力场参数全部来自计算结果与实验结果的对比。

AMBER力场适用于较小的蛋白质、核酸、多糖等生化分子。可得到合理的气态分子几何结构、构型能、振动频率与溶剂化自由能。

AMBER力场包含有静电作用项和氢键作用项。

# 分子力学方法

## ❖ 力场的参数化-常见的力场及程序

### 3. CHARMM力场 (美国哈佛大学所发展)

力场参数除来自计算结果与实验值的比对外，并引用了大量的量子计算结果为依据。此力场适用于小的有机分子、溶液、聚合物、生化分子等。

**特点：**除有机金属分子外，此力场可得到与实验结果相近的结构、作用能、构型能、转动能障、振动频率、自由能和许多与时间相关的物理量。

此力场也包含有静电作用和具有开关函数的氢键作用项。

# 分子力学方法

## ❖ 力场的参数化-常见的力场及程序

### 4. CVFF力场 (Dauber Osguthope等)

该力场适用于计算氨基酸、水及含各种官能基的分子体系、多肽、蛋白质与大量的有机分子。

**特点：**计算系统的结构与结合能最为准确，也能提供合理的构型能与振动频率。

# 分子力学方法

## ❖ 力场的参数化-常见的力场及程序

### 5. 第二代力场 (CFF91、CFF95、PCFF与MMFF93)

**特点：**形式较上述经典力场复杂，需要大量的力常数。其力常数的推导除引用大量的实验数据外，还参照了精确的量子计算结果。能精确计算分子的各种性质、结构、光谱、热力学性质、晶体特性等，适用于有机分子和不含过渡金属元素的分子系统。

# 分子力学方法

## ❖ 力场的参数化-常见的力场及程序

**CFF91力场**适合于研究碳氢化合物、蛋白质、蛋白质-配位基的交互作用，也可研究小分子的气态结构、振动频率、构型能、晶体结构。CFF91力场含有H, Na, Ca, C, Si, N, P, O, S, F, Cl, Br, I, Ar等原子的参数，可计算包含这些原子的分子体系。

**CFF95力场**衍生自CFF91力场，特别针对多糖类、聚碳酸酯类等生化分子与有机聚合物所设计，适用于生命科学领域的应用。CFF95力场含有卤素原子及Li, Na, K, Rb, Cs, Mg, Ca, Fe, Cu, Zn等金属原子的参数，可计算包含这些原子的分子体系。

# 分子力学方法

## ❖ 力场的参数化-常见的力场及程序

**PCFF力场**也衍生自CFF91力场，适合于计算聚合物及有机物。如聚碳酸酯类、三聚氰氨树脂、多糖类、脂肪类、核酸类及约20种无机物。除CFF91力场的参数外，PCFF还含有稀有气体的原子及Li, K, Cr, Mo, W, Fe, Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, Au, Al, Sn, Pb等金属原子的参数，可计算包含这些原子的分子体系。

**MMFF93力场**是美国的Merck公司针对有机药物涉及所发展的，引用了大量的量子化学计算结果为依据，采取了MM2、MM3力场的形式。主要应用于计算固态或液态的小型有机分子系统。



# 分子力学方法

## ❖ 力场的参数化-常见的力场及程序

### 6. 涵盖周期表元素的力场 (ESFF、UFF、DREIDING等)

**特点：**从原子角度为出发点，其原子参数来自实验或理论的计算，具有真实的物理意义。

**ESFF力场**可用于预测气态和凝态的有机分子、无机分子、有机金属分子系统的结构，但不能用于计算构型能或准确的振动频率。ESFF力场引用了合理的方法推导分子中原子所带的部分电荷量。其力场涵盖周期表中从氢到氡的元素。

# 分子力学方法

## ❖ 力场的参数化-常见的力场及程序

**DREIDING力场**可计算分子聚集体的结构及各项性质，但其力场参数并未涵盖周期表的全部元素。

**UFF力场**适用于元素周期表涵盖的所有元素，适用于任何分子与原子系统。在计算分子结构方面优于DREIDING力场，但在计算与分子间作用有关的性质时有较大的偏差。

# 分子力学方法

## ❖ 力场的参数化-常见的力场及程序

### 7. 特殊的力场 - 专门针对某些特殊系统所设计的力场

如专门计算沸石系统的力场；专门计算金属氧化物固体的COMPASS力场；专门计算高分子的力场等。

**全原子力场：**力场考虑系统中所有的原子。

**联合原子力场：**将原子基团合并考虑，如将甲基  $-\text{CH}_3$  合并考虑为质量为15的原子质量单位，原子团的中心位于碳原子上。

# 分子力学方法

---

## ❖ 力场所存在的问题

- 两个相互作用原子间的诱导偶极的作用会受到其它原子的影响；
- 非键作用势中假定原子为球形，实际上非键作用受原子形状影响，还需考虑孤对电子；
- 谐振势函数不能精确拟合实验数据
- 对于静电作用的处理过于简化。

