

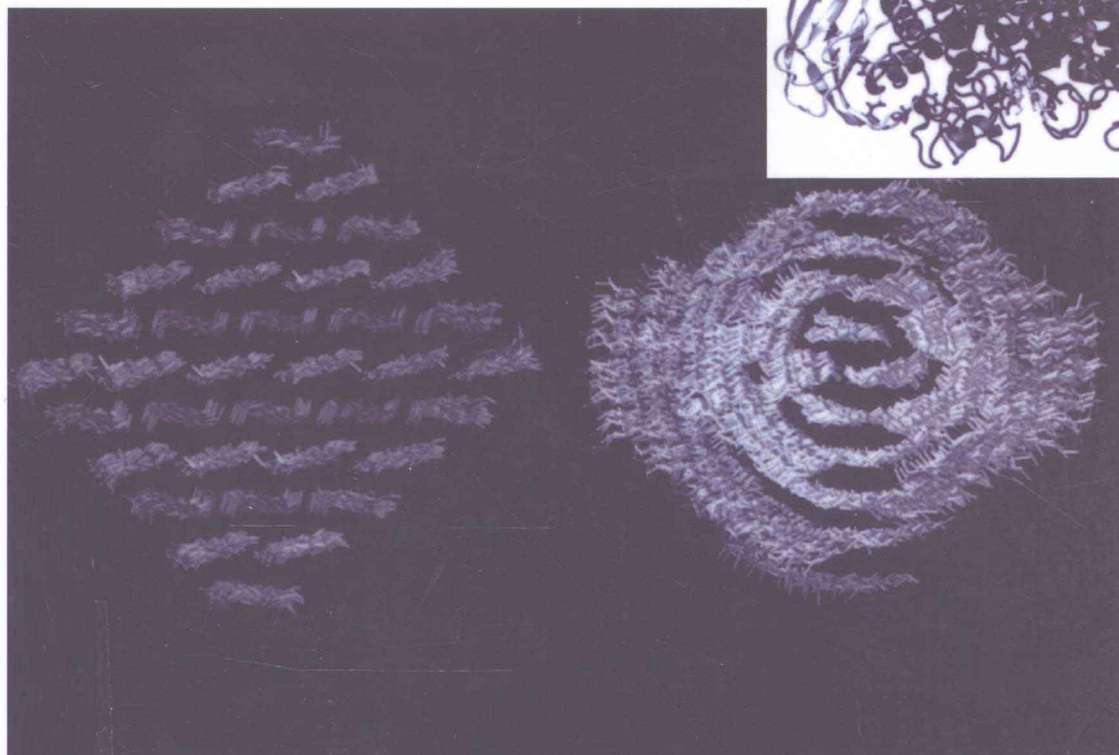
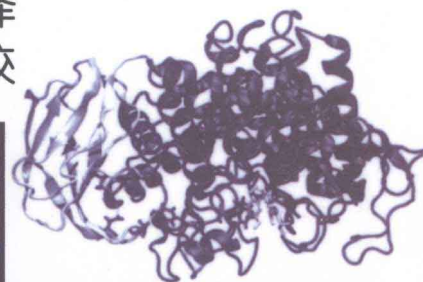
Computational Modeling in
Cellulosic Biofuel Production

ACS专题论文系列1052

生物燃料的 计算模拟

[美] M. R. 尼姆勒斯 (Mark R. Nimlos) 编
M. F. 克劳利 (Michael F. Crowley)

王禄山 耿存亮 段晓云 等译
赵 显 慕宇光 张冬菊 审校



化学工业出版社

本书由ACS纤维素及再生能源项目赞助

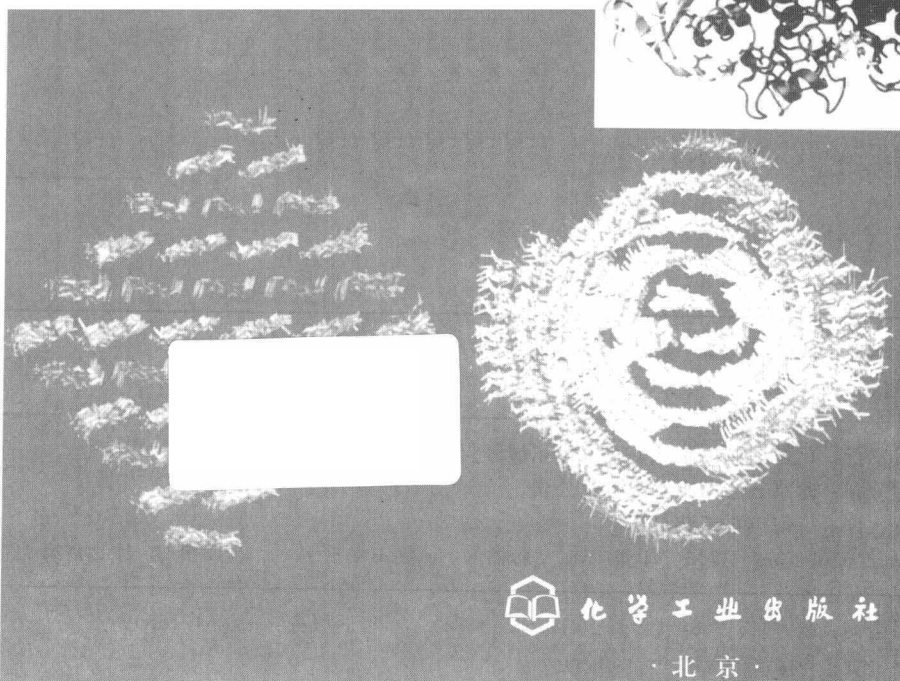
Computational Modeling in Lignocellulosic Biofuel Production

