

# Quantum dynamical simulation of non-adiabatic proton transfers in aqueous solution

methodology, molecular models and applications

**Doctoral Thesis**

**Author(s):**

Billeter, Salomon

**Publication date:**

1998

**Permanent link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-001984840>

**Rights / license:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

Diss. ETH No. 12751

# **Quantum dynamical simulation of non-adiabatic proton transfers in aqueous solution: methodology, molecular models and applications**

A dissertation submitted to the  
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY  
ZURICH

for the degree of  
Doctor of Natural Sciences

presented by  
SALOMON BILLETER

born 9. July 1968  
citizen of Zürich, Switzerland

accepted on the recommendation of  
Prof. Dr. W. F. van Gunsteren, examiner  
Prof. Dr. W. Hunziker, co-examiner

1998

# Zusammenfassung

Protonenübertragungen sind in der Natur allgegenwärtig, und oft spielen sie eine wichtige Rolle in biologischen Vorgängen. Ihre Simulation kann einen tieferen Einblick in diese Prozesse geben und experimentell unbestimmbare Grössen wie die lokale Dissoziationskonstante einer deprotonierbaren Gruppe als Funktion der Umgebung vorhersagen. In Moleküldynamiksimulationen wird der Konfigurationsraum der Moleküle abgetastet, indem man die Atome sich unter dem Einfluss empirisch gefundener, einfacher, paarweise additiver Kräfte nach Newtons Gesetzen der klassischen Mechanik bewegen lässt. Moleküldynamiksimulationen waren erfolgreich in der Vorhersage von Strukturen, Energien, von zeitlichen Abläufen und sogar in der Vorhersage einiger freier Energien biomolekularer Systeme. Die Simulation von Protonenübertragungen mit Hilfe heute erhältlicher Moleküldynamikprogramme ist jedoch unmöglich, da die thermische de-Broglie-Wellenlänge freier Protonen bei Raumtemperatur in der Grössenordnung eines Ångströms keine klassische Behandlung von Protonen erlaubt, und da empirische Kraftfeldterme für freie Protonen fehlen. Biomolekulare Systeme sind auch zu gross, um quantendynamisch simuliert zu werden. Die vorliegende Dissertation beschreibt die Methodik zur quantendynamischen Simulation von Protonenübertragungen in wässriger Lösung und deren Implementierung in das Programmpaket QDGROMOS und die Anwendung auf flüssiges Wasser mit einem Uberschussproton und wässrige Lösungen kleiner Säuren. QDGROMOS ist eine Erweiterung des Moleküldynamik-Programmpakets GROMOS96 für gemischt klassisch / quantendynamische oder rein klassische Simulationen von Protonenübertragungen in biomolekularen Lösungen. QDGROMOS behandelt die Protonen quantendynamisch, während sich alle anderen Atome nach den Gesetzen der klassischen Mechanik fortbewegen. Die zu lösenden Probleme können in zwei grobe Kategorien eingeteilt werden: die Berechnung des Protonpotentials (Kapitel 3 und 4) und die Quantendynamik (QD) des Protonenzustands inmitten eines Systems, das sich nach der klassischen Dynamik bewegt (Kapitel 1 und 2).

In der Diplomarbeit von Salomon Billeter haben Pfadintegral-Moleküldynamiksimulationen von flüssigem SPC/E-Wasser dazu ermuntert, klassische Kraftfelder auch für quantenmechanische Berechnungen zu verwenden, denn das SPC/E-Modell wurde für klassische Moleküldynamik (MD) entwickelt. Das Kraftfeld von GROMOS96 enthält wie die meisten Kraftfelder für MD-Simulationen keine Terme und Parameter für Deprotonierungen von sauren Atomgruppen. Das ist ein grundsätzlicher Mangel, da das Protonpotential nicht mittels paarweise additiver Potentiale darstellbar ist.

