

Molekularno-mehaničko modeliranje vodikove veze

KUI 10/2003
Prispjelo 28. svibnja 2002.
Prihvaćeno 10. srpnja 2002.

N. Raos* i L. Žuža

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada,
Ksaverska c. 2, pp 291, HR-10001 Zagreb, Hrvatska

Molekularno-mehanički (MM) modeli vodikovih veza temelje se na predodžbi vodikove veze kao slabe kovalentne veze, kao jake nevezne interakcije ili kao specifične interakcije za koje se izvode specijalne funkcije. Osim pregleda osnovnih MM modela, u članku je prikazana i analizirana njihova prikladnost za proračun svojstava molekula i molekularnih kompleksa. Rezultati dobiveni MM metodom uspoređeni su s rezultatima drugih teorijskih (kvantno-kemijskih) metoda.

Ključne riječi: Konformacijska analiza, Morseova funkcija, Lennard-Jonnesova funkcija, molekularni kompleksi

Uvod

Vodikova je veza kamen spoticanja za kemičare. Po energiji (pretežno 12 – 20 kJ mol⁻¹) vodikova je veza "nešto između" prave, kovalentne veze (200 – 400 kJ mol⁻¹) i nevezne, van der Waalove interakcije (< 1 kJ mol⁻¹).^{**} Po geometriji vodikova je veza još osebujnija. George A. Jeffrey¹ postavlja samo dva strukturna zahtjeva za vodikovu vezu (D-H...A): prvi je da udaljenost D...A bude manja od van der Waalovih radijusa atoma D i A (tj. da rečena udaljenost "rijetko" prelazi 0,30 nm), a drugi je da kut D-H...A bude veći od 90°. Koliko su ti zahtjevi ispunjeni, možemo se osvjedočiti na slici 1 i tablici 1.

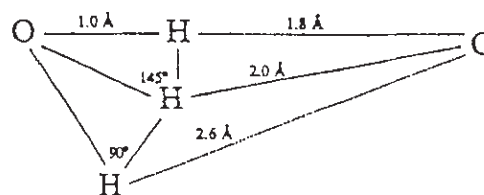
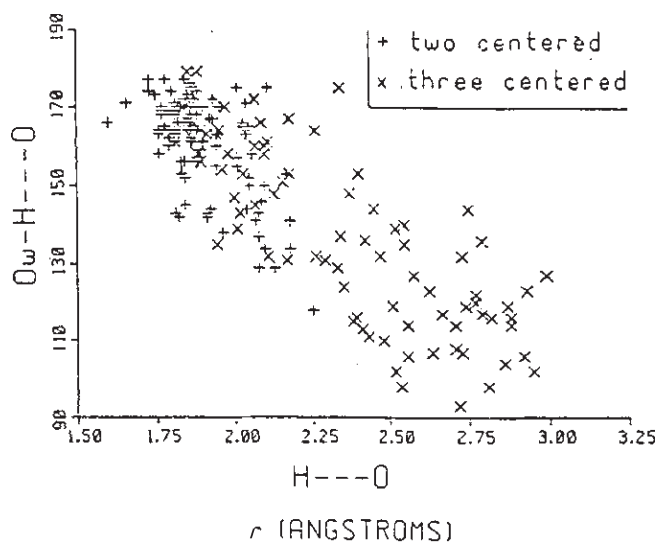
Prilagodavanje pojma vodikovih veza kemičaru bliskim pojmovima kemijske (kovalentne) veze i neveznih interakcija još više otežava pojava vodikovih veza što se uspostavljaju između tri i više središta (*bifurcated*, *three-centered* ili *bifurcated three-centered*), koje pokazuju veliku raznolikost (sl. 2). Iako takve veze ne čine više od 24 posto svih vodikovih veza u kristalnim strukturama proteina, treba naglasiti da je čak 92 posto vodikovih veza u α -uzvojnica proteina račvasto.^{1,2} Takve su veze vrlo česte (oko 70 posto svih vodikovih veza) i među aminokiselinama koje kristaliziraju kao dvojni ioni (zwitter-ioni)^{3,4} te u kristalnim strukturama ugljikohidrata, nukleozida, nukleotida i nukleinskih baza (oko 25 posto).⁵ Kao dodatak toj zbirci kurioziteta valja svakako spomenuti i veze D-H... π , u kojima funkciju akceptora (A) ima benzenski prsten⁶ ili trostruka ugljikova veza.⁷

Na prvi se pogled molekularna mehanika (MM)⁸⁻¹¹ ne čini sasvim prikladnom metodom za modeliranje vodikove veze.

* raos@mimi.imi.hr

** Nedavno se pokazalo (Comptonovo raspršenje rentgenskog zračenja na kristalima leda) da je vodikova veza u biti kovalentna veza. Rigorozni kvantno-mehanički proračun (*ab initio*) pokazao je, naime, da je spektar moguće reproducirati uz tu pretpostavku, dok se model temeljen na čistom elektrostatskom privlačenju pokazao potpuno neprikladnim (ref. 97).

Ta neprikladnost proizlazi iz činjenice da molekularna mehanika u svom izvornom obliku polazi od slike molekule kao skupa čestica (atoma) među kojima djeluju vezne i nevezne sile, dakle iz eksplicitnog proračuna geometrije i energije kemijske veze. Ili, da kažemo točnije i jasnije, molekularna



Slika 1 – Raspodjela kutova $O_w-H...O$ prema veznim udaljenostima $H...O$ u hidratima malih bioloških molekula (+ veze s dva središta, x veze s tri središta)¹

Fig. 1 – Distribution of $O_w-H...O$ angles versus $H...O$ bond lengths in hydrates of small biological molecules (+ two centered, x three centered)¹

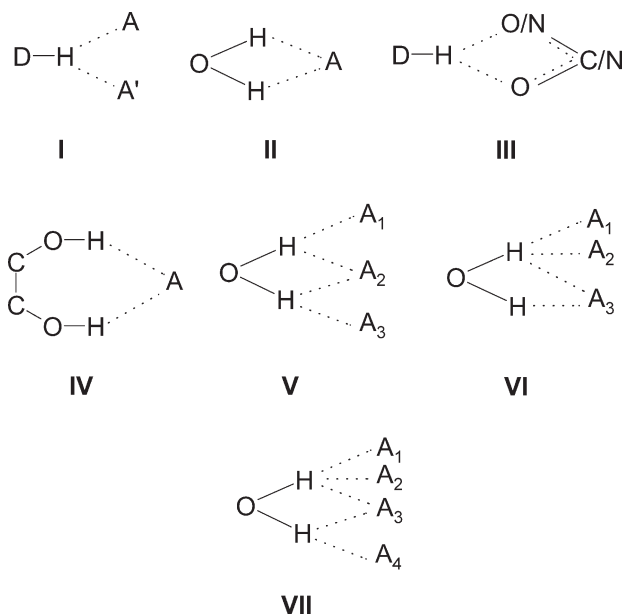
Tablica 1 – Geometrija vodikove veze
Table 1 – Hydrogen bond geometry

Proton donor Proton donor (D)	Proton akceptor Proton acceptor (A)	D...A / nm	D-H...A / °	Ref.
Aminokiseline Amino acids				
N	O	0,277–0,298	168–175	85
Amidi Amides				
N	O	0,281–0,313 ⁱ	139–178	22, 44
Karboksilne kiseline Carboxylic acids				
O	O	0,2496–0,2678	169,2–180,0 ⁱⁱ	86
O	O	0,2627–0,2719		50
O	O	0,258–0,270 ⁱ	147,5–180,0	21, 22
Mravlja kiselina Formic acid				
O	O	0,2696		87
O	O	0,258 ⁱ	173,2	22
O	O	2,703		88
Octena kiselina Acetic acid				
O	O	0,262 ⁱ	163,3	22
O	O	2,680		89
Formamid Formamide				
N	O	0,287–0,293 ⁱ	161–167	22, 44
Voda Water				
O	O	0,2980	178,1	90, 91
2,5-Di- <i>n</i> -alkoksi-1,4-benzokinoni ⁱⁱⁱ 2,5-Di- <i>n</i> -alkoxy-1,4-benzoquinones ⁱⁱⁱ				
C	O	0,3213–0,3558	121,3–173,6	92
Citozin Cytosine				
N	N	0,284	163	85
Purin Purine				
N	N	0,285	172	85

ⁱ Izračunato iz O...H za $r(\text{D-H}) = 0,1$ nm.
Calculated from O...H for $r(\text{D-H}) = 0,1$ nm.