# 分子力学方法

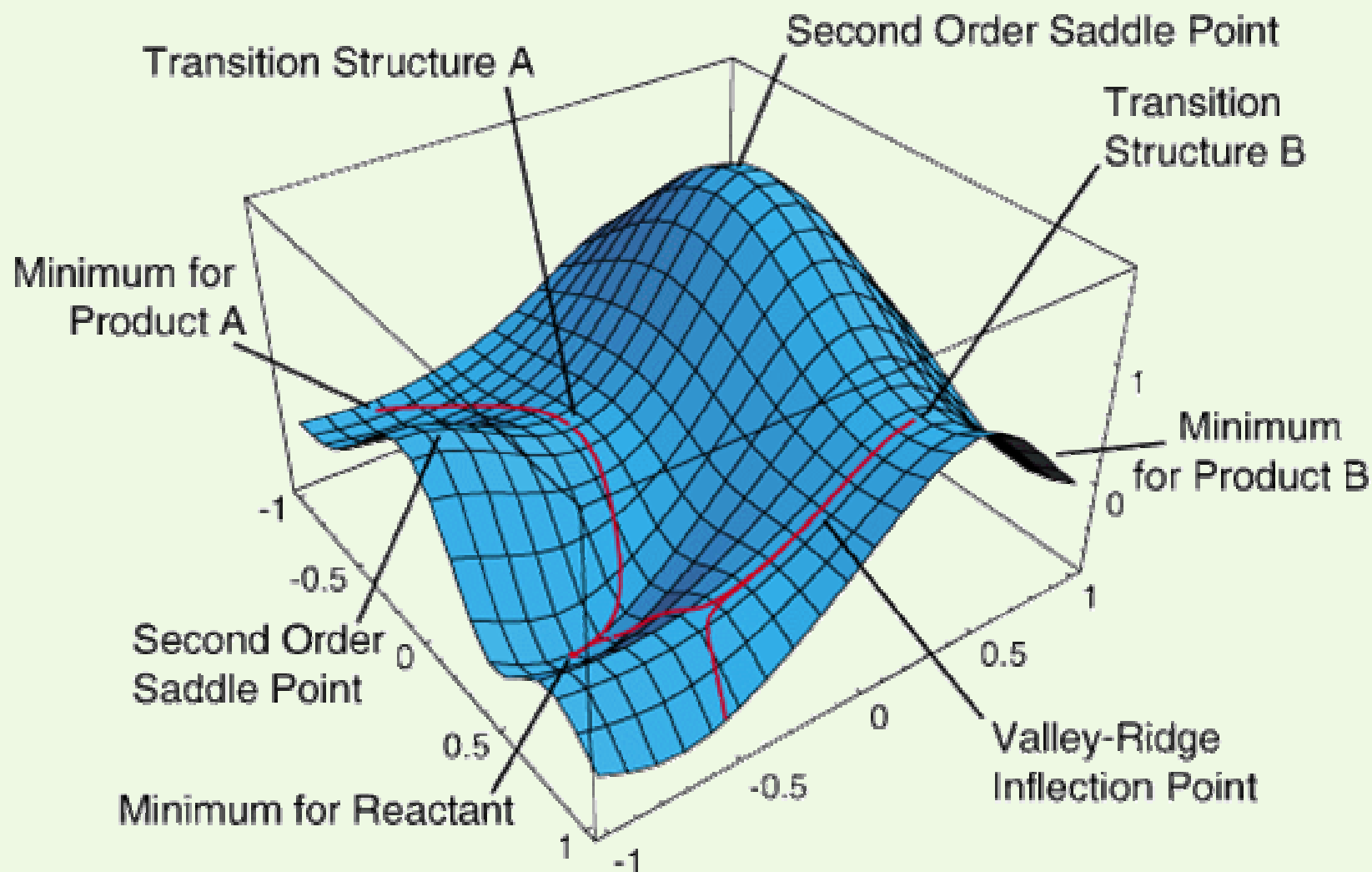
---

## ❖ 力场的发展趋势

- 考虑原子极化率
- 取用高次项
- 发展含金属的力场

用分子力场的方法准确描述金属和金属合金非常困难。COMPASS将金属原子处理成非键合的粒子，其相互作用通过LJ9-6函数计算，所用参数来自于对体系的晶格能与结构的能量优化的结果，模型比较粗糙。

# 分子力学方法-势能面模型



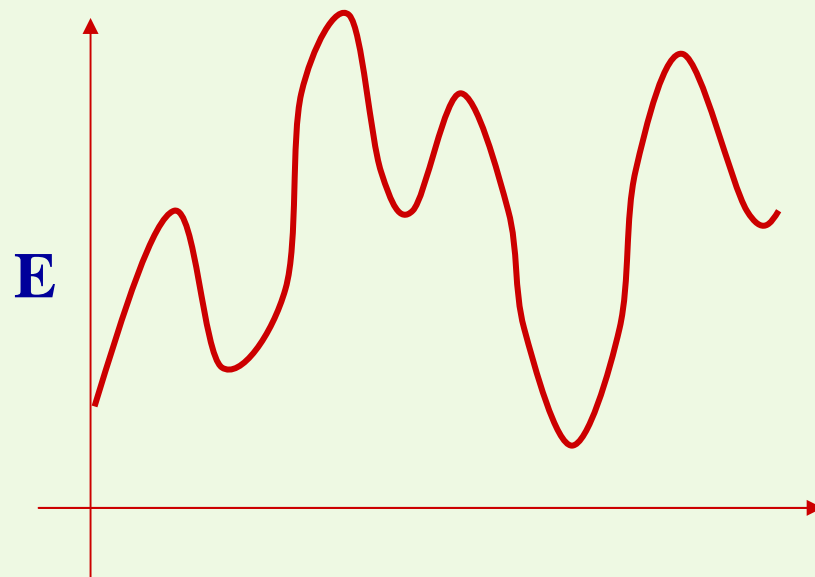
# 分子力学方法

## ❖ 分子结构的优化：

- 首先，给出所计算分子的试探结构。不一定是分子的稳定构象，而且往往不是稳定构象。
- 然后，将总空间能 $E_s$ 对所有描述分子构象的变量即分子中各原子的三维坐标在一定的范围内求极小值。
- 由于数学上只能保证求得局部极小值，即实现局部优化，而不一定能求得全局最小值。所以得到的是在这一构象附近的一相对稳定的构象。
- 分子力学常用的优化方法有使用一阶导数的最速下降法和使用二阶导数的Newton-Raphson法。

# 分子力学方法

## ❖ 分子结构的优化



局部极小值问题；鞍点

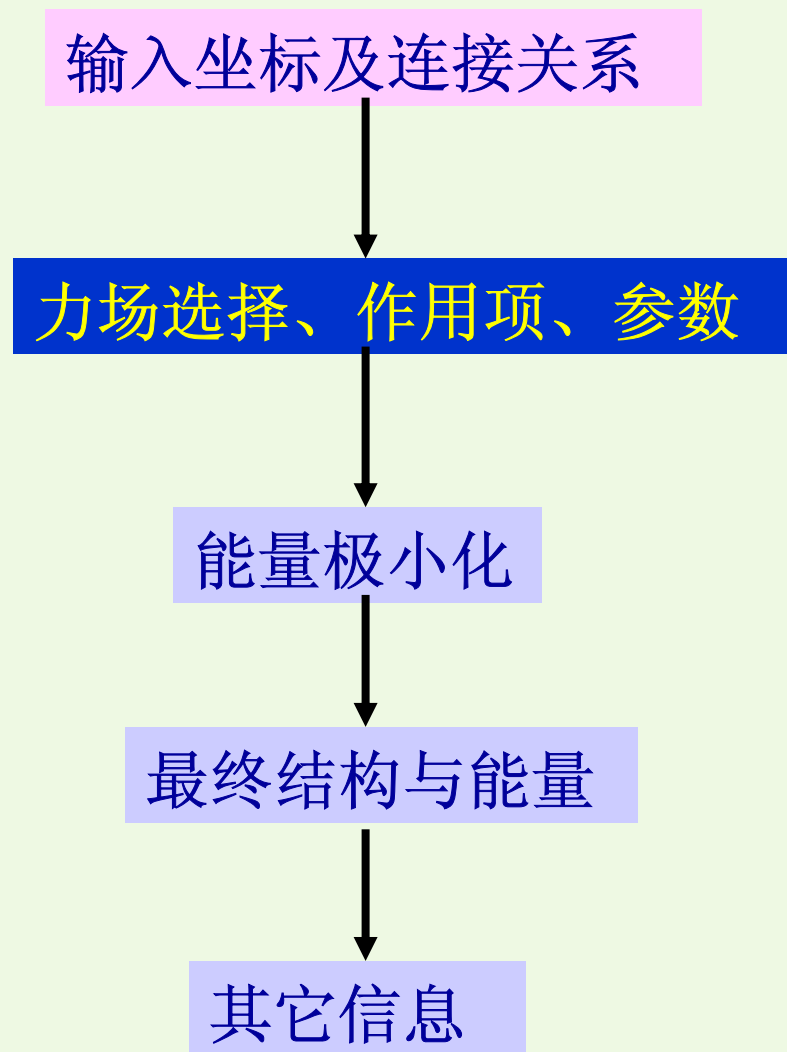
$$\frac{\partial f}{\partial x_i} = 0; \quad \frac{\partial^2 f}{\partial x_i^2} > 0$$



