

## 다양한 용매 속 NaCl 의 분자 동역학 시뮬레이션 : Umbrella sampling 을 이용한 Potential of Mean Force 계산

조윤주, 장락우\*

서울 특별시 노원구 광운로 20, 광운대학교 화학과 139-701

Email: yunju@kw.ac.kr

Received Date; Accepted Date (to be inserted by the publisher after your manuscript is accepted)

**초록** : 용매화 된 이온들간의 상호작용은 화학을 비롯한 여러 분야에서 중요하게 다뤄지고 있다. 계산화학에 있어 다양한 용매에 용매화 된 이온들간의 상호작용은 분자동역학 시뮬레이션(MD)을 이용한 PMF 계산을 통해 많이 연구되어 왔는데, 본 그룹에서는 물을 표현할 수 있는 다양한 모델과 Salt solution 하에 Na<sup>+</sup> 이온과 Cl<sup>-</sup> 이온 사이 상호작용을 PMF 계산을 통해 알아보았다. 첫 번째로 Polarizable water model인 Tip4p-fq를 사용한 PMF 계산 결과는 아직 진행 중에 있으며 결과적으로는 기본적으로 CHARMM water force field에서 제공하는 Tip3p 모델 및 양자계산 방법 중 하나인 Ab initio를 이용한 결과와 비교, 분석 할 예정이다. 두 번째로 1M/2M/5M Salt solution의 서로 다른 농도를 사용하여 시뮬레이션 한 결과 1M과 2M에서는 물 속에서 시뮬레이션 한 결과와 큰 차이가 없었으나 농도가 짙은 5M 용매 내에선 Na<sup>+</sup>이온과 Cl<sup>-</sup>이온 사이 거리가 멀어질수록 주변 Salt에 영향을 받는 것을 확인 할 수 있었다. 결론적으로 본 연구를 진행함으로써 우리는 서로 다른 전하를 갖는 이온 사이 상호작용에 대한 이해를 더 높일 수 있었다.

**핵심어** : 용매화, NaCl, 물, Salt, Polarizable, Umbrella sampling, 자유에너지, PMF

### 서론

용매화 된 이온들간의 상호작용은 화학을 비롯한 여러 분야에서 중요하게 다뤄지고 있다. 예를들어 상반된 전하를 띤 이온들간의 회합은 수많은 화학반응과 생물학적 분자들의 형성에 있어서 중요한 부분이다. 이러한 이유로 다양한 용매 속 이온들간의 상호작용이 많은 과학자들에 의해서 계속적으로 연구되어 왔다.<sup>1,2,3,4</sup> 컴퓨터 시뮬레이션 분야에 있어서는, 분자 동역학 시뮬레이션을 이용하여 물<sup>5</sup>이나 극성용매<sup>6</sup>, 메탄올<sup>7</sup> 등과 같은

용매 내에서 NaCl 의 위치 에너지 변화를 계산하는 수많은 연구가 있었는데, 그 중 가장 기본적인 용매 이자, 다양한 모델로 표현할 수 있는 물 속에서의 Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> 상호작용 연구는 상대적으로 부족한 상태이다.

오늘날 대부분의 분자동역학 시뮬레이션(MD)에서는 물을 Three-point transferable intermolecular potential (TIP3P) 나 Simple point charge (SPC) 와 같은 Non polarizable model 로 표현한다. 하지만 실제로 물은 단백질이나 액체 및 진공상태에서 극성을 띠고있어 위와 같은 모델과는 다른 성질을 가지고 있다.<sup>8</sup> 이러한 문제를 해결하기 위해 기존의 CHARMM,<sup>9</sup> AMBER,<sup>10</sup> GROMOS<sup>11</sup> 등과 같은 Non polarizable force field 를 지원하는 프로그램을 이용해

Running Title ((please provide a Running Title))

polarizable model 을 개발하는 연구가 많이 진행되어 왔다.