ⁱⁱ Izračunato iz O-H, O...H i O...O.
Calculated from O-H, O...H and O...O.

ⁱⁱⁱ $n = 3, 9, 10$.
 $n = 3, 9, 10$.



Slika 2 – Konfiguracije vodikovih veza: I, II, III i IV imaju veze s tri središta (račvaste veze), dok su V, VI i VII račvaste kombinacije veza s tri i četiri središta¹

Fig. 2 – Hydrogen bond configurations: I, II, III and IV are three centered, bifurcated, and V, VI i VII are three and four-center bifurcated combinations¹

larna mehanika izračunava ukupnu potencijalnu energiju molekule (V_T) zbrajanjem elementarnih potencijala ovisnih o internim koordinatama – d (duljinama veza), θ (veznim kutevima), φ (torzijskim kutevima) i r (neveznim udaljenostima):

$$V_T = \sum_i V_v(d_i) + \sum_j V_\theta(\theta_j) + \sum_k V_\varphi(\varphi_k) + \sum_l V_{nv}(r_l), \quad (1)$$

gdje se zbraja preko svih internih koordinata.

No jednostavnost jednadžbe (1) ne smije nas zavarati. Naime, bit molekularne mehanike nije klasična slika molekule kao skupa kemijskim vezama povezanih atoma, nego izračun potencijalne energije molekule zbrajanjem neovisnih (elementarnih) doprinosa ovisnih o internim koordinatama. Stoga se u osnovnu jednadžbu (1) mogu po potrebi uvoditi i potencijali ovisni o drugim internim koordinatama ili – zbog potreba modeliranja – uvoditi nepostojeći (lažni, *dummy*) atomi. Dobar su primjer za to su molekularno-mehanički modeli za proračun distorzije koordinacijskog poliedra,¹² i – u najnovije vrijeme – modeli s eksplisitnim izračunom molekularnih obujmi,¹³ koji se razvijaju za traženje konformacija niske energije.^{14–17}

Dodatnu teškoću za primjenu molekularno-mehaničkih modela za proračun vodikove veze sigurno čini i njihova kooperativnost,^{18,19} pojava da jedna veza utječe na drugu, susjednu vezu zbog preraspodjele elektronske gustoće. Budući da molekularna mehanika ne polazi od Schrödingerove jednadžbe (kao metode kvantne kemije),* njome

* Može se pokazati (vidi npr. ref. 8, str. 39) da je ukupna potencijalna energija molekule izražena osnovnom jednadžbom molekularne mehanike (1) zapravo potencijalna energija atomskih jezgara u Born-Oppenheimerovoj aproksimaciji Schrödingerove jednadžbe. No – to treba posebno naglasiti – energija V_T se ne izračunava matematičkim aparatom kvantne mehanike, niti je jednadžba (1) izvedena iz bilo kakvog oblika Schrödingerove jednadžbe (nego je postavljena sasvim empirijski).

se ne mogu izračunavati pojave prouzrokovane promjenama elektronske komponente valne jednadžbe molekule.

Unatoč svim tim teškoćama, vidjet ćemo da se molekularna mehanika može hrvati i s tako složenim problemom kao što je vodikova veza. Budući da se vodikova veza može ("klasično kemijski") shvatiti ili kao slaba kovalentna veza ili pak kao jaka nevezna interakcija, iz tih predodžbi proizlaze i dvije temeljne vrste molekularno-mehaničkih modela. Treća se pak vrsta modela temelji na uvođenju novih potencijala svojstvenih vodikovoj vezi. Dakako, postoje i kombinacije rečenih modela, kao i modeli koji bi se tek *a fortiori* mogli svrstati u tu razdiobu. Svaku od navedenih skupina zasebno ćemo razmotriti.

Modeli prve vrste: vodikova veza kao jaka nevezna interakcija

Bit modela prve vrste je da se vodikova veza shvaća kao posljedica neveznih interakcija između atoma koji je definiraju (D, H, A), dakle da vodikova veza nije nekakva posebna sila među atomima, nego samo posljedica njihovog osebujnog rasporeda u molekuli. Temelj svih tih modela čini Lennard-Jonesova funkcija, koju možemo napisati u općoj formi kao:

$$V_{LJ} = \sum_i (A_i/r_i^m - B_i/r_i^n), \quad (2)$$

gdje su r_i međuatomske ("nevezne") udaljenosti, a A i B empirijski parametri. Eksponent uz repulzivni član potencijala (m) redovito iznosi 12, rjeđe 9. Eksponent privlačnog dijela potencijala (n) ima vrijednost 6 (osim u slučajevima o kojima ćemo poslije govoriti). Stoga se govori o potencijalima LJ 6–12 ili LJ 6–9.

Uz Lennard-Jonesov potencijal treba pri modeliranju vodikove veze nužno uključiti i elektrostatski potencijal:

$$V_{el.} = \sum_i \sum_j q_i q_j / 4\pi\epsilon r_{ij}, \quad (3)$$

gdje su q_i, q_j parcijalni naboji na atomima i i j , a r_{ij} udaljenost među njima. Ova dva potencijala, (2) i (3), uzeta zajedno obično se označavaju kao 12–6–1 ili 9–6–1.

Tu vrstu modela intenzivno je razvijao *Shneior Lifson* s Weizmannovog instituta u Rehovotu (Izrael) u nastojanju da molekularnoj mehanici dade čvrst temelj u konceptu usklađenog polja sila (*consistent force field*, CFF).²⁰ * U radovima na modeliranju vodikove veze C = O...H u kristalima karboksilnih kiselina i amida^{21–24} uspio je uz primjenu potencijala 12–6–1 i 9–6–1 postići pogrešku u proračunu udaljenosti D...A (O---O i N---O) redovito manju od 0,01 nm (0,000 do 0,013 nm), a pogrešku u kutu C=O...H manju od 14° (osim u jednom, ekstremnom slučaju, 24,1°).²² Pažljiva analiza do-

bivenih rezultata dovela ga je do zaključka da vodikova veza nije drugo do jaka nevezna interakcija^{21,24} jer su 1.) sve dobivene međuatomske udaljenosti bile veće od zbroja njihovih van der Waalsovih radijusa i jer je 2.) dobra reprodukcija energije dimerizacije pokazala da je postignuta ravnoteža između odbojnih i privlačnih sila, što je temeljno svojstvo neveznog potencijala. Uspješnost metode CFF Liffson je protumačio i činjenicom da, prema rezultatima kvantno-kemijskih (*ab initio*) proračuna, u energiji vodikove veze najviše sudjeluju repulzivne i coulombske interakcije, dok čisto elektronske pojave (polarizacija i prijenos naboja) sudjeluju znatno manje. Za dimer vode raspodjela energije izgleda ovako: 19,2 kJ mol⁻¹ (repulzija), -30,5 kJ mol⁻¹ (coulombska atrakcija), -5,0 kJ mol⁻¹ (prijenos naboja) i -2,9 kJ mol⁻¹ (polarizacija).²⁵