ACS专题论文系列1052

生物燃料的 计算模拟

[美] M. R. 尼姆勒斯 (Mark R. Nimlos) 编
M. F. 克劳利 (Michael F. Crowley)

王禄山 耿存亮 段晓云 等译
赵 显 慕宇光 张冬菊 审校



化学工业出版社

· 北京 ·

翻 译 人 员

(按姓名汉语拼音排序)

承 雪 段晓云 耿存亮 郭飞强
郭翰林 李婧华 王禄山 王 其
王 赛 王维振 邢 晟 杨 帆
张 庆 张小梅

审 校 人 员

赵 显 慕宇光 张冬菊

前言

ACS（美国化学会）专题论文系列第一次出版是在 1974 年，是以专著的形式快速出版专题进展，并形成一种机制，这样做的目的是为了及时全面报道 ACS 资助研讨会上的当前主要进展，偶尔也出版其他组织资助的可引起化学相关研究人员兴趣的专题。

在出版之前，本书研究内容经过有关专家全面的评价，并符合读者的需求，部分论文未包括在专著之内，目的只有一个，那就是为了内容的精练，而加入其它相关内容则是为了使研究内容展示得更加全面系统。编者只要感觉合适就会加入综述与引言章节，每章的草稿在接受或拒稿之前都经过同行专家的评审，手稿须以将要出版的格式准备。

只有原创研究论文或原创综述论文才能收入本书，摘抄已发表的论文是不被接受的。

ACS 图书部
(段晓云 王禄山 译)

译者的话

进入 21 世纪,随着世界经济的快速发展,石油等关键矿产资源将在本世纪中后期逐步接近枯竭。同时,化石燃料的燃烧导致二氧化碳排放量不断增加,造成全球气候变暖。能源、资源、环境问题已经成为制约新世纪社会经济可持续发展的主要瓶颈,引起了人们的广泛关注。现有的工业发展模式已经难以为继,开发新的可持续的绿色替代资源已成为世界各国的首要紧迫任务。

我国正处于工业化中后期与城镇化加速发展的阶段,能源与环境问题更为突出,特别是我国石油进口依存度已超过了 50%,关系到国家的经济安全;而农耕方式向着机耕方式的快速转变,使得农作物秸秆游离于农业循环之外,常常就地焚烧,造成严重的环境污染。因此,解决能源紧缺与资源浪费之间的矛盾,充分高效利用生物质资源进行生物炼制,对于我国这样一个人口众多、能源和资源紧张的国家来说,具有特别重要的战略意义和现实意义。

植物细胞壁在长期的自然进化中形成了木质纤维素这样复杂的化学成分和结构,成为其抗微生物和酶分子攻击的天然屏障,使得生物质难以被降解,现在称之为“生物质抗降解屏障”(参阅《生物质抗降解屏障——解构植物细胞壁产生物能》,化学工业出版社,2010)。而作为碳循环主要降解者的微生物,在长期进化过程中形成了高效“纤维素降解的超分子机器——纤维小体”(同名图书由化学工业出版社出版,2011)或者复杂的木质纤维素酶降解酶系统(参阅《木质纤维素降解酶与生物炼制》,化学工业出版社,2011),可以将生物质转化为相应的化工原料或“生物燃料”(同名图书由化学工业出版社出版,2009)。

然而,现在木质纤维素的生物转化工艺多半还不经济,主要原因是相关研究还不深入,生物转化的相关工艺还是基于经验,未将分析推进至生物大分子相互作用的纳米水平,未全面引入计算模拟的方法与策略。因此,新一代生物炼制技术的开发与设计,须在分子/原子水平上认识生物大分子的相互作用及分子动态行为,研究复杂生物质结构与复杂酶系或复杂超分子机器之间的关系,基于计算模拟的精确预测与分析,才能实现生物燃料和化学品工艺的优化与提升,才能推动生物炼制工业的快速发展。

本书由美国再生能源国家实验室 M. R. Nimlos 与 M. F. Crowley 博士主编,针对木质纤维素生物转化与热化学转化过程的一系列问题进行系统地计算模拟分析,在原子分子水平上认识生物质转化过程的分子动态行为及微观动态过程。主要研究包括:木质纤维素超分子结构(详细介绍纤维素晶体的超分子结构模拟、木聚糖水解过程模拟、木质素与纤维素形成的复杂结构等),纤维素酶超分子结构(纤维素结合结构域、催化结构域、连接肽、对接模块与粘连模块及纤维小体的计算模拟),以及热化学等过程模拟及其计算模拟相关方法的研究进展。书中研究内容翔实,可操作性强。由于相关研究领域进展很快,因此本书增加“后记”一章,列出 2011 年至今年相关研究领域最新方法与最新进展。