# 分子力学方法

## ❖ 分子结构的优化

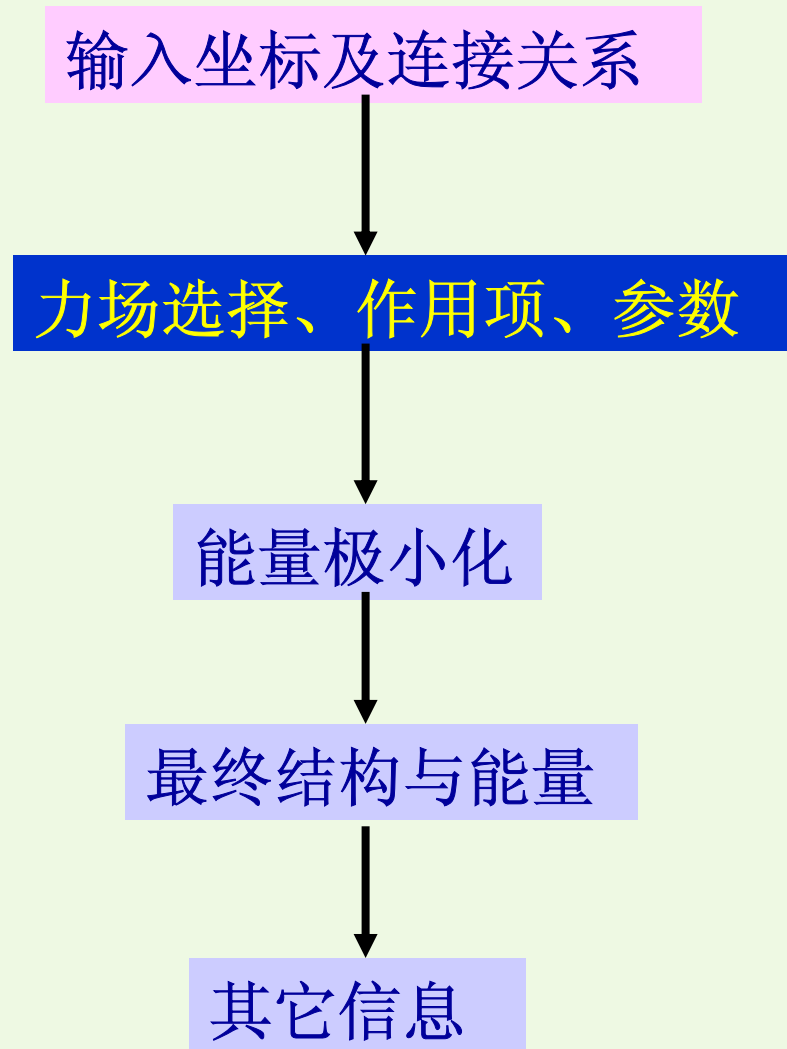
用于描述分子初始结构的原子坐标可以使用分子内坐标、直角坐标或晶体坐标。从晶体数据得到初始结构数据往往是比较方便的，若没有晶体数据，则可用Dreiding模型来估计。



# 分子力学方法

## ❖ 分子结构的优化

除了初始坐标外，还要提供分子中所有原子的连接关系，以便自动搜索任何两个原子之间的作用，按不同的连接关系以不同的能量函数形式计算对总能量的贡献。计算中所用的能量参数大部分已在程序中准备好，有时，要对某些参数进行修改或增补。



# 分子力学方法

## ❖ 分子结构的优化

分子总能量是原子三维坐标的函数，在计算完初始构象的分子能量后，要进行能量极小化的迭代，直到达到收敛标准为止。最终给出分子体系优化的原子坐标，总空间能及各能量项的贡献。

输入坐标及连接关系



力场选择、作用项、参数



能量极小化



最终结构与能量



其它信息

# 分子力学方法

## ❖ 分子结构的优化

- 由于一般只是局部优化，这样的计算只能找到所用的初始构象附近的“最优构象”。所以，选择初始构象是非常关键的。
- 若为了找到全局能量最低构象，须将所有可能的初始构象分别进行优化，最后进行比较，从而确定分子体系的最优构象。
- 对于较大的分子，可能的初始构象的数目会随原子数目的增加而急剧增加。在选择初始构象时，应把从基本的化学知识方面考虑是不可能的构象略去。

# 分子力学方法

---

## ❖ 能量极小化算法

### ➤ 一级微商算法

- 最陡下降算法

Steepest Descents – SD

- 共轭梯度算法

Conjugate Gradients – CONJ

### ➤ 二级微商算法

- Newton-Raphson Method

# 分子力学方法

## ❖ 能量极小化算法-最陡下降法 (SD)

$$\vec{x}_{k+1} = \vec{x}_k + \Delta x \cdot \vec{s}_k$$

$$\vec{s}_k = -\frac{\vec{g}_k}{|\vec{g}_k|},$$

式中， $\vec{g}_k$  为势能函数在  $\vec{x}_k$  构象处的梯度。

# 分子力学方法

## ❖ 能量极小化算法-最陡下降法 (SD)

例：  $f(x, y) = x^2 + 2y^2$ ，起始点坐标 (9,9)

$$\vec{g}_k = \left( \frac{\partial f}{\partial x}, \frac{\partial f}{\partial y} \right)_k = (2x, 4y)_k = (18, 36)$$

$$\vec{s}_k = -\frac{\vec{g}_k}{|\vec{g}_k|} = -\frac{(18, 36)}{\sqrt{18^2 + 36^2}} = (-0.447, -0.894)$$

$$\vec{x}_{k+1} = \vec{x}_k + \Delta x \cdot \vec{s}_k = \begin{pmatrix} 9 - 0.447\Delta x \\ 9 - 0.894\Delta x \end{pmatrix}$$

# 分子力学方法

## 最速下降法求函数极小值示例

$\Delta x$	$x_{k+1}$	$f(x,y)$	$\Delta x$	$x_{k+1}$	$f(x,y)$
1.0	(8.53,8.11)	204.57	8.0	(5.42,1.85)	36.25
2.0	(8.11,7.21)	169.73	9.0	(4.98,0.95)	26.59
3.0	(7.66,6.32)	138.49	10.0	(4.53,0.06)	20.53
4.0	(7.21,5.42)	110.85	<b>11.0</b>	<b>(4.08,-0.83)</b>	<b>18.06</b>
5.0	(6.76,4.53)	86.754	<b>11.2</b>	<b>(4.00,-1.00)</b>	<b>18.00</b>
6.0	(6.32,3.63)	66.36	<b>12.0</b>	<b>(3.64,-1.73)</b>	<b>19.19</b>
7.0	(5.87,2.79)	49.51			



# 分子力学方法

新的搜索点坐标: **(4.08,-0.83)**

$$\vec{g}_s = (2x, 4y)_s = (8.16, -3.32)$$

$$\vec{s}_s = -\frac{\vec{g}_s}{|\vec{g}_s|} = -\frac{(8.16, -3.32)}{\sqrt{8.16^2 + (-3.32)^2}} = (-0.93, 0.38)$$

$$\vec{x}_{s+1} = \vec{x}_s + \Delta x \cdot \vec{s}_s = \begin{pmatrix} 4.08 - 0.93\Delta x \\ -0.83 + 0.38\Delta x \end{pmatrix}$$

# 分子力学方法

## 最速下降法求函数极小值示例

$\Delta x$	$x_{s+1}$	$f(x,y)$	$\Delta x$	$x_{s+1}$	$f(x,y)$
0.5	(3.62,-0.64)	13.92	4.0	(0.36,0.69)	1.08
1.0	(3.15,-0.45)	10.33	4.5	(-0.11,0.88)	1.56
1.5	(2.69,-0.26)	7.37			
2.0	(2.22,-0.07)	4.94			
2.5	(1.76,0.12)	3.13			
3.0	(1.29,0.31)	1.86			
3.5	(0.83,0.5)	1.19			