Na toj jednostavnoj predodžbi vodikove veze poslije su razvijena mnoga polja sila (tablica 2 i 3), koja su dala dosta dobra slaganja s ekperimentom (tablica 4). Poljem sila tipa 9–6–1 modelirane su račvaste veze u kristalima *N*-aciliranih aminokiseina i amidima kiselina, pri čemu se ukupna energija strukture izračunavala kao doprinos pojedinih vodikovih veza s korekturom za repulziju donorskih atoma.²⁶ Tim se modelom poslužio i *Norman L. Allinger* proširujući svoje polje sila (MM2) za proračun alkohola i etera.²⁷ Temeljem tog modela napravljena je i vrlo uspješna parametrizacija prema rezultatima proračuna *ab initio* (tzv. polja sila druge generacije) polazeći od više dobađenih polja sila. Proračuni na malim molekulama (H₂O, NH₃, metanol, formamid, metilamin, mravlja kiselina) dali su slaganje kuteva D-H...A unutar 8,4°, a udaljenosti A---D unutar 0,1 pm (slika 3).²⁸ Zanimljivo je uočiti da su energije svih vodikovih

Tablica 2 – Polja sila za proračun vodikove veze temeljene na konceptu neveznih interakcija (Lennard-Jonesov potencijal; jednadžba (2): $m = 12$, $n = 10$)

Table 2 – Force fields for the modeling of hydrogen bond, based on the concept of non-bonding interactions (Lennard-Jones potential; eq. (2): $m = 12$, $n = 10$)

Tip veze Bond type	A nm ¹² kJ mol ⁻¹	B nm ¹⁰ kJ mol ⁻¹	r_{min} nm	V_{min} kJ mol ⁻¹	Ref.
O-H...O<	3551,7	1662,3	0,160	-24,999	29
O-H...O< ⁱ	4326,8	1928,6	0,164	-22,727	29
O-H...O<	5453,0	1928,8	0,184	-7,15	32
O-H...O=	4582,1	2085,1	0,162	-27,246	29
O-H...O= ⁱ	5581,5	2418,9	0,166	-24,769	29
O-H...O=	5583,1	2419,6	0,166	-24,77	32
N-H...O<	2023,0	946,5	0,160	-14,213	29
N-H...O< ⁱ	2464,3	1098,0	0,164	-12,920	29
N-H...O=	3200,5	1447,2	0,163	-18,322	29
N-H...O= ⁱ	3898,8	1679,0	0,167	-16,656	29
N-H...O=	5037,5	1679,5	0,190	-4,64	32
N-H...N≡	13764,1	3449,2	0,219	-2,30	32

ⁱ Optimizirani parametri.
Optimized parameters.

*Koncept CFF postavlja pred molekularno-mehanički model ("polje sila" = elementarne funkcije i parametri za njih) tri temeljna zahtjeva: 1. aditivnost (*additivity*) – dodatne se interakcije u molekuli mogu naprosto pribrojiti već postojećim (elementarni su potencijali neovisni), 2. prenosivost (*transferability*) – polje sila razvijeno na jednoj molekuli ili klasi molekula može se prenijeti na druge molekule i klase spojeva i 3. usklađenost (*consistency*) – polje sile izvedeno iz jednih svojstava molekule može se primijeniti za izračunavanje njezinih drugih svojstava. Dakako, nijedno polje sila nije sasvim "konzistentno" – CFF je samo molekularno-mehanički ideal.

Tablica 3 – Polja sila za proračun vodikove veze temeljene na konceptu neveznih interakcija (Lennard-Jonesov potencijal; jednačba (2): $m = 12$, $n = 6$)

Table 3 – Force fields for the modeling of hydrogen bond, based on the concept of non-bonding interactions (Lennard-Jones potential; eq. (2): $m = 12$, $n = 6$)

Tip veze Bond type	A nm ¹² kJ mol ⁻¹	B nm ⁶ kJ mol ⁻¹	r_{\min} nm	V_{\min} kJ mol ⁻¹	Ref.
N-H...O=	1125,5	66,19	0,180	-9,728	41
N-H...O=	2828,4	141,0	0,185	-17,619	42
O-H...O=	3144,7	120,6	0,195	-11,565	41
N...N	67362,4	151,9	0,310	-0,858	93
O...O	60668,0	153,6	0,304	-0,971	93

Tablica 4 – Reprodukcijska vodikovih veza (ref. 22)

Table 4 – Hydrogen bond reproduction (Ref. 22)

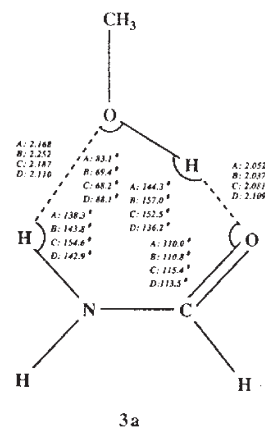
Vrsta Kind	Broj internih koordinata ili molekula Number of internal coordinates or molecules	rms ⁱ		
		12–6–1	9–6–1	MCMS ⁱⁱ
Kiseline Acids				
H...O	16	0,0062	0,0072	0,0058
O...O	16	0,0047	0,0071	0,0041
$r_{\text{nb}} < 0,4$ ⁱⁱⁱ	14 ^{iv}	0,008–0,034	0,011–0,038	0,011–0,051
C-O...O	16	11,071	9,881	14,048
O...O=C	16	7,843	7,760	11,786
H...O=C	16	12,362	12,144	17,985
O-H...O	16	8,491	7,732	11,710
Amidi Amides				
H...O	30	0,0049	0,0059	0,0056
N...O	30	0,0055	0,0055	0,0076
$r_{\text{nb}} < 0,4$ ⁱⁱⁱ	12 ^{iv}	0,005–0,022	0,003–0,023	0,006–0,025
C-N...O	22	3,337	3,575	4,071
N...O=C	22	5,931	5,502	9,257
H...O=C	30	5,830	5,609	7,329
N-H...O	30	4,396	3,894	4,093

ⁱ Udaljenosti su izražene u nm, a kutevi u stupnjevima.
Distances are given in nm, and angles in degrees.

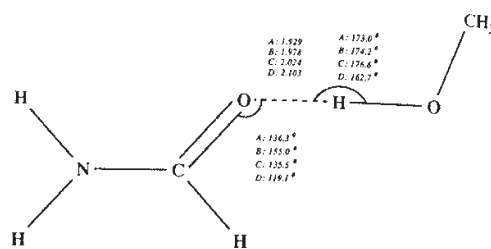
ⁱⁱ Polje sila koje je razvio Scheraga sa suradnicima.^{32,94}
The force field developed by Scheraga and co-workers.^{32,94}

ⁱⁱⁱ Kratke (< 0,4 nm) međuatomske udaljenosti.
Short (< 0,4 nm) interatomic distances.

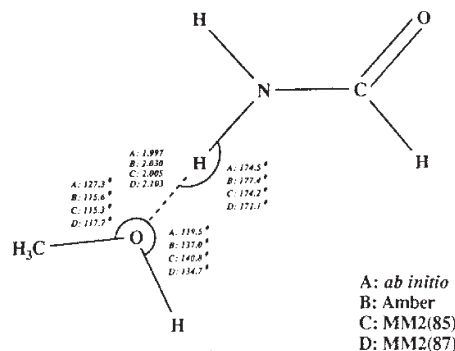
^{iv} Broj molekula. Skup se sastoji od monokarboksilnih ($C_1 - C_5$) i dikarboksilnih kiselina ($C_2 - C_6$, C_8 , C_{10}), te njihovih amida.
Number of molecules. The set consists of mono- ($C_1 - C_5$) and dicarboxylic acids ($C_2 - C_6$, C_8 , C_{10}), and their amides.