Die Dynamik des Protons und des Systems als Ganzen stellt verschiedene Probleme, vor allem die Darstellung des Protonenzustands, die Lösung der zeitabhängigen Schrödingergleichung, die Kräfte vom Quantensubsystem auf dessen Umgebung, die richtige zeitliche Anordnung der Propagationen der verschiedenen Untersysteme und die Korrelationen zwischen dem klassischen und dem Quantensubsystem. Viele der Lösungen von Teilproblemen sind komplementär und können frei miteinander kombiniert werden. "Mixed quantum dynamics / molecular dynamics simulations" sollten nicht mit den gemeinhin "mixed quantum-classical calculations" genannten Berechnungen verwechselt werden. Erstens umfasst das Quantensystem Protonen statt Elektronen. Daher ist wegen der grösseren Masse und den kleineren Energieunterschiede der Eigenzustände eine nichtadiabatische Dynamik statt der Born-Oppenheimer-Approximation, bei der keine Dynamik der Protonen angenommen würde, unerlässlich. Zweitens braucht es ein Kraft-

feld, da die expliziten Elektronen fehlen. Schliesslich ist die Anzahl der Protonen und damit auch die Anzahl Basisfunktionen viel kleiner, und Gauss- oder Slaterfunktionen sind keine gute Annäherung an einen Einprotonenzustand.

Im Kapitel 1 werden verschiedene numerische Propagationsalgorithmen zur Lösung der zeitabhängigen Schrödingergleichung unter dem Einfluss eines konstanten Hamiltonoperators miteinander verglichen, vor allem in einer Dimension. Es zeigte sich, dass eine Tschebyschew-Reihenentwicklung und eine Entwicklung nach Eigenzuständen des Hamiltonoperators sich am stabilsten verhielten. Einmal berechnet, können die Energie-Eigenzustände und -Eigenwerte auch zur Berechnung der Quantenkräfte und zum Herausschreiben für viele andere Zwecke wiederverwendet werden.

Das Kapitel 2 beschreibt die Theorie, die Methoden und Algorithmen von QDGROMOS. Dort ist auch eine Einführung in gemischte QD- / MD-Simulationen zu finden mit Hinweisen auf andere Lösungsansätze, als in QDGROMOS gebraucht werden. Ein protonierbares SPC/E-Wassermmodell als Testfall und einige Simulationsergebnisse werden vorgestellt. Dieses protonierbare Wassermmodell basierte auf ab-initio-Berechnungen, und es war weder skalierbar noch robust gegenüber der Wahl einiger Simulationsparameter. Es wird gezeigt, dass ein in jeder Hinsicht zeitumkehrbares Simulationsschema nicht nur von der Theorie her, sondern auch in der Praxis notwendig ist, was in der Literatur manchmal vernachlässigt wird.

Ein verbessertes, ausschliesslich empirisches protonierbares SPC/E-Wassermmodell wird im Kapitel 3 vorgestellt. Die Grössenordnung der Protontransferrate konnte reproduziert werden, obwohl sie nirgends verwendet wurde bei der Parametrisierung des Modells. Der zeitliche Verlauf der Population und Energie der unteren Energie-Eigenzustände zeigen, dass sowohl eine nichtadiabatische Dynamik als auch eine Annäherung an die Quantenkräfte, die über das Hellmann-Feynman-Theorem hinausgeht, unerlässlich sind.

Kapitel 4 verallgemeinert das protonierbare Wassermmodell auf organische Säuren. Modellparameter für Essigsäure und Histidin und eine Prozedur, um Parameter für weitere Säuren zu finden, werden da vorgestellt. Der grösste brauchbare Integrationszeitschritt — abhängig von der Sorte des zu simulierenden Moleküls zwischen 0.1 und 0.25 fs — muss beträchtlich kürzer sein als derjenige gewöhnlicher MD-Simulationen zwischen 1 und 2 fs. Ein Schwarm vieler Trajektorien von verschiedenen Anfangskonfigurationen aus helfen, einen grösseren Teil des Konfigurationsraums zu erschliessen. Das ist wichtig, um genügend Protonenübertragungen beobachten zu können.

Im Anhang werden die Programme und Hilfsprogramme von QDGROMOS kurz vorgestellt. Anhand von Beispielen werden Einblicke in den Aufbau und den Gebrauch des QD- / MD-Simulationsprogramms gewährt. Am Schluss umreisst ein Ausblick mögliche Anwendungen und Erweiterungen von QDGROMOS.