# 分子力学方法

也可采用抛物线拟合法求极小值

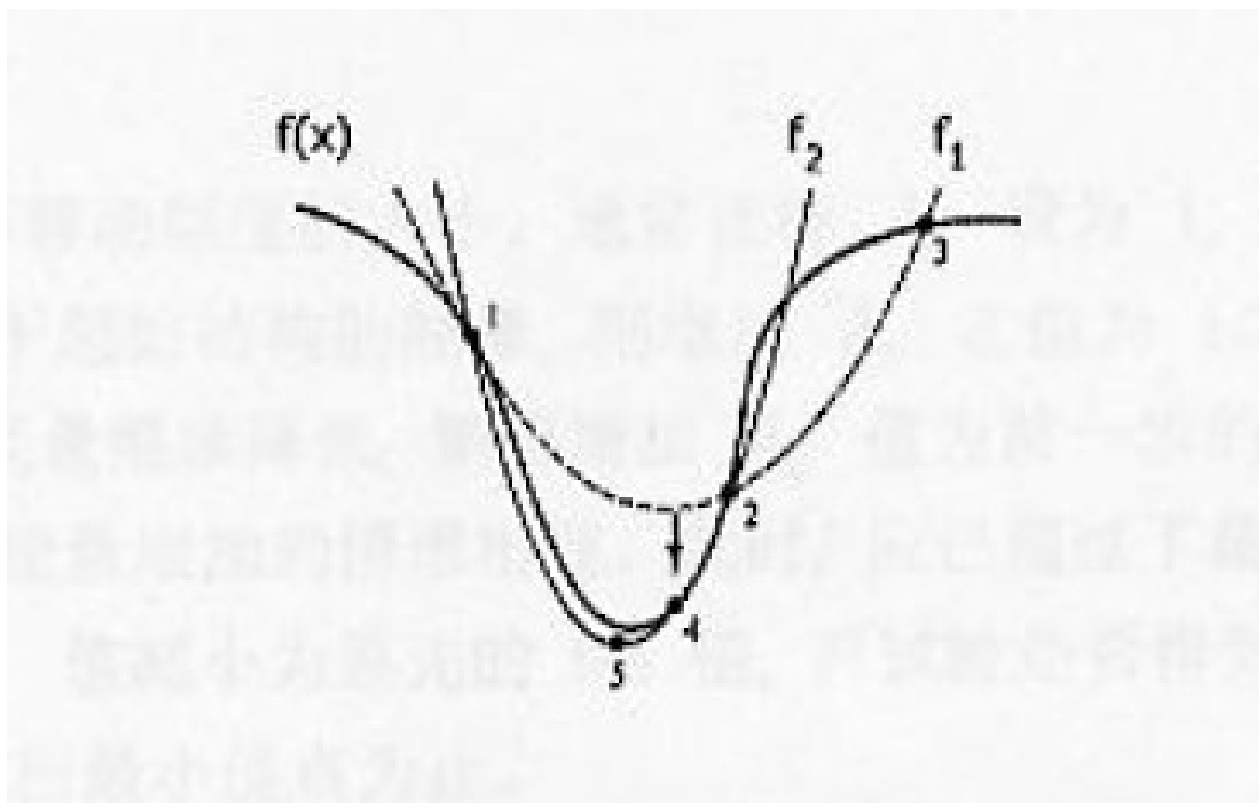


图 3.7. 抛物线拟合求极小值的示意图

# 分子力学方法

## ❖ 能量极小化算法-共轭梯度法 (CONJ)

共轭梯度法是梯度法的一种改进方法，可以改善梯度法振荡和收敛性差的缺陷。所有的共轭梯度法都采用负梯度方向作为初始搜索方向，通常在当前负梯度方向上附加上一次搜索方向。

$$\vec{x}_{k+1} = \vec{x}_k + \Delta x \cdot \vec{v}_k$$

$$\vec{v}_k = -\vec{g}_k + \gamma_k \cdot \vec{v}_{k-1} \qquad \gamma_k = \frac{\vec{g}_k \bullet \vec{g}_k}{\vec{g}_{k-1} \bullet \vec{g}_{k-1}}$$

# 分子力学方法

例：  $f(x, y) = x^2 + 2y^2$ ，起始点坐标 (9,9)

$$-\vec{g}_k = -\left(\frac{\partial f}{\partial x}, \frac{\partial f}{\partial y}\right)_k = -(2x, 4y)_k = (-18, -36)$$

先最速下降，得新的搜索点坐标：(4.0, -1.0)

$$-\vec{g}_s = -(2x, 4y)_s = (-8.0, 4.0)$$

$$h_i = \begin{pmatrix} -8 \\ 4 \end{pmatrix} + \frac{(-8)^2 + 4^2}{(-18)^2 + (-36)^2} \times \begin{pmatrix} -18 \\ -36 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -8.89 \\ 2.22 \end{pmatrix}$$

沿 $h_i$ 方向即可找到函数最小值点 (0,0)

# 分子力学方法

## ❖ 能量极小化算法- Newton-Raphson 法

$$U(x_i) = U(x_0) + \left. \frac{\partial U}{\partial x_i} \right|_{x_0} \cdot (x_i - x_0) + \frac{1}{2} \left. \frac{\partial^2 U}{\partial x_i^2} \right|_{x_0} \cdot (x_i - x_0)^2 + \dots$$

极值条件:  $\left. \frac{\partial U}{\partial x_i} \right|_{x_i} = 0$

$$\frac{\partial U}{\partial x_i} + \frac{\partial^2 U}{\partial x_i^2} \Delta x_i = 0, \quad \nabla U(x) + \mathbf{F}(x) \Delta x = \mathbf{0}$$

$$\Rightarrow x_i = x_0 - \mathbf{F}(x)^{-1} \nabla U(x)$$

# 分子力学方法

例：  $f(x, y) = x^2 + 2y^2$ ，起始点坐标 (9,9)

$$\vec{g}_k = \left( \frac{\partial f}{\partial x}, \frac{\partial f}{\partial y} \right)_k = (2x, 4y)_k = (18, 36)$$

$$f'' = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 f}{\partial x \partial y} \\ \frac{\partial^2 f}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2 & 0 \\ 0 & 4 \end{pmatrix} \quad \longrightarrow \quad f''^{-1} = \begin{pmatrix} 0.5 & 0 \\ 0 & 0.25 \end{pmatrix}$$

$$\vec{x}_* = \begin{pmatrix} 9 \\ 9 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} 0.5 & 0 \\ 0 & 0.25 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 18 \\ 36 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

# 分子力学方法

## ❖ 能量极小化算法- Newton-Raphson 法

1. 给出分子的初始结构 $(x_{(i)}, y_{(i)}, z_{(i)})$  或  $(\mathbf{r}_i)$  ;
2. 建立该分子体系的空间能表达式;
3. 计算该空间能对笛卡儿坐标的一阶、二阶导数矩阵 (黑塞矩阵) 及黑塞矩阵的逆矩阵;
4. 计算结构优化所需的笛卡儿坐标的增量 $\Delta \mathbf{r}$ ;
5. 得到新的结构。重复步骤3、4、5, 直到达到预先设定的判据。



# 分子力学方法

## ❖ 能量极小化算法- Newton-Raphson 法

$$g = \begin{bmatrix} \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_1} \\ \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_2} \\ \vdots \\ \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_n} \end{bmatrix}$$

$$G = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 U}{\partial \mathbf{r}_1^2} & \frac{\partial^2 U}{\partial \mathbf{r}_1 \mathbf{r}_2} & \cdots & \frac{\partial^2 U}{\partial \mathbf{r}_1 \mathbf{r}_n} \\ \frac{\partial^2 U}{\partial \mathbf{r}_2 \mathbf{r}_1} & \frac{\partial^2 U}{\partial \mathbf{r}_2^2} & \cdots & \frac{\partial^2 U}{\partial \mathbf{r}_2 \mathbf{r}_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 U}{\partial \mathbf{r}_n \mathbf{r}_1} & \frac{\partial^2 U}{\partial \mathbf{r}_n \mathbf{r}_2} & \cdots & \frac{\partial^2 U}{\partial \mathbf{r}_n^2} \end{bmatrix}$$