3a

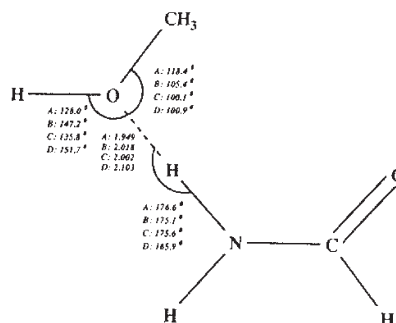


3b



3c

A: *ab initio*
B: Amber
C: MM2(85)
D: MM2(87)



3d

Slika 3 – Strukturni parametri za komplekse molekula formamida i metanola dobiveni metodama *ab initio*⁹⁶, AMBER(3.0), MM2(85) s parametrima Damewooda i suradnika, te MM2(87) uz dodatak drugih parametara²⁸

Fig. 3 – Structural parameters for formamide-methanol complexes using *ab initio*⁹⁶, AMBER(3.0), MM2(85) with the parameters derived by Damewood and co-workers, and MM2(87), using other parameters²⁸

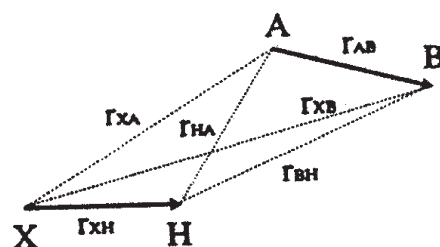
vih veza reproducirane unutar pogreške od 1 kcal mol^{-1} (oko 4 kJ mol^{-1}) prema vrijednostima dobivenim proračunom *ab initio*. Stara su polja sila pokazivala međutim i tri puta veća odstupanja (maksimalno $13,3 \text{ kJ mol}^{-1}$, za kompleks formamida i metanola; 1 sl. 3).

Paralalno s modelom temeljenim na neveznim funkcijama tipa 9–6–1 i 12–6–1 jedna druga skupina znanstvenika, predvođena *Haroldom A. Scheragom*, razvijala je model temeljen na funkciji GHB (*general hydrogen bond*). U prvom radu na toj funkciji²⁹ sustavno je variran eksponent privlačnog dijela Lennard-Jonesovog potencijala (n , jedn. (2) za ključnu interakciju $\text{O}\cdots\text{H}$, da bi se najbolje slaganje postiglo za vrijednost $n = 10$. Dakle, vodikova veza je nevezna interakcija u kojoj je privlačna komponenta Lennard-Jonesovog potencijala strmija nego u drugim neveznim interakcijama. Novi je potencijal pokazivao dobro slaganje s potencijalom dobivenim kvantno-kemijskim proračunom (slika 4). U svom je izvornom obliku Scheragin model primijenjen za konformacijsku analizu *N*-acetil-*N'*-metilamida 20 prirodnih aminokiselina (modelnih spojava za proteine)³⁰ u sklopu polja ECEPP, određivanje konformacija peptida u otopini (ECEPP/3)³¹ i za proračun konfiguracija i energija pakiranja u kristalima karboksilnih kiselina, amina i amida.³² Ipak, ne čini se da se time što poboljšalo, budući da je sustavna usporedba više modela vodikove veze temeljenih na van der Waalsovom potencijalu (9–6–1, 12–6–1 i Scheragina funkcija 12–10–1) pokazala da se najbolje slaganje postiže s funkcijom tipa 9–6–1.²²

Funkcije tipa 12–6–1 postale su standardna oruđa kako "klasične" molekularne mehanike tako i molekularne dinamike i stohastičkih metoda (Monte Carlo) za proračun tekućina i otopina.^{33,34} Tu svakako treba spomenuti pionirske radove *William L. Jergensona* na simulaciji (poljem sila TIPS, *transferable intermolecular potential functions*) struk-

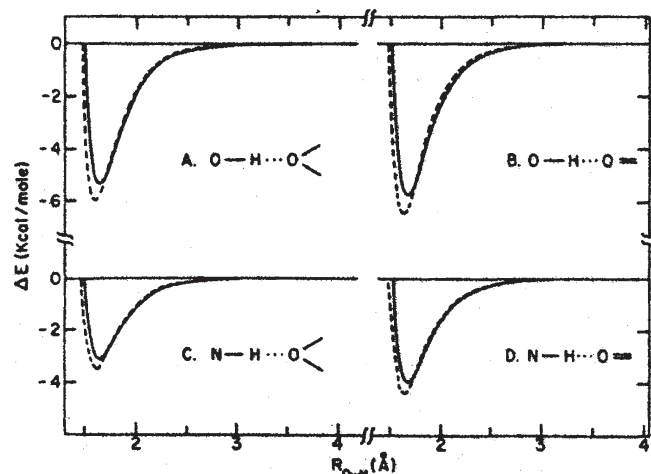
turnih (radijalna distribucija) i termodinamičkih svojstava (C_V , $\Delta_V H$) vode,³⁵ metanola³⁶ i etanola³⁷ uz primjenu molekularnodinamičkog pristupa i metode Monte Carlo. Metoda je također primijenjena u jednoj od prvih simulacija u otopini (*N*-acetilalanil-*N*-metilamida),³⁸ a od novijih radova treba navesti razvoj empirijskih funkcija za molekularno-dinamičku simulaciju (program ENCAD³⁹) proteina i nukleinskih kiselina u otopini.⁴⁰

Ovaj, čisto nevezni koncept vodikove veze doživio je vrhunac svoga razvoja u modelu u kojem su sve interakcije u sustavu $\text{D-H}\cdots\text{A-Y}$, osim inerakcije A-Y , tretirane kao nevezne interakcije tipa 12–6–1 (slika 5).^{41,42} Analiza elementarnih interakcija u vodikovoj vezi $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ (u parovima amida i karboksilnih kiselina)⁴¹ jasno je pokazala da je najvažniji član koji određuje usmjerenje vodikove veze (tj. kut $\text{N-H}\cdots\text{O}$) repulzija $\text{N}\cdots\text{O}$ i $\text{H}\cdots\text{C}$ (interakcija 1–3), što je sasvim suprotno "intuitivnom" uvjerenju da je za usmjerenje vodikove veze najbitnija orijentacija dipolnih momenata uzduž veza N-H i $\text{C}=\text{O}$ (slika 6).



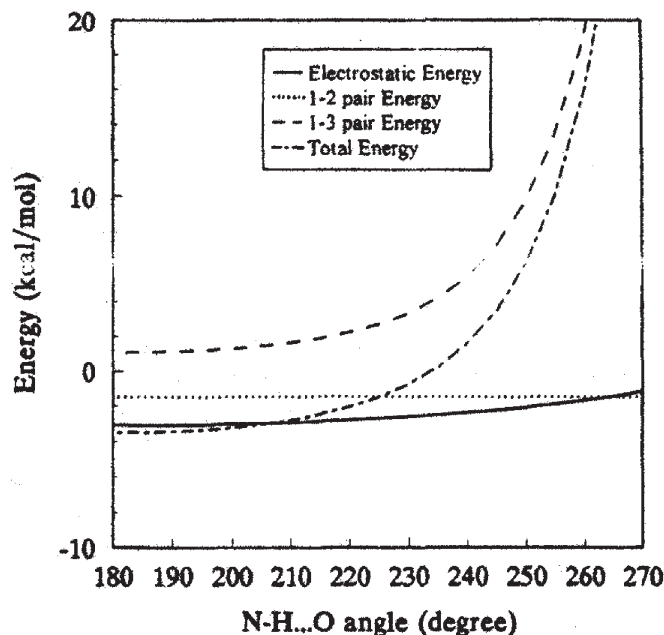
Slika 5 – Koordinatni sustav, r_{HA} , r_{XA} , r_{BH} i r_{XB} za opis vodikove veze ($\text{X-H}\cdots\text{A-B}$)⁴¹