山东大学微生物技术国家重点实验室长期从事纤维素降解微生物学、纤维素酶学及降解机理、生物质转化等相关研究,在纤维素降解、转化的基础和技术研究领域取得了备受国内

外同行关注的研究成果，最近出版了一系列相关著作/译著，本书是系列图书中的第五本，侧重于计算模拟等新方法、新技术、新思路。相关方法与技术的快速发展与推广将为新酶（系）的催化机理研究、理性改造策略选择、预处理底物结构及变化，以及糖苷水解酶系重构等开拓全新的视角，为新机理的提出、新工艺的形成奠定理论基础，将会促进微生物对纤维素生物质利用和转化过程的明显提升。

全书由王禄山、耿存亮、段晓云等翻译，由山东大学晶体材料研究所赵显教授、新加坡南洋理工大学生命学院的慕宇光副教授、山东大学化学与化工学院张冬菊教授校改。由于该专著研究领域涵盖计算化学、计算生物学、生物质热化学、计算流体动力学等专业知识，翻译难度较大。受限于知识水平，翻译中难免会出现一些纰漏、不足或者不准确的地方，非常期望得到专家与读者的批评指正。

在翻译过程中得到了山东大学微生物技术国家重点实验室的高培基教授、曲音波教授、陈冠军教授的关心和帮助。本书的出版得到了国家重点基础研究发展计划（2011CB707401）、国家自然科学基金（31070063，31170071）、山东省国际科技合作项目计划（鲁科合字〔2011〕176号第6项）的资助，在此一并表示衷心的感谢。

王禄山
2012年8月

目 录

第 1 章 木糖水解的从头算分子动力学研究 1

1.1 引言	1
1.2 方法	3
1.3 结果	4
1.3.1 β -1,4-木二糖的醚键在气相中的质子化以及与 β -1,2-木二糖的对比	4
1.3.2 水相中 β -1,4-木二糖的酸催化水解	7
1.4 结论	8
1.5 致谢	8
1.6 参考文献	8

第 2 章 纤维素结构的模拟 12

2.1 引言	12
2.1.1 纤维素的应用及其相关背景	12
2.1.2 天然纤维素晶体结构	13
2.1.3 人造或不平常的纤维素晶体	14
2.2 纤维二糖	14
2.2.1 构象能量图	14
2.2.2 纤维二糖晶体	18
2.3 晶体结构的重构	19
2.3.1 利用 CSFF 进行的 1ns 模拟	19
2.3.2 斜状晶体及 DP40 晶体 10ns 的模拟	22
2.4 纤维素纤丝的扭转及相关氢键	25
2.5 结论	29
2.6 方法	29
2.7 致谢	31
2.8 参考文献	31

第 3 章 木质纤维素与纤维小体蛋白复合物的计算模拟 35

3.1 引言	35
--------------	----

3.2 木质纤维素生物质趋向真实的模拟	36
3.2.1 木质素的分子力学力场	37
3.2.2 木质纤维素模型的构建	41
3.3 模建纤维小体: 粘连模块-对接模块的相互作用	42
3.3.1 基于晶体学结构分析 I 型粘连模块-对接模块的识别	42
3.3.2 粘连模块-对接模块的解离自由能面	43
3.4 总结与展望	45
3.5 致谢	45
3.6 参考文献	45

第 4 章 纤维小体的多尺度建模 48

4.1 引言	48
4.2 纤维小体的定义与架构	49
4.3 部分纤维小体模块的功能	50
4.4 计算方法	52
4.4.1 纤维小体组装的粗粒模型	52
4.4.2 Cel9A 的正则模式分析	57
4.4.3 分子动力学模拟	60
4.5 结论	63
4.6 致谢	63
4.7 参考文献	63

第 5 章 植物细胞壁多糖介观尺度模建: 研究 CBM 在纤维素表面的运动 66

5.1 引言	66
5.2 方法	68
5.2.1 碳水化合物的粗粒模型	68
5.2.2 纤维素的粗粒模型	69
5.2.3 CBM 的粗粒模型	70
5.3 应用实例	71
5.3.1 CBM1 在纤维素表面的运动	71
5.3.2 CBH I 和 CBH II 的 CBM 的比较	73
5.3.3 CBM1 的粗粒模型	74
5.4 结论	76
5.5 致谢	76
5.6 参考文献	77

第 6 章 纤维素酶分子的连接肽可储能吗 80

6.1 引言	80
--------	----

6.1.1 纤维素酶系统	80
6.2 自由能计算	82
6.2.1 Ciccotti 方法	83
6.2.2 伞状取样法	83
6.3 具体模拟过程	84
6.4 结果与讨论	85
6.5 结论	87
6.6 致谢	87
6.7 参考文献	87