# 分子力学方法

## ❖ 能量极小化算法- Newton-Raphson 法

按Newton-Raphson迭代公式，笛卡儿坐标的增量可表示为：

$$\Delta \mathbf{r} = -\mathbf{g}(\mathbf{r}) \bullet \mathbf{G}(\mathbf{r})^{-1}$$

由 $\Delta \mathbf{r}$ 可得到分子内各原子新的坐标：

$$\mathbf{r}_{h+1} = \mathbf{r}_h + \Delta \mathbf{r}$$

重复求解步骤，直到满足收敛判据。

# 分子力学方法

---

## 1. 最陡下降法:

方向变化大，尤其在接近极小点时方向不准。  
收敛慢，优化幅度大。

## 2. 共轭梯度法

收敛快，易陷入局部势阱，对初始结构偏离不大。

## 3. Newton-Raphson法

计算量和存储量较大，起始点离最小值点越近效果越好，一般适用于较小的分子（100个原子）。

# 分子力学方法

## 常用抗生素分子采用不同能量最小化方法结构优化比较

项目	第一阶段		第二阶段	
方法	平均梯度 CPU时间	计算次数 $\Delta E < 1 \text{kcal/A}^2$	平均梯度 CPU时间	计算次数 $\Delta E < 0.1 \text{kcal/A}^2$
最速下降	67	98	1405	1893
共轭梯度	149	213	257	367

第一阶段(能量差较大): 采用最速下降法

第二阶段(能量差较小): 采用共轭梯度法

# 分子力学方法

## ❖ 收敛判据

1. 能量差判据： $\Delta U < \varepsilon$

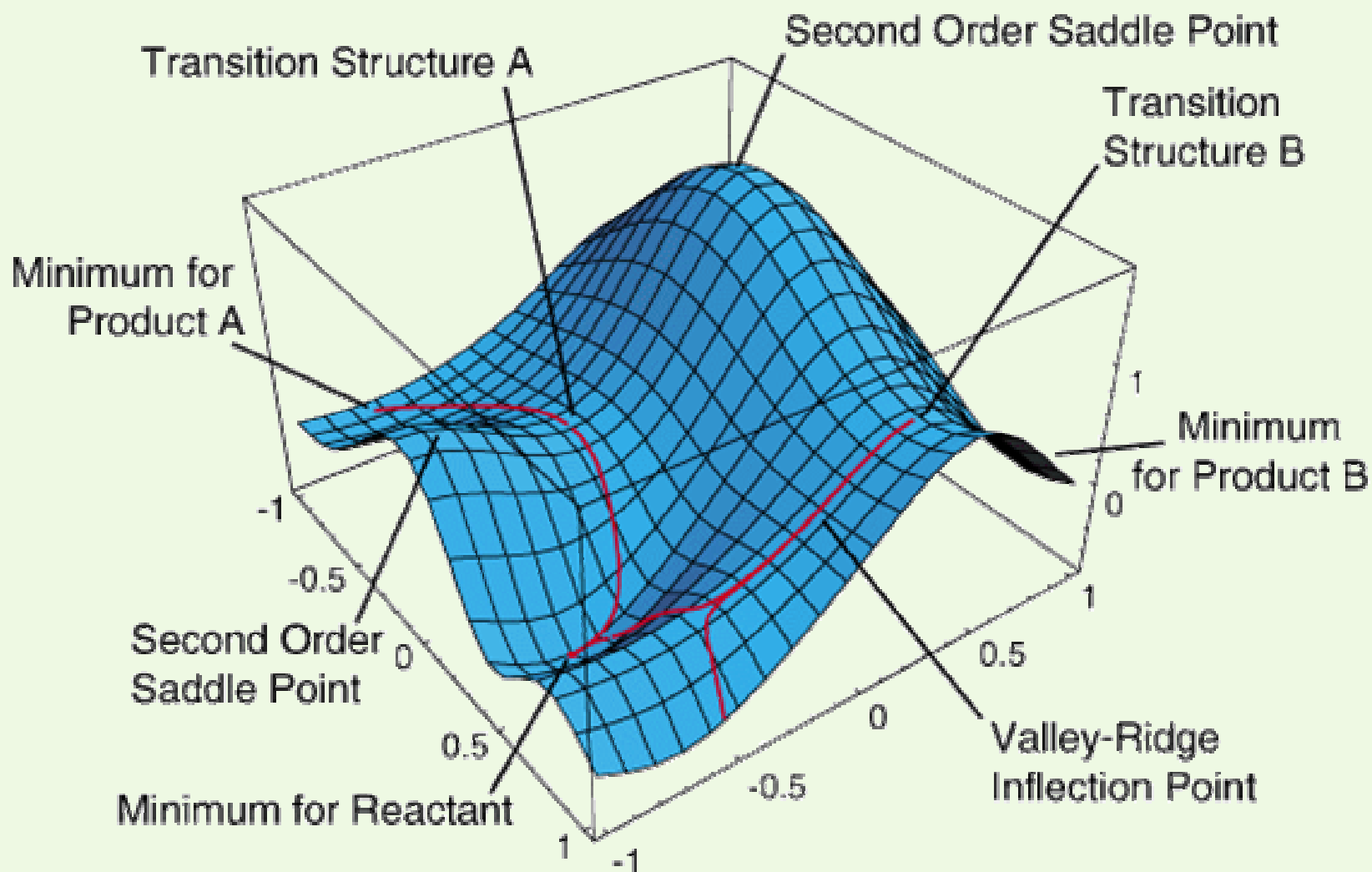
2. 原子坐标移动的幅度判据： $\left| \vec{x}_n - \vec{x}_{n-1} \right|^2 < \varepsilon$