Fig. 5 – Coordinate system, r_{HA} , r_{XA} , r_{BH} , and r_{XB} for describing the hydrogen bond ($\text{X-H}\cdots\text{A-B}$)⁴¹



Slika 4 – Empirijski potencijal za vodikovu vezu (GHB) kao funkcija $R_{\text{O}\cdots\text{H}}$ iz proračuna metodom CNDO/2 na dimerima (crtkana linija) te nakon usklađivanja s eksperimentalnim podacima za ciklički dimer mravlje kiseline (puna linija) za četiri vrste vodikovih veza. ΔE (GHB) = 0 za dva monomera pri beskonačnoj udaljenosti²⁹

Fig. 4 – The empirical general hydrogen bond potential (GHB) as a function of $R_{\text{O}\cdots\text{H}}$ as determined from CNDO/2 results on model dimers (dashed lines), and after fitting to the experimental formic acid cyclic dimer results (solid lines) for the four types of hydrogen bonds. $\Delta E = 0$ for the GHB potential for two monomers at infinite separation²⁹



Slika 6 – Energijske komponente, V_{el} (—), V_{1-2} (·····), V_{1-3} (---) i V_{tot} (-·-·-) prikazane u odnosu na kut vodikove veze θ_{NHO} za vodikove veze $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$. Uzima se da je duljina vodikove veze konstantna ($r_{\text{HO}} = 0,206 \text{ nm}$)⁴¹

Fig. 6 – Energy components of the $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ hydrogen-bonded system, V_{el} (—), V_{1-2} (·····), V_{1-3} (---), and V_{tot} (-·-·-) plotted against the variable hydrogen bond angle, θ_{NHO} . In the computation, the hydrogen bond length r_{HO} was fixed at 0.206 nm ⁴¹

Modeli druge vrste: vodikova veza kao slaba kovalentna veza

“Kovalentni” modeli vodikove veze temelje se na veznom potencijalu (prvi član u jednadžbi 1) u obliku Morseove funkcije:⁴³

$$V_v(d) = V_M(d) = D[\exp(-2\alpha(d-d_0)) - 2\exp(-\alpha(d-d_0))], \quad (4)$$

gdje je D energija disocijacije veze H-A, d je njezina duljina, dok d_0 označava duljinu vodikove veze pri njezinoj najmanjoj potencijalnoj energiji (“ravnotežna duljina”), dakle $V_M^{\min} = V_M(d_0) = -D$. Parametar α određuje pak strmost Morseove krivulje. (Trebalo napomenuti da je Morseova funkcija standardna, premda ne često upotrebljavana funkcija za izračunavanje vezne energije u molekularnoj mehanici.)

Morseova funkcija daje bolje vrijednosti za velike udaljenosti od položaja ravnoteže ($d = d_0$) od standardnog, harmonijskog potencijala, pa se stoga smatra najboljom za proračun svojstava sustava u kojima dolazi do velikog izduživanja veznih udaljenosti. Unatoč tom svojstvu koje je čini prikladnom za proračun vodikovih veza, izvornom obliku Morseove funkcije nedostaje prostorna usmjerenost.

Navedeni su nedostatak Morseove funkcije pokušali ukloniti S. Lifson i suradnici uvodeći funkciju (za simulaciju veze $N-H\cdots O=C$, uz $d \equiv H\cdots O$):⁴⁴

$$V_{HB} = V_M f(\theta), \quad (5)$$

gdje je θ suplement kuta $N-H\cdots O$. Funkcija kutne zavisnosti ima oblik:

$$f(\theta) = \exp(-\theta/\theta_0)^2, \quad (6)$$

gdje je θ_0 empirijski parametar. Funkcija (5) se može definirati i s pomoću kuteva θ_1 i θ_2 (kutevi između vektora $H\cdots O$ i dvije nevezne orbitale na atomu kisika):

$$f(\theta) = \exp(-\theta_1/\theta_0)^2 + \exp(-\theta_2/\theta_0)^2. \quad (7)$$

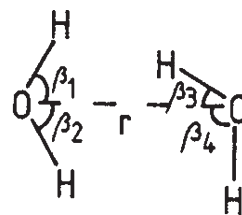
Nažalost, taj model nije davao dobro slaganje s eksperimentom (pa je bio i jedan od razloga za razvoj polja sila utemeljenog isključivo na neveznim interakcijama).

Slabost Lifsonova modela s Morseovom funkcijom izgleda da ipak ne proizlazi iz (“nevezne”) naravi vodikove veze, nego iz pretpostavke da se (Morseova) veza uspostavlja između atoma $H\cdots A$, a ne $D\cdots A$. Tu su posljednju mogućnost, povodeći se za jednim ranijim sličnim radom,⁴⁵ razmotrili nizozemski istraživači izračunavajući energiju i geometriju dimera vode. Za atome koji sudjeluju u vodikovoj vezi uveli su dodatni (additional) potencijal ($d \equiv O\cdots O$):⁴⁶

$$V_{add} = V_M(d) + D_1 \exp[-\alpha_1(d-d_0)] C_H, \quad (8)$$

gdje su D_1 , α_1 i d_0 empirijski parametri. Zadnji član u jednadžbi (8) služi za proračun račvastih veza i kod drugih vodikovih veza jednak je ničiti. Faktor C_H funkcija je kuteva β , koji se definiraju kao kutevi između veza O-H i vektora O---O (slika 7):

$$C_H = \cos \beta_1 \cos \beta_2 + \cos \beta_3 \cos \beta_4 \quad (9)$$



Slika 7 – Geometrijski parametri za dodatni energijski član (jedn. (9))⁴⁶

Fig. 7 – Geometrical parameters for the additional energy term (Eq. (9))⁴⁶

Unatoč uvjerenju velikog broja istraživača da se vodikova veza može prikladno modelirati samo neveznim interakcijama,^{24,28} spomenuti model utemeljen na Morseovoj funkciji uspio je reproducirati energiju 66 dimera vode⁴⁷ s pogreškom od $rms = 2,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ (raspon: 0,2 – 4,0 kJ mol^{-1}).⁴⁵ To znači da bitno ne zaostaje za drugim molekularno-mehaničkim modelima (tablica 3).

Složene funkcije

Occamovo načelo (“britva”),* koje bi se – u modernoj interpretaciji – moglo izreći kao “treba prvo isprobati funkciju s najmanjim brojem parametara”, kao da je sasvim zaboravljeno prilikom razvoja molekularno-mehaničkih modela vodikove veze. Treba reći da je povijesno gledano, modeliranje vodikove veze kao skupa neveznih interakcija (tipa 12–6–1) došlo je istom nakon odbacivanja funkcija veće složenosti – iako bi se, slijedeći Occamovo načelo, moglo očekivati upravo suprotno. To opet ne znači da su složeni potencijali danas sasvim napušteni; moglo bi se reći samo da se manje upotrebljavaju.

Izraz “složene funkcije” iz naslova ovog odlomka treba shvatiti više matematički nego konceptijski. I te se funkcije, naime, sastoje od poznatih nam, već opisanih interakcija (veznih, van der Waalsovih, coulombovih i kutnih), samo kombiniranih na složeniji način.