第 7 章 纤维素酶活性位点及其与底物相互作用的 QM/MM 分析 90

7.1 引言	90
7.2 反应机理	91
7.3 纤维素酶活性位点的结构特征	92
7.4 糖环的扭曲形变	94
7.5 GH 酶类从头算与分子动力学早期研究	95
7.6 当前模型的建立及模拟方法	96
7.7 Cel12A 与 Cel5A 的 QM/MM 模拟	97
7.7.1 <i>H. grisea</i> 的 Cel12A 催化的糖基化过程	97
7.7.2 <i>B. agaradhaerens</i> Cel5A 催化的去糖基化过程	98
7.8 结论	101
7.9 致谢	101
7.10 参考文献	102

第 8 章 分子模拟方法——常规实践与当前挑战 105

8.1 基本方法	105
8.1.1 动态与构象取样	105
8.1.2 相互作用势能函数	106
8.1.3 分子动力学模拟	106
8.1.4 蒙特卡洛取样	108
8.2 精确性要求	109
8.2.1 力场的精确性	109
8.2.2 极化力场	110
8.2.3 QM/MM	110
8.3 速度要求	110
8.3.1 时间尺度	110
8.3.2 增强型取样技术	111
8.3.3 多尺度模拟	113
8.4 总结	115

8.5 参考文献	116
----------------	-----

第 9 章 糖分子热化学的量子力学模拟 120

9.1 引言	120
9.2 量子力学方法	121
9.2.1 组合方法	121
9.2.2 平衡方程/等键反应	123
9.3 扩展到糖分子	125
9.4 初步结果	128
9.5 结论	129
9.6 致谢	130
9.7 参考文献	130

第 10 章 基于第一性原理与速率估计规则构建生物质热转化动力学模型 134

10.1 引言	134
10.2 计算方法	136
10.2.1 电子结构计算	136
10.2.2 热力学性质	136
10.2.3 速率表达式	138
10.3 结果	138
10.3.1 H 原子与 CH ₃ 自由基参与醇类脱氢反应的速率规则	138
10.3.2 醇类中气相脱水反应的速率规则	144
10.3.3 逆狄尔斯-阿尔德反应：生成小分子裂解产物的快速反应途径？	154
10.3.4 木质素模型化合物最初的分解步骤是什么？	155
10.4 讨论	159
10.5 总结	160
10.6 致谢	160
10.7 参考文献	161

第 11 章 生物质热化学过程中多尺度/多重物理场建模 164

11.1 生物质热化学转化面临的问题与尺度	164
11.2 生物质热转化中多重物理场的组成	165
11.2.1 生物质热化学过程中连续水平的计算流体动力学	166
11.2.2 晶格玻尔兹曼方法	169
11.2.3 蒙特卡洛动力学	171
11.2.4 多尺度/多重物理场耦合方法的应用实例	171
11.2.5 耦合多尺度/多重物理场成分的 CWM 方法	172
11.2.6 KMC 与 LBM 耦合的时间积分	174

11.2.7 催化表面的分形投影·····	174
11.2.8 利用时间并行小波矩阵方法对时间加速·····	175
11.3 总结及展望·····	179
11.4 参考文献·····	179

第 12 章 生物质气化与热裂解的计算流体动力学模型 ····· 183

12.1 引言·····	183
12.1.1 发展的现状与研究需求·····	184
12.2 生物质热化学转化工艺及建模·····	185
12.2.1 生物质气化的物理化学特性·····	185
12.2.2 气固两相流体动力学·····	186
12.3 CFD 对于工艺设计与优化的贡献 ·····	188
12.3.1 数值实验·····	188
12.3.2 反应器放大·····	189
12.4 从描述 CFD 到预测 CFD ·····	189
12.4.1 现有模型·····	190
12.4.2 模型的鉴定与认证·····	192
12.4.3 计算资源与建模的挑战·····	193
12.5 结论·····	194
12.6 参考文献·····	194

第 13 章 利用路径取样寻找精确反应坐标的新方法 ····· 202

13.1 引言·····	202
13.1.1 自由能与反应坐标·····	203
13.1.2 过渡态路径取样的中心思想·····	204
13.2 路径取样算法·····	205
13.2.1 势阱的定义·····	205
13.2.2 寻找起始路径·····	206
13.2.3 过渡态路径取样·····	206
13.2.4 无的放矢法·····	207
13.2.5 无的放矢法与其它方法的比较·····	210
13.3 由路径取样数据寻找反应坐标·····	210
13.3.1 p_B 与柱状图测试 ·····	210
13.3.2 遗传神经网络方法·····	212
13.3.3 极大似然法·····	213
13.3.4 其它寻找反应坐标的方法·····	215
13.4 通过已知反应坐标计算自由能·····	216
13.5 由精确的反应坐标计算速率常数·····	217
13.5.1 过渡态理论速率·····	217

13.5.2 内摩擦的反应速率.....	218
13.5.3 高摩擦限制下的反应速率.....	219
13.6 总结及展望.....	219
13.7 致谢.....	220
13.8 参考文献.....	220
后记 “生物燃料的计算模拟” 2011—2012 年新进展	224
参考文献.....	232
作者索引	233
主题词索引	234