3. 梯度的均方根误差判据 (RMS)：

$$RMS = \sqrt{\frac{g^T \bullet g}{3N}} < \varepsilon$$

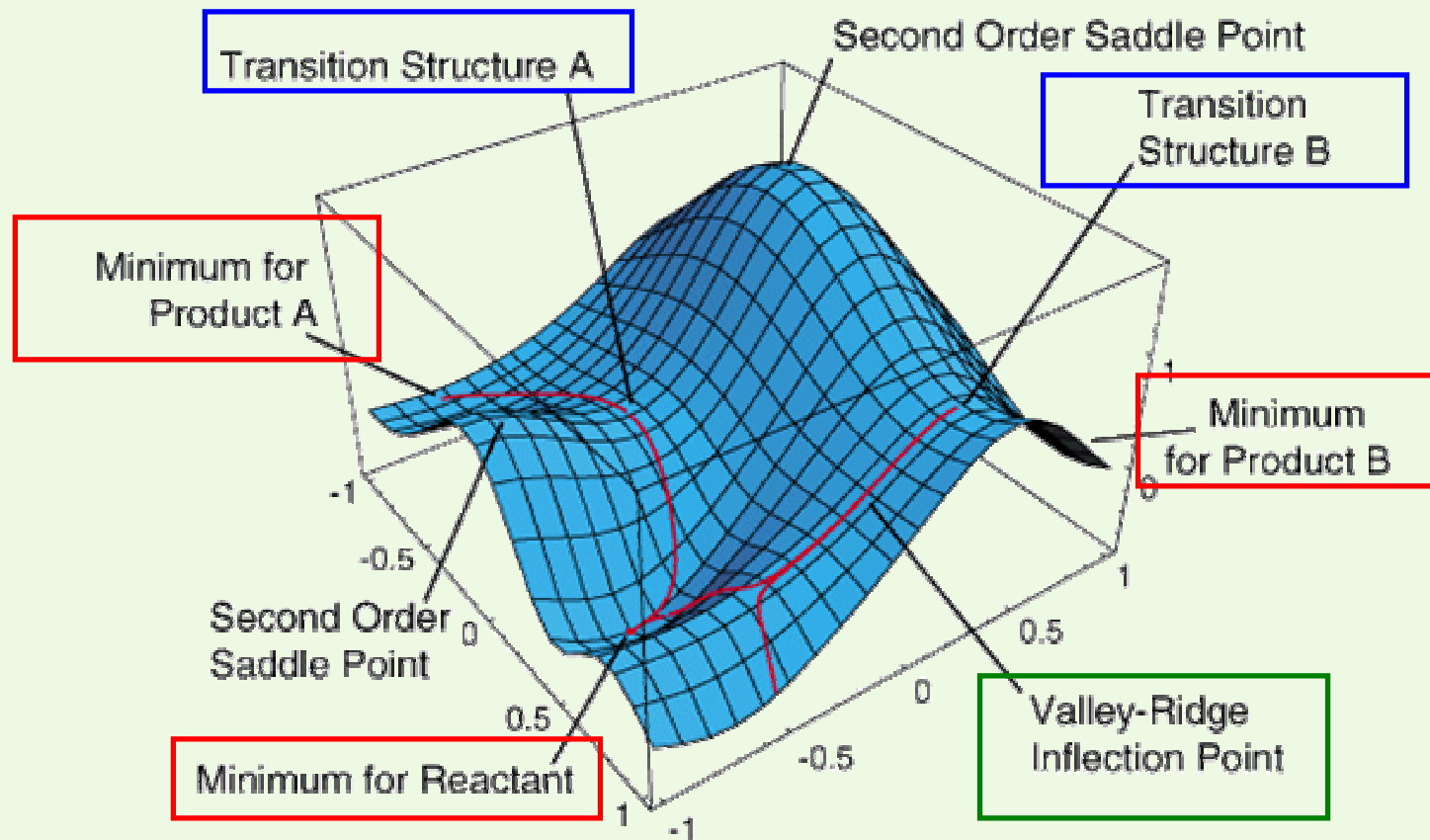
$g$  为空间能的一阶导数矩阵； $N$  为分子中的原子数。

# 分子力学的应用-势能面与分子结构



# 分子力学的应用-势能面与分子结构

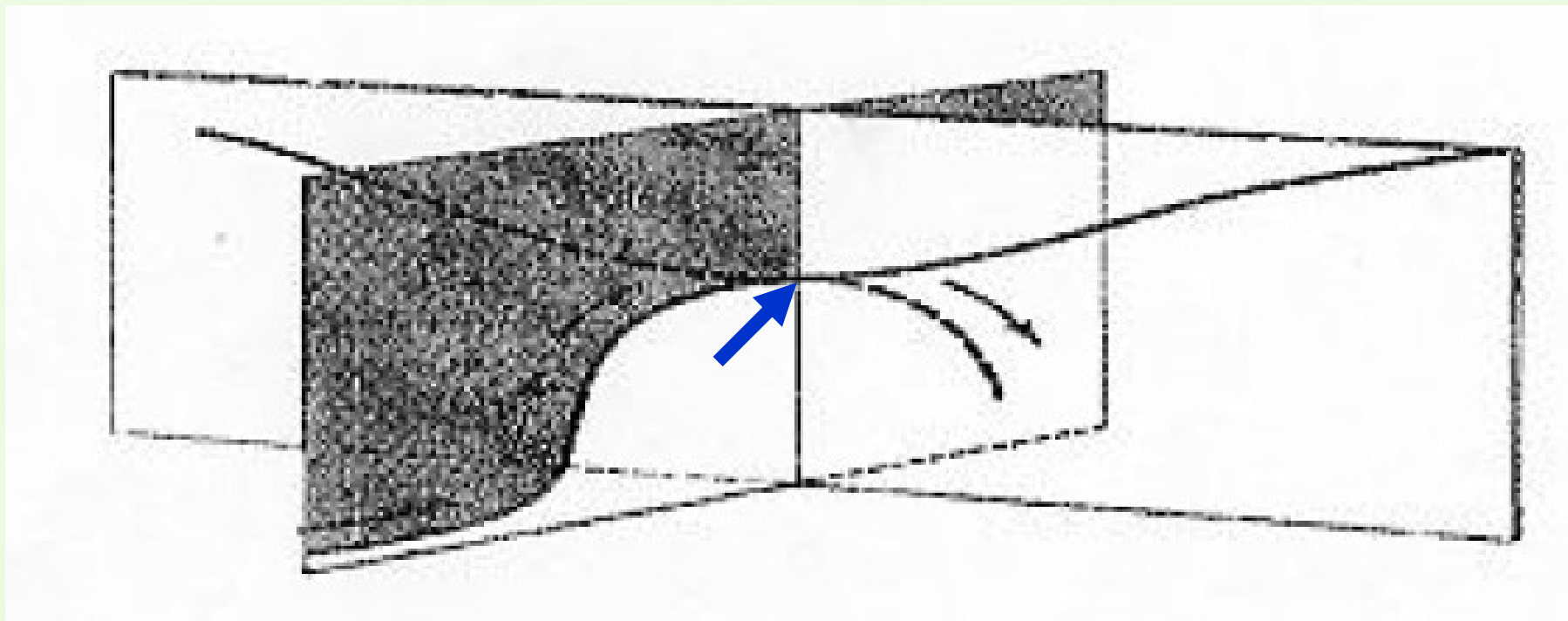
- 化学的许多问题都可以变成与势能面有关的问题
- 势能面是把分子的能量表示为其几何结构的函数
  - $E = f(x_1, y_1, z_1, \dots, x_n, y_n, z_n)$
- 其纵轴是能量，横轴是几何坐标（比如键长，键角等）
- 势能面可用看作是一个山峦，有山峰，山谷，洼地
- 实际的势能面是多维的，但是其关键因素可以用3维势能面来表示出来
- 作为实用领域中的一个函数，势能面决定了许多分子的性质



- 稳定几何结构对应于势能面上山谷的极小点的位置
- 反应能量可以通过与产物和反应物对应的能量极小值来计算
- 联系反应物与产物的反应路径是它们之间的山谷
- 过渡态结构是最低反应路径上的最高点
- 反应速率可通过过渡态结构附近的势能面的高度和断面得到