Prvi model vodikove veze dugujemo Ellisu R. Lippincottu,^{48,49} koji je razvio model u biti veznog tipa. On je primijenivši za vezni (bond stretching) potencijal funkciju oblika:

$$V_v = D[1 - \exp(-n(\Delta r)^2/2r)], \quad (10)$$

gdje je D energija disocijacije, a Δr odstupanje vezne udaljenosti od ravnotežne vrijednosti (položaja najniže energije), napisao ukupni potencijal veze O-H---O kao:

$$V_{HB} = V_v(r) - V_v(R-r) + A \exp(-BR) - C/R, \quad (11)$$

gdje je r duljina veze OH, a R nevezna udaljenost O---O. Jasno je da je riječ o modelu s dvije “veze” tipa OH i jednom neveznom interakcijom O---O koja uključuje privlačni član Buckinghamove funkcije i odbojnu coulombsku interakciju. Ta je funkcija u gotovo nepromijenjenom

**Entia praeter necessitatem non sunt multiplicanda* (Bića bez nužde ne treba umnožavati). Načelo potječe od engleskog nominalista Williama Occama (ili Ockama) iz 14. stoljeća.

obliku kasnije primijenjena za proračun intermolekularnih interakcija u kristalima karboksilnih kiselina,⁵⁰ dajući najboljom parametrizacijom *rms* dimerizacijske energije od 5,3 kJ mol⁻¹.

Funkcija (11) je poslije preuređena dodavanjem kutne ovisnosti⁵¹ u oblik:

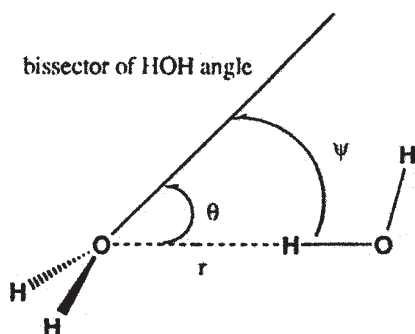
$$V_{\text{HB}} = V_v(r) \cos^2 \theta_1 - V_v(R-r) \cos^2 \theta_2 + A \exp(BR) - 1/2(R_0/R) \exp(-BR_0), \quad (12)$$

gdje su θ_1 i θ_2 kutevi otklona smjerova veza r i R od njihove "normalne" usmjerenosti (tj. od položaja minimuma potencijalne energije). Funkcija (12) je primijenjena u jednoj od prvih konformacijskih analiza polipeptida (poliglicina i polialanina).⁵²

Na kraju razvoja složenih funkcija koje oblikom podsjećaju na vezni, Morseov potencijal trebamo spomenuti novije radove francuskih znanstvenika^{53–55} koji su uveli osebujni potencijal (V_{tc}) za vodikovu vezu. Taj se potencijal može napisati u najopćenitijem obliku:

$$V_{\text{tc}} = f(r)g(\theta)h(\varphi)p(\psi), \quad (13)$$

gdje je r duljina vodikove veze (H...A), a θ , φ i ψ kutevi u vodikovoj vezi (slika 8). Elementarne funkcije f , g , h i p imaju oblik:



Slika 8 – Definicija varijabli r , θ , φ i ψ za član V_{tc} (jedn. (13))⁵³
Fig. 8 – Definition of r , θ , φ , and ψ variables of the V_{tc} term (Eq. (13))⁵³

$$f(r) = D_0 \exp[-(\Delta r)^2/\gamma], \quad (14)$$

$$g(\theta) = 1 - \sum_{n=1}^N \alpha_n \sin^2(n\Delta\theta), \quad (15)$$

$$h(\varphi) = 1 - \sum_{n=1}^N \beta_n \sin^2(n\Delta\varphi), \quad (16)$$

i

$$p(\psi) = 1 - \sum_{n=1}^N \delta_n \sin^2(n\Delta\psi), \quad (17)$$

gdje su D_0 , γ , n , α_n , β_n i δ_n empirijski parametri, dok Δ označava odstupanje od ravnotežne vrijednosti. U navedenim elementarnim funkcijama znak sumacije označava da se u obzir uzimaju sve (N) konfiguracije vodikove veze iste duljine (r). Za specijalne slučajeve elementarne se funkcije

(14)–(17) bitno pojednostavnjuju. Taj je model uspješno primijenjen za konformacijsku analizu etan-1,2-diola u otopini: model je objasnio – između ostalog – zašto se u otopini pojavljuje *trans*-konformer etan-1,2-diola (dok ga u plinskoj fazi nema) i zašto molekula ne gradi intramolekularne vodikove veze.⁵⁵

Drugi razred složenih modela polazi isključivo od neveznih interakcija. Prvi takav model pojavio se 1967. godine^{56,57} da bi se primijenio za preliminarnu konformacijsku analizu S-peptida ribonukleaze iz goveđe gušterače.⁵⁶ Riječ je zapravo o neveznom potencijalu tipa 12–6 s korekcijom za kut θ (kut između vektora D-H i A...H):

$$V_{\text{HB}} = A/r^{12} - B/r^6 - V_H f(\theta)/r^6, \quad (18)$$

gdje su A i B empirijski parametri, a r udaljenost A...H. Član V_H je pak suma doprinosa svih ostalih atoma vodikovoj vezi. U navedenoj jednadžbi $f(\theta)$ je funkcija koja u rasponu od 135 do 180° ima oblik:

$$f(\theta) = \cos^4 \theta, \quad (19)$$

dok je za druge vrijednosti jednaka ničiti. U daljnjoj razradi modela, Scheraga uvodi *switching* funkciju s dvije varijable:⁵⁷

$$f(\theta_1, \theta_2) = \cos^4 2\theta_1 + \cos^2 3\theta_2, \quad (20)$$

gdje je θ_1 kut između spojnice D---A i veze D sa susjednim atomom, dok je θ_2 kut između spojnice D---A i veze A sa susjednim atomom. Funkcija (20) postaje jednaka ničiti ako oba kuta (θ_1 i θ_2) prijeđu kritične vrijednosti. Kao dodatne komplikacije oba modela, (19) i (20), treba istaknuti nužnost uvođenja specijalne funkcije za množenje potencijala (18) kako bi se osigurala neprekinutost funkcije (radi proračuna derivacija nužnih za minimalizaciju potencijalne energije).

Iako je Scheraga kasnije sâm napustio opisani model (da bi se priklonio čistom neveznom modelu) zanimljivo je uočiti da je slična funkcija ugrađena u program CHARMM, u kojem se energija i geometrija vodikove veze izračunava funkcijom:⁵⁸

$$V_{\text{HB}} = V_{\text{LJ}}^{10-6}(r) \cos^m \theta_1 \cos^n \theta_2, \quad (21)$$

gdje je V_{LJ}^{12-10} Lennard-Jonesova funkcija tipa 12–10, r je udaljenost D---A, dok su θ kutevi D-H...A (θ_1) i H...A-A' (θ_2 , A' označava susjedni atom akceptorskog atoma). Zanimljivost je ove funkcije da se eksponenti m i n zadaju prema vrsti vodikove veze.

Uvođenjem pak kuta ω (H...A-LP, LP je nevezni par na akceptorskom atomu) potencijal (21) preuređen je (u programu YETI) u oblik:^{59–61}

$$V_{\text{HB}} = V_{\text{LJ}}^{10-6}(r) \cos^2 \theta \cos^4 \omega, \quad (22)$$

gdje je r udaljenost H...A, a θ ima isto značenje kao u jednadžbi (21).