여기서 우리 그룹은 CHARMM force field 가 지원하는 polarizable water model 즉, 물이 나타내는 성질과 가장 비슷한 모델을 이용하여 간단한 분자인 Na<sup>+</sup> 이온과 Cl<sup>-</sup> 이온사이 상호작용을 알아보고 기존의 Non polarizable water model 과 비교함으로써 실질적인 물에서의 이온 상호작용을 확인해봄과 동시에 물리화학에서 두 이온간 상호작용을 나타내는 쿨롱의 법칙에 잘 들어맞는지 알아 볼 것이다.

또한 추가적으로 물 이외에 농도가 각기 다른 Salt solution 에서 이온들간의 상호작용을 확인해 봄으로써 물이 미치는 영향 이외에도 주위 Salt 가 각 이온들에 어떠한 작용을 미치는지 알아보고 Debye Theory 가 예측하는 바와 얼마나 일치하는가 실험을 통해 알아 볼 것이다.

## 이론 및 계산방법

### 1. Water Model

SPC, Tip3p, Four-point transferable intermolecular potential (Tip4p)와 같은 간단한 물 모델은 간편함과 상대적인 정확성 및 computational cost 때문에 광범위하게 사용된다. 하지만 이러한 모델들은 물 분자의 세 개 또는 네 개의 지점 (산소의 비공유 전자쌍 포함)에서 고정된 전하 값을 갖는다. 이 전하 값은 일정하기 때문에 시뮬레이션이 진행되는 동안 원자의 움직임에 따라 변하는 electrostatic field 에 따라 전하 값이 변할 수 없다.<sup>12</sup> 그러나 실제로, 분자들의 전자 구조는 그것들의 환경에 의해 큰 영향을 받는다. 그렇기에 주위의 많은 변화에 대응하는 전하 값을 갖는 모델을 선택함으로써 결과의 정확도를 더욱 높일 수 있다.

우리 그룹에서는 Polarizable 한 물을 모델화 하기 위해 CHARMM software package 을 이용하여 연구할 수 있는 Tip4p-Fq (Fluctuation charge)를 선택하였다. Tip4p-Fq 은 Tip4p potential 에 fluctuation charge 를 더한것으로, 기존의 전하 값이 고정된 모델에 대해 dynamical 성질을 향상시킨 모델이다. (Figure. 1)

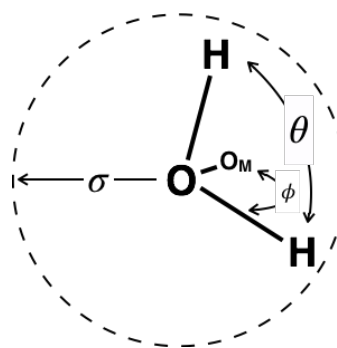


Figure 1. Tip4p 물 분자 모델의 구조

(OM : 비공유 전자쌍,  $\sigma = 3.15365 \text{ \AA}$ ,  $\theta = 104.52^\circ$ ,  $\Phi = 52.26^\circ$ )

산소의 비공유 전자쌍 한 쌍을 포함하는 Tip4p-fq 모델은 Charge Equilibration (Cheq) force field 를 이용하여 나타내었다. 물 분자들의 이니셜 좌표값은 CHARMM c38b1 test 파일 안에 존재하던 좌표값을 이용하였고 총 678 개의 물분자를 생성하였다. 또한 물 박스의 크기는  $28 \times 28 \times 28 \text{ \AA}^3$  으로 설정하여 Na<sup>+</sup> 이온과 Cl<sup>-</sup> 이온이 충분히 잠길 수 있게 만들어 주었다.

### 2. Salt Solution

우리 그룹은 Salt 농도에 따른 상호작용을 알아보기 위해 1M, 2M, 5M 총 3 가지의 서로 다른 농도를 사용하였다. Salt 는 모두 NaCl 로 이루어졌으며 Monte Carlo 시뮬레이션을 통해 모델을 만들어주었다. 물은 CHARMM water force field 에서 기본적으로 제공하는 모델인 Tip3p 를 사용하였다.