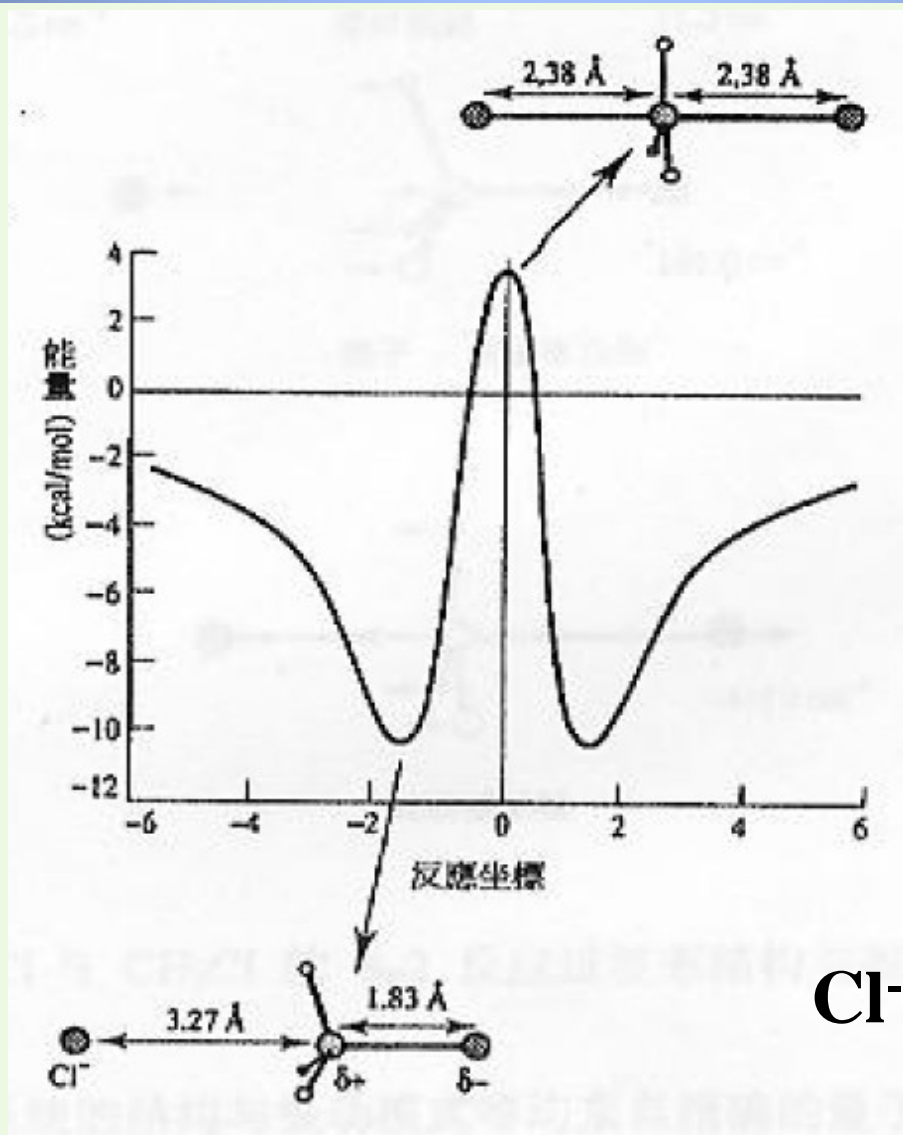


# 分子力学的应用-势能面与化学反应



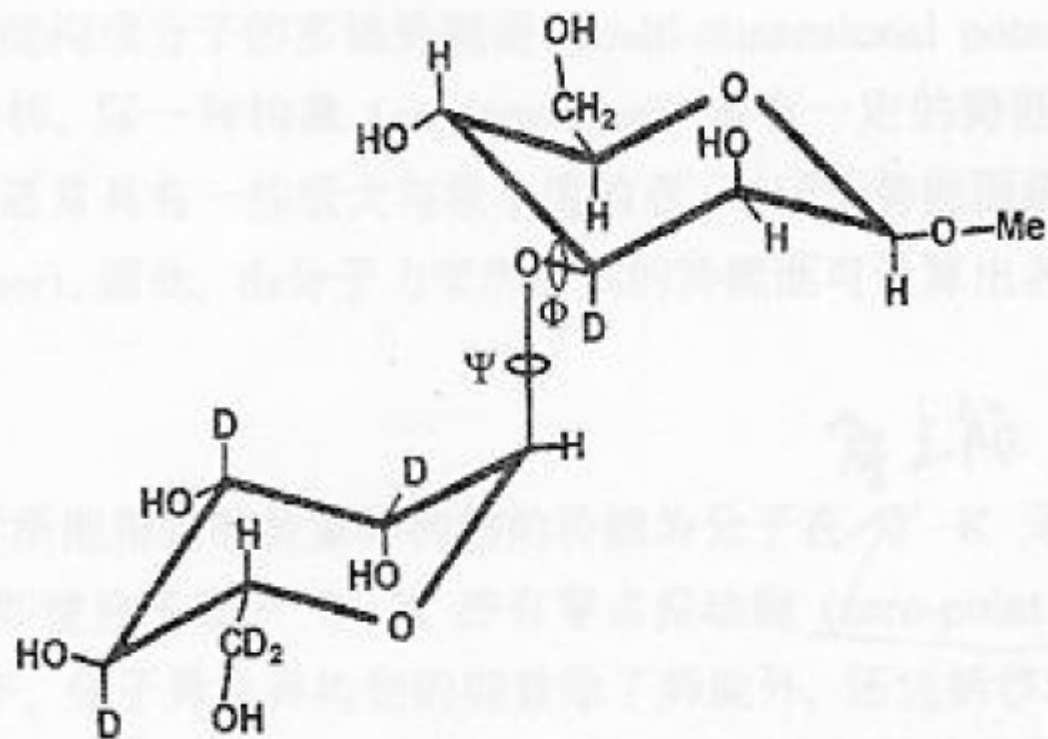
一次鞍点示意图

# 分子力学的应用-势能面与化学反应

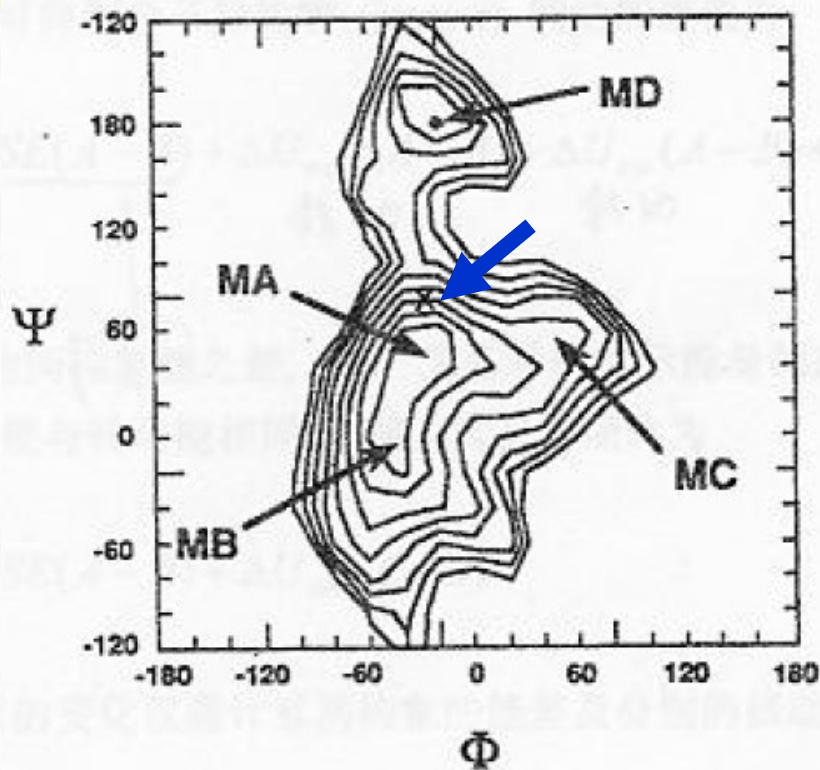


$Cl^-$ 和 $CH_3Cl$ 的 $S_N2$ 反应曲线图

# 分子力学的应用-势能面与化学反应



氘化的麦芽糖Man (  $\alpha$  1-3 ) Man  $\beta$   
的结构



利用扭转角驱动法与MM2  
力场计算所得氘化的麦芽  
糖的能量面

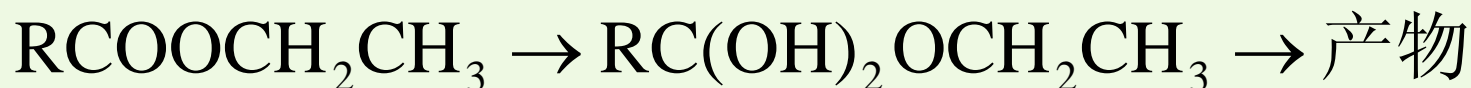
# 分子力学的应用-计算热力学性质

## 1. 分子构象能与反应热的计算

$$\Delta H(A \rightarrow B) = SE_{(B)} - SE_{(A)}$$

A、B为分子的同分异构物

## 2. 立体效应-乙酸乙酯的水解反应



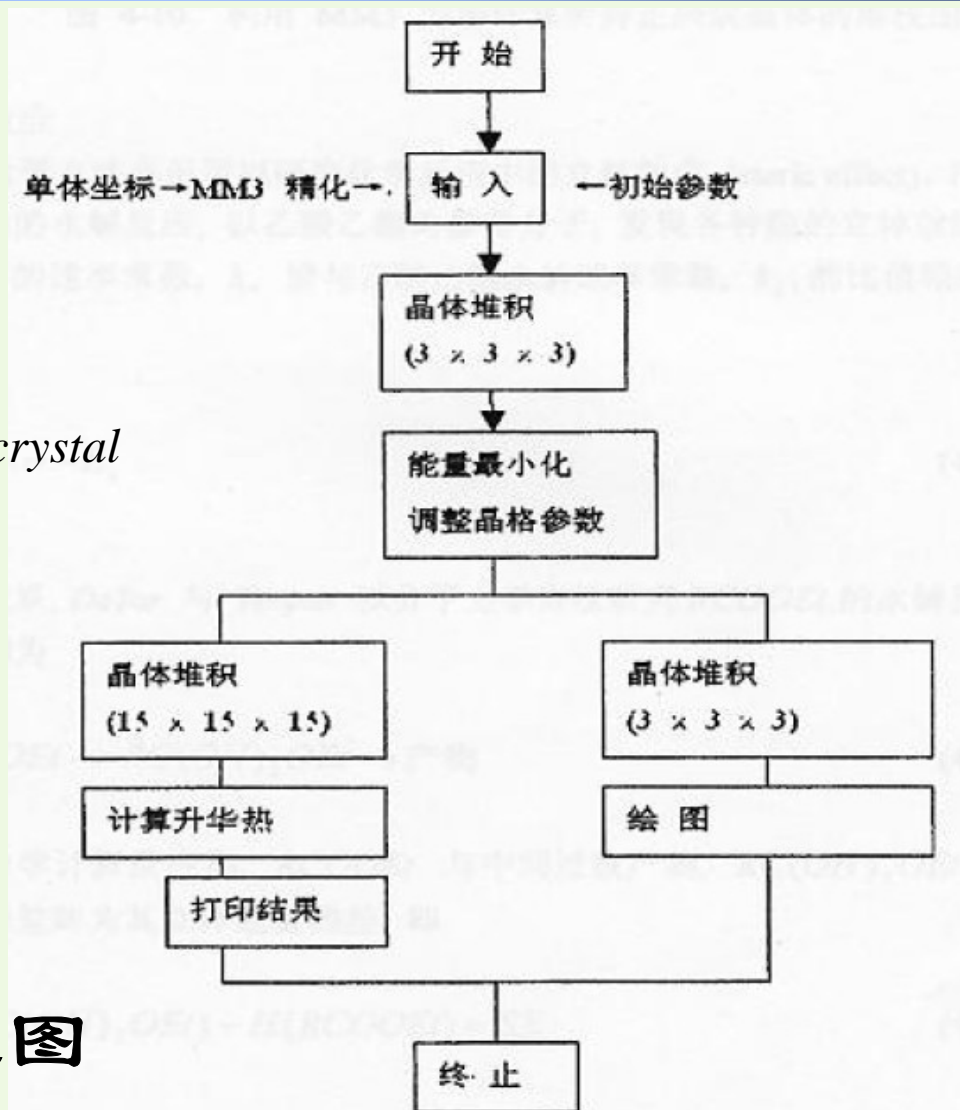
$$H[\text{RC}(\text{OH})_2\text{OCH}_2\text{CH}_3] - H[\text{RCOOCH}_2\text{CH}_3] = SE$$

$$\ln k = 0.340 - 0.789SE \Rightarrow \ln \frac{k}{k_0} = -0.789(SE - SE_0) = -Es$$

# 分子力学的应用-计算热力学性质

## 3. 晶体结构的计算

$$\Delta H_{sub} + \Delta(pV) = G_{gas} - G_{crystal}$$



CRSTL程序计算流程图

# 分子力学方法

---