Treba naglasiti da se u jednadžbi (22) eksplicitno uvode nevezni elektronski parovi (radi definicije kuta ω), što nije osamljen slučaj. Naime, u modelu ST2 (*Stillinger* i *Rah-*

man)⁶² vodikova se veza N-H...O = C modelira kao interakcija četiriju naboja (dva negativna smještena na mjestu slobodnih elektronskih parova kisika i dva pozitivna, smještena blizu vodikovog atoma). Ta je metoda kasnije iskorisćena za molekularnodinamičke proračune dipeptida u vodi.⁶³

Na kraju treba spomenuti i metodu EPEN^{64–66} u kojoj se centri nevezanih interakcija postavljaju na centrima veza i na položaju nevezanih parova elektrona (dok se potencijali ovisni o veznom i torzijskom kutu ne izračunavaju). Iako je ta metoda razvijena baš radi simuliranja interakcija u otopenama, dakle i radi modeliranja vodikove veze, zanimljivo je da je upravo tu najviše zakazala.⁶⁷

Zaključak

Sustavni pregled molekularno-mehaničkih modela za simulaciju vodikove veze, koji smo pokušali dati u ovom članku, koristan je ne samo kao napatik čitatelju kako će riješiti svoj problem iz područja molekularne mehanike ili dinamike nego i kao dobra ilustracija naravi empirijskih modela u kemiji i kao putokaz prema boljem razumijevanju pojma modela i modeliranja uopće. Naime, treba početi od osnovne postavke teorije modeliranja⁶⁸ da model nikada ne može biti sasvim identičan svome objektu, kako bi se razumio paradoks molekularne mehanike da funkcije sasvim različitog oblika na kraju ipak daju podjednako dobro slaganje s eksperimentom. Temelj molekularne mehanike je funkcija potencijalne energije (jednadžba (1)), pa je cilj svih napora istraživača da tu matematičku funkciju što više približe "realnoj" funkciji molekule ili – rečeno geometrijski – da ploha potencijalne energije molekule (ili sustava) dobivena proračunom bude što bliža "realnoj" plohi potencijalne energije sustava. Jedna te ista ploha može se reproducirati različitim funkcijama: pitanje jesu li interakcije među atomima koji čine vodikovu vezu "nevezne" ili "kovalentne" prirode postaje besmisleno ako Morseova i Lennard-Jonesova funkcija daju istu vrijednost funkcije potencijalne energije u ključnim točkama konformacijskog ili konfiguracijskog prostora. Konstatacija, izrečena i u ovome članku, da je za vodikovu vezu važna (nevezna) repulzija²⁵ (D---A) ne pobija, nego potvrđuje ispravnost modela utemeljenih na Morseovom potencijalu između atoma D i A. Taj paradoksalni zaključak samo ukazuje na to da Lennard-Jonesova i Morseova funkcija imaju slične vrijednosti repulzivnog člana.

Drugo je pak pitanje intristične prikladnosti (ili neprikladnosti) molekularne mehanike za proračun svojstava složenih sustava, u našem slučaju vodikove veze. Jasno je da kooperativnost vodikove veze – budući da ruši zahtjev aditivnosti i prenosivosti elementarnih potencijala – onemogućuje da se molekularno-mehaničkim modelom bilo koje vrste postigne točnost i pouzdanost kvantno-kemijskih metoda, prije svega metoda *ab initio*. S druge pak strane empirijsko polje sila za vodikovu vezu omogućuje jednostavan proračun složenih sustava, poput fosfatidilkolinskih dvosloja⁶⁹ i interakcija proteina s vodom u modelu kontinuiranog fluida.^{70,71} (Trebalo je također spomenuti i primjene molekularne mehanike za proračun vodikovih veza u molekulama ugljikohidrata,^{72–74} parova nukleinskih baza (tablica 5), laktama,⁷⁵ indol-3-iloctene kiseline,⁷⁶ derivata fenola⁷⁷ i sialične kiseline.⁷⁸) Na kraju treba reći da se unatoč

razvoju sofisticiranih modela,^{79–83} jednostavni modeli (kao što je vezni model temeljen na harmonijskoj funkciji⁸⁴) uspješno primjenjuju u modeliranju složenih molekularnih struktura. Stoga niti jedan molekularno-mehanički model za proračun vodikove veze ne treba sasvim odbaciti, nego ga treba znati razumno iskoristiti.

Tablica 5 – Međumolekulska interakcijska energija (kJ mol^{-1}) parova baza nukleinskih kiselina (ref. 95)

Table 5 – Intermolecular interaction energies (kJ mol^{-1}) of nucleic acids base pairs (Ref. 95)

Parovi baza Base pairs	Exp.	ab initio MP2	COSMOS
GC	88	107,9	56,1
CC	67	78,7	45,2
AT	54	51,9	51,5
AU	60,7	–	53,6
UU	39,7	45,2	25,5
TT	38	42,7	28,0

Referencije:

1. G. A. Jeffrey, *Cryst. Rev.* **4** (1995) 213.
2. R. Preissner, V. Enger, W. Seanger, *Fed. Europ. Biochem. Soc.* **288** (1991) 192.
3. R. Taylor, O. Kennard, W. Versichel, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 244.
4. R. Taylor, O. Kennard, W. Versichel, *Acta Cryst.* **B40** (1984) 280.
5. G. A. Jeffrey, W. Seanger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer-Verlag, Berlin 1991.
6. M. Levitt, M. F. Perutz, *J. Mol. Biol.* **201** (1988) 751.
7. D. Mootz, A. Deeg, *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992) 5887.
8. N. Raos, *Konformacijska analiza*, Zagreb, Školska knjiga 1988.
9. N. Raos, V. Simeon, *Kem. Ind.* **28** (1979) 511.
10. N. Raos, *Kem. Ind.* **41** (1992) 119.
11. U. Burkert, N. L. Allinger, *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177, American Chemical Society, Washington, D. C. 1982.
12. J. Sabolović, N. Raos, *Kem. Ind.* **40** (1991) 275.
13. N. Raos, *Kem. Ind.* **48** (1999) 385.
14. N. Raos, *Croat. Chem. Acta* **70** (1997) 913.
15. N. Raos, *Croat. Chem. Acta* **72** (1999) 727.
16. N. Raos, *J. Comput. Chem.* **21** (2000) 1353.
17. N. Raos, L. Žuža, *Croat. Chem. Acta*, prihvaćeno.
18. N. Juranić, K. P. Ilich, S. Macura, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 405.
19. N. Juranić, S. Macura, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001) 4099.
20. S. Lifson, A. Warshel, *J. Chem. Phys.* **49** (1968) 5116.
21. S. Lifson, A. T. Hagler, P. Dauber, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 5111.
22. A. T. Hagler, S. Lifson, P. Dauber, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 5122.