第1章

木糖水解的从头算分子动力学研究

Haitao Dong, Xianghong Qian^{*}

本章利用从头算分子动力学 (CPMD) 结合巨动力学 (metadynamics, MTD) 模拟分析木二糖在气相和水相中酸水解反应过程的自由势能面。研究发现水分子及其空间结构对水解反应的势垒具有重要影响, 当质子迁移到醚键位点, 使得醚键质子化, 以及接下来的 C—O 键断裂这一系列过程中, 质子的部分去溶剂化是反应过程的限速步骤。质子的部分去溶剂化及迁移对反应势垒具有较大影响, 它可以部分解释木糖水解过程中的两相现象, 该过程的阐明对生物质预处理过程中的传质过程具有重要指导意义。

1.1 引言

纤维素生物质是一类可生产生物质化工产品与生物能源的可再生资源, 其产量巨大。纤维素生物质主要包括半纤维素 (15%~32%)、纤维素 (30%~50%) 以及木质素 (15%~25%)。半纤维素 (主要是木聚糖) 是 β -D-木糖以及其它小分子糖类的天然聚合物, 而纤维素由 β -D-葡萄糖组成, 木质素则是由不可发酵的苯基-丙烯单体聚合而成。木糖和葡萄糖单体通过 β -1, 4 醚键相连, 分别形成木聚糖和纤维素。将生物质转化为生物能源的典型生物化学工艺一般要先进行热化学预处理, 其后再进行酶水解与发酵过程。

在酶水解和发酵过程之前, 纤维素生物质必须经过预处理以降解其中的半纤维素, 提高原料的孔隙率, 使得底物更易于酶解^[1]。热化学预处理可以打开生物质紧密结构, 是提高酶分子可及性的重要步骤^[2]。预处理步骤费用很高, 同时它对前处理工艺 (如降低分子大小) 及后处理工艺 (酶水解和发酵) 的花费都会产生重要影响^[3,4]。为了实现高效低值的预处理工艺, 人们现已经开发了多种技术, 包括稀酸处理^[5,6], 碱处理^[7,8], 热水或蒸汽^[9,10]、氨纤维爆破 (AFEX)^[11,12] 以及石灰^[13,14] 等预处理技术^[15]。在水解半纤维素及重置木质素 (relocate lignin) 的预处理中, 稀硫酸预处理 (浓度为 0.5%~3.0% 的硫酸) 是性价比最高且最常用的技术^[7,16~25]。一般来说, 稀酸预处理要在 430~500K 的高温下进行。

在稀硫酸预处理中, 半纤维素 (多数是木聚糖) 降解为单糖, 主要是 β -D-木糖, 同时

^{*} Department of Mechanical Engineering, Colorado State University, Fort Collins, Colorado 80523, USA. xhqian@goku.engr.colostate.edu.

该过程中半纤维素中木聚葡萄糖会释放出一小部分 β -D-葡萄糖, 同时纤维素中也能水解释放 β -D-葡萄糖。酸预处理的剧烈程度(温度、酸度以及处理时间)不同, 其产物也会不同, 因为部分木糖和葡萄糖分子会在特定的条件下发生分解, 这会降低生物质转化的效率。2-呋喃甲醛(糠醛)^[26~29]与 5-羟甲基-2-呋喃甲醛(HMF)^[27,28,30~33]是酸性环境下木糖和葡萄糖分解的不同产物, 除了这两种主要产物, 还有其它几种分解产物^[48,50,53~57]。在酸性环境中, 木糖和葡萄糖分子之间还可以发生反应, 形成各种二糖甚至寡糖, 尤其糖浓度较高时相关反应更易发生。当温度和酸度增加时, 在酸催化下单糖分子会发生分解, 单糖的产量下降; 然而将处理温度和酸度降低时, 反应体系中存在快慢两相木聚糖解聚反应, 所以处理时间要长很多^[17,19]。到目前为止, 人们对于生物质中木聚糖水解两相现象的认识仍然非常有限。已有实验证据^[34]表明在没有其它生物质成分(主要是纤维素和木质素)存在的情况下, 木聚糖水解反应进行得很快, 并不表现出两相动力学。据此推测, 传质过程(mass transport)很可能在木聚糖水解过程中扮演着重要角色。因此, 人们试图分析木聚糖水解的反应自由能与势垒以及相关限速步骤。由于稀酸预处理中木聚糖水解和多糖降解/凝聚反应都由质子催化, 其相对反应自由能和反应势垒对于优化预处理条件来说尤为重要。因此本章使用 β -1, 4 连接的木二糖水解作为例子, 研究木聚糖水解反应。

反应自由能 ΔG 和反应势垒 ΔE_a 是量化一个化学反应最重要的参数。它们决定了反应的热力学平衡常数 K 和动力学反应速率常数 k , 量化木聚糖水解、多糖降解及聚合产物需要这两个参数。对于一个可逆化学反应 $A+B \rightleftharpoons C+D$, A 和 B 是反应物, C 和 D 是产物, 平衡常数 K 和自由能 ΔG 、反应速率常数 k 以及活化能 ΔE_a 之间的关系分别如式(1-1)和式(1-2)所示。这里 R 是气体常数, T 是以 Kelvin 为单位的绝对温度。 A 是一个由碰撞频率所决定的参数。

$$K = \frac{[C][D]}{[A][B]} = -RT \ln \Delta G \quad (1-1)$$

$$k = A e^{-\Delta E_a/RT} \Rightarrow \ln(k) = \frac{-E_a}{R} \frac{1}{T} + \ln(A) \quad (1-2)$$