### 3. Detailed Simulation Method

본 연구는 모든 시뮬레이션을 위해 분자동역학 시뮬레이션 (MD) 방법을 사용하였다. 분자동역학 시뮬레이션은 다체계 문제를 계산하는 기법 중에 하나로, 기본적인 생각은 계를 구성하는 입자에 작용하는 힘을 계산하고 입자들의 운동방정식을 반복적으로 풀어서 그들의 위치를 계산하자는 것이다. 이 모든 시뮬레이션은 에디슨에 탑재되어있던 분자동역학 프로그램과 본 연구팀의 슈퍼컴퓨터를 이용하여 진행되었다.

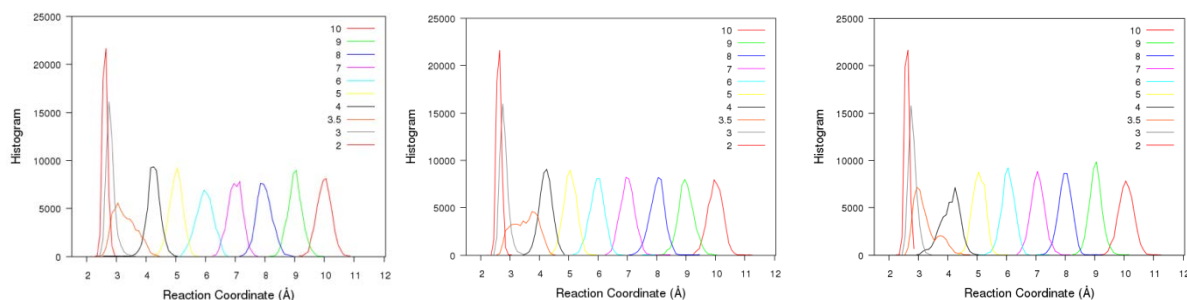


Figure 2. Salt solution + NaCl 시스템의 Histogram. ( 왼쪽에서부터 1M, 2M, 5M )

모든 시스템은 298 K 와 NVT 앙상블 하에서 50 ps 정도 시스템 안정화 과정을 거쳐 NPT 앙상블 하에서 MD 시뮬레이션이 이루어졌다. 그 다음 Potential of Mean Force (PMF) 계산을 위해서는 모든 반응 좌표에 대한 조사가 이루어져야 하므로, 우리는 Na<sup>+</sup>을 고정시킨 다음 반응좌표를 2 Å 에서 10 Å 사이 1 Å 씩 나누고 3.5 Å 에 대한 윈도우를 추가해 총 10 개의 윈도우를 만들어, 시스템의 샘플링 기법 중 하나인 umbrella sampling 과 각각의 자유에너지 조각을 연결시켜 주는 Weighted histogram analysis method (WHAM)을 진행하였다. (Figure 2) 반응좌표를 얻기 위해 시스템에 cylinder force 400 kcal/mol/Å 과 distance restraint 10 kcal/mol/Å 을 가하여 진행하였다. 시뮬레이션에 소요된 시간은 한 시리즈당 1 ns 씩 총 6 ns 를 소요하였다.

모든 데이터는 Visual Molecular Dynamics (VMD)(ref)와 Gnuplot 을 이용하여 나타내었다.

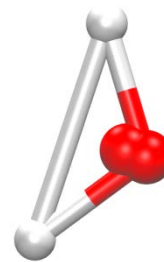
## 결과 및 토의

### 1. Tip4p-Fq + NaCl System

본 시스템의 경우, 물 분자의 산소 비공유 전자 한 쌍으로 인해 VMD 안에서 4 개의 원자로

표현되었다. (Figure.3) 또한 Computational cost 가 높게 요구되기 때문에 본 연구는 아직 진행 중에 있다. 앞으로 나오는 데이터는 기존의 CHARMM 에서 제공하는 Tip3P 를 이용한 데이터 및 양자계산 방법 중 하나인 Ab initio 방법을 이용한 데이터와 비교, 분석 할 예정이다.