## Summary

Proton transfers are ubiquitous in nature and they play an essential role in many biological processes. Their simulation can give a deeper insight into these processes and can predict experimentally inaccessible properties such as local dissociation constants of deprotonizable sites as function of the environment. Molecular dynamics simulations apply the laws of classical, Newtonian mechanics to propagate configurations of atomic coordinates according to empirically found simple additive potential energy terms to sample the configurational space. They have been successful in predicting the structures, energies, dynamical processes and even relative free energies in biomolecular systems. However, the simulation of proton transfers using currently available molecular dynamics programs is impossible. The thermal de Broglie wavelength of a proton at room temperature in the range of an Ångström does not allow a free proton to be described properly by classical mechanics, and empirical potential energy terms for free protons are missing, too. On the other hand, systems of biomolecules in aqueous solution are too large to be treated entirely using quantum mechanics. This thesis describes the methodology of quantum dynamical simulation for proton transfer processes in aqueous solutions, its implementation in the simulation program QDGROMOS and its application to water with an excess proton and aqueous solutions of some small acids. QDGROMOS is an extension to the GROMOS96 program package for mixed quantum dynamical (QD) / molecular dynamical (MD) or purely molecular dynamical simulations of proton transfers in solutions of biomolecules. QDGROMOS treats the protons quantum dynamically, while all other atoms are propagated using classical mechanics. The problems to be solved can be split roughly into two categories: the treatment of the potential for the proton (chapters 3 and 4) and the quantum dynamics of the proton state embedded in a system following classical dynamics (chapters 1 and 2).

In the diploma thesis of Salomon Billeter, path integral molecular dynamics (PIMD) simulations of liquid water using the SPC/E water model, a model designed for classical molecular dynamics simulations encouraged the use of a classical force field for quantum mechanical calculations. The GROMOS96 force field, like most force fields for MD simulations, does not provide terms and parameters for describing deprotonations of acidic atom groups. This is due to the conceptual basis of the force field, since the potential of the proton cannot be described in terms of additive pair potentials.

To simulate the dynamics of the proton and the system as a whole, several problems had to be solved: the representation of the quantum state, the solution of the time-dependent Schrödinger equation, the forces from the quantum subsystem to the classical environment, the proper time-ordering of the different propagations and the correlations between the classical and the quantum subsystem. Many of the solutions to the partial problems are complementary and can be freely combined with each other. There are some differences between “mixed quantum dynamics / molecular dynamics” simulations described here and the molecular orbital calculations commonly called “mixed quantum-classical calculations”. First, the quantum system spans the protons instead of the electrons. Therefore, due to the larger mass and the smaller gap between the energy eigenstates, non-adiabatic dynamics is required instead of the Born-Oppenheimer approximation, where no dynamics of the protons would be assumed. Second, due to the missing explicit electrons, a force field is needed. Finally, the number of protons and therefore the size of the basis set is much smaller, and Gaussian- or Slater-shaped functions are no good

approximation to a single-proton state.

In chapter 1, various numerical propagation algorithms for solving the time-dependent Schrödinger equation under the influence of a constant Hamilton operator are compared against each other, mainly in one dimension. A Chebyshev series expansion and the expansion in terms of eigenstates of the Hamilton operator were found to be most stable. The energy eigenstates and eigenvalues, once calculated for the state propagation, can be reused for the calculation of the quantum forces (see chapter 2) and for reporting for many other purposes.

Chapter 2 describes the theory, the methods and the algorithms of QDGROMOS. An introduction to mixed QD / MD simulations with references to other approaches than the ones derived and implemented in this thesis and QDGROMOS can be found there, as well as a protonizable SPC/E water model used as a test case with some simulation results. This protonizable water model was based on *ab initio* calculations, and it was neither scalable nor it was robust against the choice of some simulation parameters. Although often neglected in the literature but required from the theory, the practical need of a scheme which is time-reversible in all respects, is demonstrated.

An improved, fully empirical protonizable SPC/E water model is presented in chapter 3. The order of magnitude of the proton transfer rate was reproduced although it had not been used for the parametrization of the model. Trajectories of the population and the energies of the lower energy eigenstates show that non-adiabatic dynamics is required as well as an approximation to the force from the quantum subsystem to its environment which goes beyond the Hellmann-Feynman theorem.

The generalization to compounds other than water is shown in chapter 4. Model parameters for acetic acid and histidine, and a procedure for finding parameter sets for other acids are presented there. The maximum allowed integration time step, which lies in the range of 0.1 to 0.25 fs depending on the species of molecules to be simulated, has to be considerably smaller than the time step standardly used in MD simulations, which is in the range between 1 fs to 2 fs. Swarms of trajectories starting from different configurations help sampling a larger portion of the configurational space, which is required to observe sufficient proton transfers.

The appendix shortly presents the programs and utilities of QDGROMOS. The construction and use of the QD / MD program is explained using examples. At the end, further possible applications of and extensions to QDGROMOS are outlined.