式(1-2)是阿仑尼乌斯方程。它是一个经验关系式。广泛认为, 参数 A 和 ΔE_a 与温度无关或只有很弱的相关性。参数 A 可由统计得到, 也可由实验来计算得到, 通过画图测量 k 对 $1/T$ 的自然对数。

化学反应是一个复杂的动态过程, 涉及化学键的断裂、形成以及电子的转移。因此, 只有基于第一原理量化计算的电子方法才能描述相关过程。通常的动力学方法, 如基于牛顿运动方程的经典分子动力学(MD)模拟分析是不能描述这些化学和电子转移过程的, 另外由于系统的动态性质, 反应体系在较短时间内状态发生很大变化, 这使得静态量子力学计算方法也无能为力。从头算 MD 模拟方法比如 CPMD^[35]是研究化学反应和过程的最先进技术; CPMD 是一种预测技术, 它不需要经验参数, 是最准确的可用方法之一。CPMD 统一了分子动力学和密度泛函理论^[36], 被广泛成功用于研究水分子结构、质子传递过程以及部分化学反应^[37~51], 其中很多已经通过实验广泛验证并证实有效。尽管许多化学反应和过程发生在飞秒(fs, 10^{-15} s)到皮秒(ps, 10^{-12} s)时间尺度上, 仍然有部分重要过程发生在纳秒(ns, 10^{-9} s)甚至更长的时间尺度上。当体系从一个局部平衡最小点迁移到另一点时, 化学反应就会发生, 此过程通常会克服较大的势垒, 这个势垒将反应物和产物分开^[52]。反应自发进行的可能性与反应势垒的指数呈负相关, 而根据反应势垒, 这个过程很容易超过 50ps 的 CPU 时间, 这是目前计算能力的上限。

通常解决这个问题的量子化学方法是使用 Gaussian 在势能面上找出局域最小点和马鞍点, 从而找出可能的平衡结构和反应路径^[53]。这些计算对计算量的需求很大, 需要深邃的

洞察力,一般说来这比较困难。在过去的几年中,基于扩展拉格朗日方程^[54~57]和粗粒非马尔可夫动力学^[54]思路, Parrinello 和同事们^[52,54]发明了一种新的 MTD 方法,这种方法可以在反应体系自由能面(FES)上进行高效搜索。它能兼容到从头算 MD 模拟,并已经被包含在 CPMD 中。MTD 方法采用一系列可区分反应物和产物的坐标集合(collective coordinates),该坐标集合可以表征反应过程,而这些集合坐标(如原子间的距离和坐标数目)是包含那些利用典型从头算 MD 不能分析的时间尺度(约 50ps)的相关模式。该方法是模拟化学反应的一个飞跃,已成功地用于分析多种化学与生物体系^[58~70]。在本工作中,我们利用 CPMD-MTD 研究木二糖水解反应的自由能面、反应路径、势垒和速率常数等。

之前的工作^[27~29,71]表明 CPMD^[35,55]具有在无显性水分子环境条件下研究糖反应的独特能力,计算表明水分子及其结构在糖反应路径中扮演着重要角色。水分子可与糖环的羟基竞争质子;另外,水分子可以从碳阳离子中间体中提取质子以终止反应。这些结果都表明溶剂分子在糖反应和木聚糖水解中都有着重要影响,而我们的结果则显示围绕糖分子周围水分子团簇的大小对反应势垒具有重要影响。

1.2 方 法

巨动力学是一种扩展拉格朗日方程的方法,它可以加速越过反应势垒的过程,而该过程是传统 MD 模拟分析的一个主要缺陷,它将 MD 限制在亚毫秒的时间尺度上^[52,54]。无动力学的基本猜想是 FES 依赖于 n ($n \ll 3N$, N 是体系总的自由度)和集合变量(CV, collective variables)。这里 S_i 表示第 i 个 CV。对于每个 CV,位置 s_i 的辅助粒子耦合 S_i ,体系的修正拉格朗日方程是:

$$L = L_0 + \sum_i m_i \dot{s}_i^2 - \sum_i \frac{1}{2} k_i (S_i - s_i)^2 - V(s) \quad (1-3)$$

其中,右边的第一项是最初的拉格朗日方程。在我们的研究中,它由 CPMD 中 DFT 电子结构计算控制。第二项是虚拟粒子的动能;第三项是 S 和 s 之间的简谐耦合势;最后一项是偏置势能,它依赖于 s 的动力学(稍后讨论); m 和 k 是 s 的虚拟质量和耦合常数。如果这些数值被仔细设定,那么 s 的运动就会比 S 的运动慢得多,由 S 通过简谐耦合施加到 s 上的平均力则是自由能 A 对 s 的微分:

$$\frac{\partial A}{\partial s_i} = \langle k_i (S_i - s_i) \rangle_S \quad (1-4)$$