## ❖ 分子力学的特点

### ➤ 概念清楚，便于理解及应用

概念简明易于接受。分子力学中的总“能量”被分解成键的伸缩、键角弯曲、键的扭曲和非键作用等，比起量子化学计算中的Fock矩阵等概念来要直观易懂。

# 分子力学方法

## ❖ 分子力学的特点

### ➤ 计算速度快

量子化学从头算的计算量随原子轨道数目的增加，按4次方的速度上升，而分子力学的计算量仅与原子数目的平方成正比。

计算时间 - MM正比于原子数 $m$ 的平方 $m^2$

QM正比于轨道数 $n$ 的 $n^4$ 或 $n^3$

# 分子力学方法

## ❖ 分子力学的特点

### ➤ 与量子化学计算相辅相成

分子力学是一种经验方法，其力场是在大量的实验数据的基础上产生的。**分子力学**宜用于对大分子进行构象分析、研究与空间效应密切相关的有机反应机理、反应活性、有机物的稳定性及生物活性分子的构象与活性的关系；但是，当研究对象与所用的分子力学力场参数化基于的分子集合相差甚远时不宜使用，当然也不能用于人们感兴趣但没有足够多的实验数据的新类型的分子。



# 分子力学方法

## ❖ 分子力学的特点

### ➤ 与量子化学计算相辅相成

对于化合物的电子结构、光谱性质、反应能力等涉及电子运动的研究，则应使用量子化学计算的方法。然而，在许多情况下，将量子化学计算和分子力学计算结合使用能取得较好的效果。分子力学计算结果可提供量子化学计算所需的分子构象坐标，而量子化学计算结果又给出了分子力学所不能给出的分子的电子性质。

# 分子力学方法

## ❖ 分子力学与量子化学计算比较

### 分子力学与量子化学计算的区别

- 分子力学是经典模型，以原子为“粒子”，按经典力学运动，而量子化学则主要处理对象为电子，其运动服从量子力学规律；
- 量子化学中，电子或原子核间的相互作用服从库仑定律，而分子力学中每对原子之间有一特定的作用势函数，原子不同或者原子虽然相同但所处环境不同，则势函数不同，即使对同一对原子，也无法给出准确的普适势函数。