23. A. T. Hagler, P. Dauber, S. Lifson, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 5131.
24. S. Lifson, Potential energy functions for structural molecular biology, u: *Supramolecular Structure and Function* (ur. G. Pifat i J. N. Herak), Lectures given at the International Summer School in Biophysics, held September 16–25 in Dubrovnik, Yugoslavia, Plenum Press, New York 1981., str. 1.
25. P. Schuster, H. Lischka, A. Beyer, *Prog. Theor. Org. Chem.* **2** (Appl. MO Theor. Org. Chem.) (1977) 89.
26. Z. Berkovitch-Yellin, S. Ariel, L. Leiserowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 765.
27. N. L. Allinger, S. H.-M. Chang, D. H. Glaser, H. Höning, *Isr. J. Chem.* **20** (1980) 51.
28. J. R. Damewood, Jr., R. A. Kumpf, W. C. F. Mühlbauer, J. J. Urban, J. E. Eksterowitz, *J. Phys. Chem.* **94** (1990) 6619.
29. R. F. McGuire, F. A. Momany, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **76** (1972) 375.
30. S. S. Zimmerman, M. S. Pottle, G. Nemethy, H. A. Scheraga, *Macromolecules* **10** (1977) 1.
31. J. L. Klepeis, I. P. Androulakis, M. G. Ierapetritou, C. A. Floudas, *Computers Chem. Engng* **22** (1998) 765.
32. F. A. Momany, L. M. Carruthers, R. F. McGuire, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **78** (1974) 1595.
33. N. Raos, *Kem. Ind.* **34** (1985) 477.
34. F. Sokolić, *Kem. Ind.* **34** (1985) 469.
35. W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 335.
36. W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 341.
37. W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 345.
38. A. T. Hagler, D. J. Osguthorpe, B. Robinson, *Science* **208** (1980) 599.
39. M. Levitt, *J. Mol. Biol.* **168** (1983) 595.
40. M. Levitt, M. Hirshberg, R. Sharon, V. Daggett, *Comp. Phys. Commun.* **91** (1995) 215.
41. K. T. No, O. Y. Kwon, S. Y. Kim, M. S. Jhon, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **99** (1995) 3478.
42. O. Y. Kwon, S. Y. Kim, K. T. No, Y. K. Kang, M. S. Jhon, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **100** (1996) 17670.
43. P. M. Morse, *Phys. Rev.* **34** (1929) 57.
44. A. T. Hagler, E. Huler, S. Lifson, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 5319.
45. R. Taylor, *J. Mol. Struct.* **71** (1981) 311.
46. L. M. J. Kroon-Batenburg, J. A. Kanters, *J. Mol. Struct. Theochem.* **105** (1983) 417.
47. O. Matsuoka, E. Clementi, M. Yoshimine, *J. Chem. Phys.* **64** (1976) 1351.
48. E. R. Lippincott, *J. Chem. Phys.* **21** (1953) 2070.
49. E. R. Lippincott, *J. Chem. Phys.* **23** (1955) 1099.
50. J. L. Derissen, P. M. Smit, *Acta Cryst.* **A34** (1978) 842.
51. W. G. Moulton, R. A. Kromhout, *J. Chem. Phys.* **25** (1956) 34.
52. R. A. Scott, H. A. Scheraga, *J. Chem. Phys.* **45** (1966) 2091.
53. M. Masella, J. M. Lefour, J. P. Flament, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **132** (1995) 224.
54. M. Masella, J. M. Lefour, J. P. Flament, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **133** (1996) 405.
55. M. Masella, J. P. Flament, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **134** (1997) 439.
56. K. D. Gibson, H. A. Scheraga, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **58** (1967) 420.
57. K. D. Gibson, H. A. Scheraga, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **58** (1967) 1317.
58. B. R. Brooks, R. E. Broccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan i M. Karplus, *J. Comput. Chem.* **4** (1983) 187.
59. A. Vedani, J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 7653.
60. A. Vedani, M. Dobler, J. D. Dunitz, *J. Comput. Chem.* **7** (1986) 701.
61. A. Vedani, *J. Comput. Chem.* **9** (1988) 269.
62. F. H. Stillinger, A. Rahman, *J. Chem. Phys.* **60** (1974) 1545.
63. P. J. Rossky, M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 1913.
64. J. Snir, R. A. Nemenoff, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **82** (1978) 2497.
65. R. A. Nemenoff, J. Snir, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **82** (1978) 2504.
66. R. A. Nemenoff, J. Snir, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **82** (1978) 2513.
67. G. Brink, L. Glasser, *J. Comput. Chem.* **3** (1982) 47.
68. C. Trindle, *Croat. Chem. Acta* **57** (1984) 1231.
69. G. Vanderkooi, *Biophys. J.* **66** (1994) 1457.
70. S. A. Hassan, F. Guarnieri, E. L. Mehler, *J. Phys. Chem. B* **104** (2000) 6478.
71. S. A. Hassan, F. Guarnieri, E. L. Mehler, *J. Phys. Chem. B* **104** (2000) 6490.
72. V. Durier, F. Tristram, G. Vergoten, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **395–396** (1997) 81.
73. K.-H. Ott, B. Meyer, *J. Comput. Chem.* **17** (1996) 1068.
74. S. A. H. Spieser, J. A. van Kuik, L. M. J. Kroon-Batenburg, J. Kroon, *Carbohydrate Res.* **322** (1999) 264.
75. Z. Banić, B. Kojić-Prodić, L. Kroon-Batenburg, D. Keglević, *Carbohydrate Res.* **259** (1994) 159.
76. B. Kojić-Prodić, J. Kroon, V. Puntarec, *J. Mol. Struct.* **322** (1994) 43.
77. T. Momchilova, P. M. Ivanov, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **288** (1993) 133.
78. J. Breg, L. M. J. Kroon-Batenburg, G. Strecker, J. Montreuil, J. F. G. Vliegthart, *Eur. J. Biochem.* **178** (1989) 727.
79. J. B. Sorensen, A. H. Lewin, J. P. Bowen, *J. Org. Chem.* **66** (2001) 4105.
80. P. R. Gerber, K. Mueller, *J. Comput.-Aided Mol. Design* **9** (1995) 251.
81. P. R. Gerber, *J. Comput.-Aided Mol. Design* **12** (1998) 37.
82. J.-H. Lii, N. L. Allinger, *J. Phys. Org. Chem.* **7** (1994) 591.
83. J.-H. Lii, N. L. Allinger, *J. Comput. Chem.* **19** (1998) 1001.
84. M. Buck, M. Karplus, *J. Phys. Chem. B* **105** (2001) 11000.
85. A. J. Hopfinger, *Conformational Properties of Macromolecules*, Academic Press, New York and London, 1973.
86. S. J. Grabowski, *Croat. Chem. Acta* **63** (1990) 647.
87. P. Herbine, T. R. Dyke, *J. Chem. Phys.* **83** (1985) 3768.
88. A. Almenningen, O. Bastiansen, T. Motzfeldt, *Acta Chem. Scand.* **23** (1969) 2848.
89. J. L. Derissen, *J. Mol. Struct.* **7** (1971) 67.
90. L. Fredin, B. Nelander, G. Ribbegard, *Chem. Phys. Lett.* **36** (1975) 375.
91. T. R. Dyke, J. S. Muentner, *J. Chem. Phys.* **60** (1974) 2929.
92. E. M. D. Keegstra, V. van der Mieden, J. W. Zwikker, L. W. Jenneskens, *Chem. Mater.* **8** (1996) 1092.
93. K. Nishikawa, M. Oobatake, T. Ooi, *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.*, **58** (1980) 308.
94. L. G. Dunfield, A. W. Burgess, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **82** (1978) 2609.
95. M. Moellhoff, U. Sternberg, *J. Mol. Model* **7** (2001) 90.
96. P. G. Jasien, W. J. Stevens, *J. Chem. Phys.* **84** (1986) 3271.
97. E. D. Isaacs, A. Shukla, P. M. Platzman, D. R. Hamann, B. Barbiellini, C. A. Tulk, *Phys. Rev. Lett.* **82** (1999) 600.

SUMMARY

Molecular-mechanics Modelling of Hydrogen Bond*N. Raos and L. Žuža*

Molecular-mechanics modelling can be considered useful in the study of hydrogen bonding, although it does not provide a tool for the calculation of electron effects. Looking at the hydrogen bond from the viewpoint of molecular mechanics, it could be comprehended either as a weak covalent bond or as a strong non-bonding interaction. Upon these propositions are based the first two main kinds of molecular-mechanics models. The third kind of models is based on specific potentials for simulation of hydrogen bonding.

In models, which regard hydrogen bond as a strong non-bonding interaction, Lennard-Jonnes function is most frequently used. In this kind of models hydrogen bond is assumed to be a consequence of non-bonding interactions between constituting atoms (D, H, A). Hydrogen bond models based on the concept of a weak covalent bond are usually based on the Morse function. These models appear to be less successful than the non-bonding models. However, providing additional (directional) functions, these models also yield satisfactory results. The most complex models are based on "special functions" composed of the elementary functions already mentioned, but combined in a more complex way. Beside the short presentation of major models for hydrogen bonding in use in molecular mechanics and molecular dynamics, the paper gives also the short review of their applications and limitations.

*Institute for Medical Research and Occupational Health,
Ksaverska c.2, P.O.Box 291, HR-10001 Zagreb, Croatia*

*Received May 28, 2002
Accepted July 10, 2002*