其中,尖括号表示 S 所有构型的平均。

这个拉格朗日扩展方程不能保证更快地穿越势垒,它还需要在 FES 中引入一个排斥势 $V(s)$ 来将体系引向反应的目的方向。式(1-4)提供了沿着选择 CV 坐标 FES 的估测值。另外,排斥势也可以方便地以 Gaussian 形式表达:

$$V(s) = \sum_i W_i \exp[-(s_i - s_i^0)^2 / 2\Delta s_i^2] \quad (1-5)$$

式(1-5)并不是 FES 准确的反作用,而仅是一个使体系离开当前位置 s^0 的偏置力(Gaussian 高度 W_i 通常是势垒高度的一部分)。宽度由 Δs_i 控制,它是 s_i 波动的平均振幅。当连续的 Gaussian 排斥势加到 FES 中时,反应物势阱将变平;体系将有更大概率通过其热能穿越势垒。式(1-5)可以被进一步整理成第二个 Gaussian 形式,以便减小连续增加之间的重叠,但并不会明显改善^[72]。

当 FES 上反应物和产物的势阱被 Gaussian 势能填充以后,体系可以自由地沿着反应路径变换构型。在对 Gaussian 势能进行某种精确地调整之后,修正的 FES 将被彻底填平。因此,所有加入的关于 CV 的 Gaussian 势能总和是化学或生物过程的 FES 的反转,它决定了

这个过程自由能变化和势垒高度。这个方法的一个优点是，不需要事先知道 FES 的很多相关知识，如在伞状取样中就需要知道这些，而 MTD 过程会自己引导体系搜索 FES。

MTD 模拟的效率和精确度依赖于控制 CV 动力学的参数，Gaussian 势能形状和势阱填充过程的速度之间的最优组合。通过使用 Ensing 等人的指导方法^[73]，我们进行了一系列的模拟测试来确定这些参数。如果参数选择合适，使用 MTD 方法的自由能估算的误差预期为 $1 \sim 2 \text{ kcal}^\bullet/\text{mol}$ ^[74]。

1.3 结 果

1.3.1 β -1,4-木二糖的醚键在气相中的质子化以及与 β -1,2-木二糖的对比

气相模拟分析可以帮助我们认识水分子及其结构对溶液中二糖水解的作用，我们首先分析了气相中 β -1,4-木二糖和 β -1,2-木二糖醚键质子化反应的自由能，选择这两种键主要是为了研究酸催化水解中结构与构型效应。

图 1-1 展示了气相计算中使用的两个 CV。第一个 CV (CV1) 是 C1 关于 O1 的配位数 (CN)。CN 的方程如下：

$$\text{CN} = \frac{1 - (d_{ij}/d_0)^p}{1 - (d_{ij}/d_0)^q} \quad (1-6)$$

其中， d_{ij} 是 i 与 j 原子之间的距离， d_0 是截距，指数 (p 和 q) 可以用来区分稳定和不安定状态。

第二个 CV (CV2) 是木二糖 O1 分别与 H_3O^+ 的 O 原子和 H 原子之间的 CN 差值。CV 动力学由力常数 k 和质量 m [见式 (1-3)] 决定，对于 CV1 我们使用 $k=8.0 \text{ a.u.}$ ， $m=600 \text{ a.m.u.}$ ，对于 CV2，使用 $k=3.0 \text{ a.u.}$ ， $m=100 \text{ a.m.u.}$ 。Gaussian 偏置势能的高度和宽度选择为 $H=0.002 \text{ a.u.}$ ， $W=0.1 \text{ a.u.}$ 。当观测到越过第一个势垒时， H 值降到 0.001 a.u. ，在接下来的模拟中都固定在这个值。每当 CV 的位移大于宽度的 1.5 倍但是不少于 100 个 MD 步长的时候，加入偏置势能。

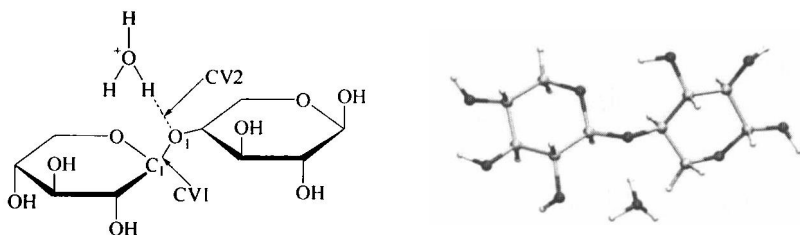


图 1-1 木二糖中醚键的质子化和两个 CV 的选择

所有的 MD 计算都是用 CPMD 软件包运行^[35]。在这些 CPMD 计算中，使用了 Becke、Lee、Yang 和 Parr 函数来描述化学上活跃的价电子^[75,76]，电子与“冻结核”之间的相互作用通过 Goedecker 元势来描述^[77]。对于平面波基组，我们使用 70Ry 的能量截距，在我们之前的研究结果中，这个值已经足够了^[28,71,78,79]。为了有效地将电子运动和缓慢的核运动区分开来，我们使用了 800 a.m.u. 的虚拟质量，步长是 0.125 fs 。MD 模拟在 NVT 300K 的 Nosé-Hoover Chain 恒温运行^[80]。在气相中，我们通过 Hockey 的方法，在模拟盒子的每一维度上增加了额外的 $4\text{Å}^\bullet$ ，实现了模拟盒子和它们图像的去耦合^[81]。

图 1-2 展示了在 MTD 模拟中 β -1,4-木二糖的醚键质子化过程中两个 CV 的轨迹。如图

① $1 \text{ kcal} = 4.1840 \text{ kJ}$ 。——译者注

② $1 \text{ Å} = 10^{-10} \text{ m}$ 。——译者注

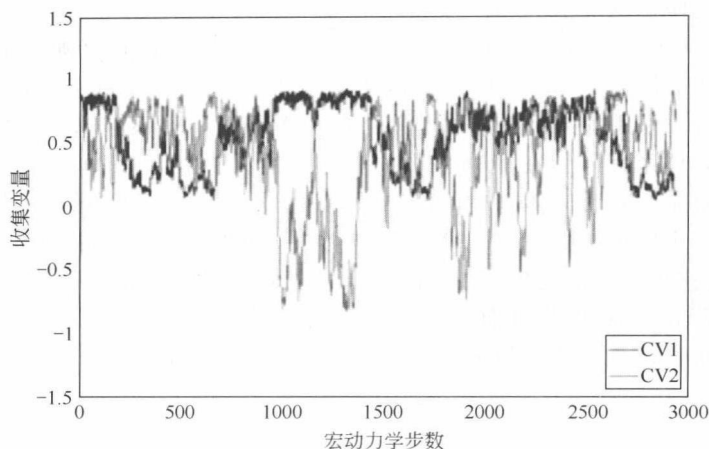


图 1-2 300K 气相中 β -1,4-木二糖醚键质子化过程的 CPMD-MTD 模拟中的 CV 轨迹

所示, CV1 的轨迹大概从 0.8 开始, CV2 大概从 -0.8 开始, 这表明了起始的反应状态。其后, 质子迅速向醚键上的氧移动, 在最初的 200 步 MTD 模拟中, CV2 的值在 0.1 和 0.8 之间波动。随后质子的传递完成, C—O 键开始断裂, 当 CV1 的值迅速降到 0.1, 这说明醚键断裂了, 生成一个环状碳正-氧鎓离子与一个木糖分子。当增加 200 个偏置势能后, 发生势垒的穿越。在第一次势垒穿越后, 在接下来的 760 步 MTD, 体系停留在产物的 FES 势阱里。当 CV1 又重新增加到 0.8, CV2 下降到 -0.8 时, 发生第二次势垒穿越, 而在其它的 MTD 过程中, 势垒穿越又发生了几次, 从而产生足够的取样。

图 1-3 展示了由 CPMD-MTD 模拟估测的 FES。FES 上有两个能量最小点。第一个位于 CV1=0.84 和 CV2=-0.59 处, 与反应物状态相对应, 第二个顶点位于 CV1=0.14 和 CV2=0.69 处, 代表了反应的产物状态, 其中质子化已经完成, 醚键中的 C—O 键已经断开。两个位置自由能差值是 -24.1 kcal/mol, 对产物生成有利。沿着反应坐标, 过渡态位于 CV1=0.84 和 CV2=-0.07 处, 自由能比反应物增加了 4.2 kcal/mol。在过渡态中, C—O 键仍然是连接的; 质子大约位于醚键氧和 H_3O^+ 氧的中间位置。质子化的木二糖位于 FES 上 CV1=0.81 和 CV2=0.69 的地方。相对于反应物的自由能增加是 2.2 kcal/mol。在质子传递之后, C—O 键不需要跨越势垒就可以发生断裂。

我们计算的 β -1,2-木二糖中醚键质子化的 FES 所用到的两个 CV 与计算 β -1,4-木二糖所

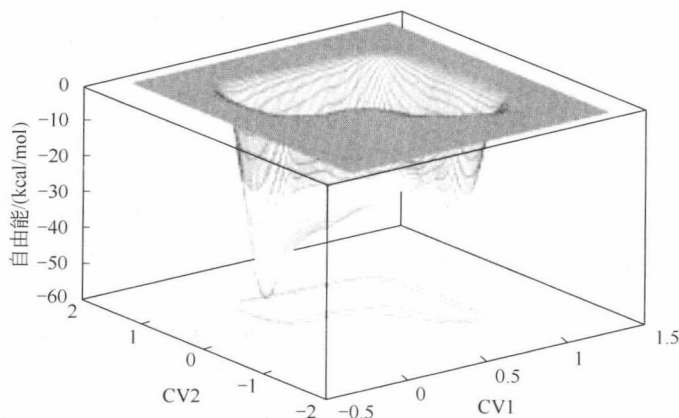


图 1-3 300K 气相中 β -1,4-木二糖醚键质子化过程的自由能面