(a)



(b)

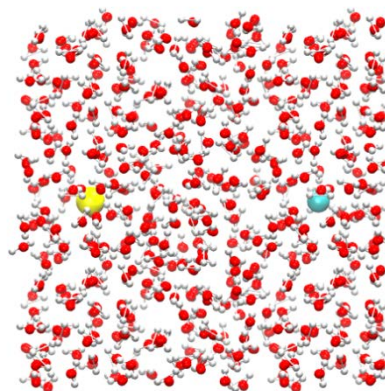


Figure 3. VMD로 본 시스템 구조. (a) Tip4p-fq water model (H : 흰색, O : 빨간색) (b) 물 분자 속 Na<sup>+</sup> 이온과 Cl<sup>-</sup> 이온 (Na<sup>+</sup> : 노란색, Cl<sup>-</sup> : 사이안색)

### 2. Salt (1M / 2M / 5M) + NaCl System

Running Title ((please provide a Running Title))

1M Salt 에서의 두 이온간 상호작용은 물에서의 상호작용과 크게 다른점이 없었다. Figure 4 은 두 시스템 간의 에너지를 계산한 결과이다.

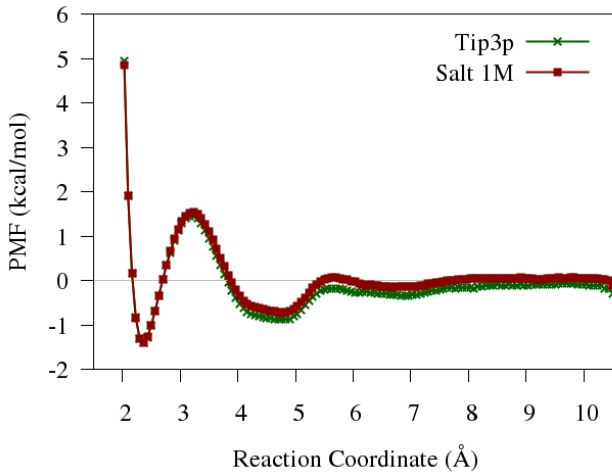


Figure 4. 1M 농도의 Salt solution과 물에서 NaCl 분자의 상호작용에 관한 PMF 계산

Debye Theory 에 따르면 전하를 띠는 두 입자 사이 상호작용에 관한 힘은 아래의 식과 같이 나타낼 수 있다.<sup>13</sup>

$$U_{elec}(r_{ij}) = \frac{q^2_{particle} \exp(-\kappa r_{ij})}{4\pi\epsilon_0\epsilon r_{ij}} \quad (1)$$

여기서  $\epsilon_0$ ,  $\epsilon$  그리고  $\kappa$  는 각각 유전율, solution 에서의 유전상수 그리고 Debye length 를 나타낸다. Debye length,  $\kappa^{-1}$ ,은  $C/\sqrt{I}$  로 정의할 수 있다. ( 여기서 I = 이온세기, C = water solution 에서  $0.31(\text{nm} \cdot \sqrt{M})$  ) 이 이론에 따르면 물의 유전상수를 약 80 이라 하였을 때, 1M 의 Salt solution 과 물 용매를 사용하여 시뮬레이션 하였을 때 얻은 자유에너지 값은  $-e^{r_{ij}/3.1\text{\AA}}$  만큼의 차이를 보인다. 또한 두 입자 사이 거리가 3.1 Å 일 경우 두 데이터는 같은 결과값을 가지게 된다. Figure 4 에서 보이는 결과값들은 두 값이 거의 차이를 보이지 않았는데, VMD 로 분석해본 결과, 낮은 농도 값 탓에 의해 그 주위 salt 입자들이 Na+ 이온과 Cl- 이온에 영향을 주지 않는 것으로 보였다.

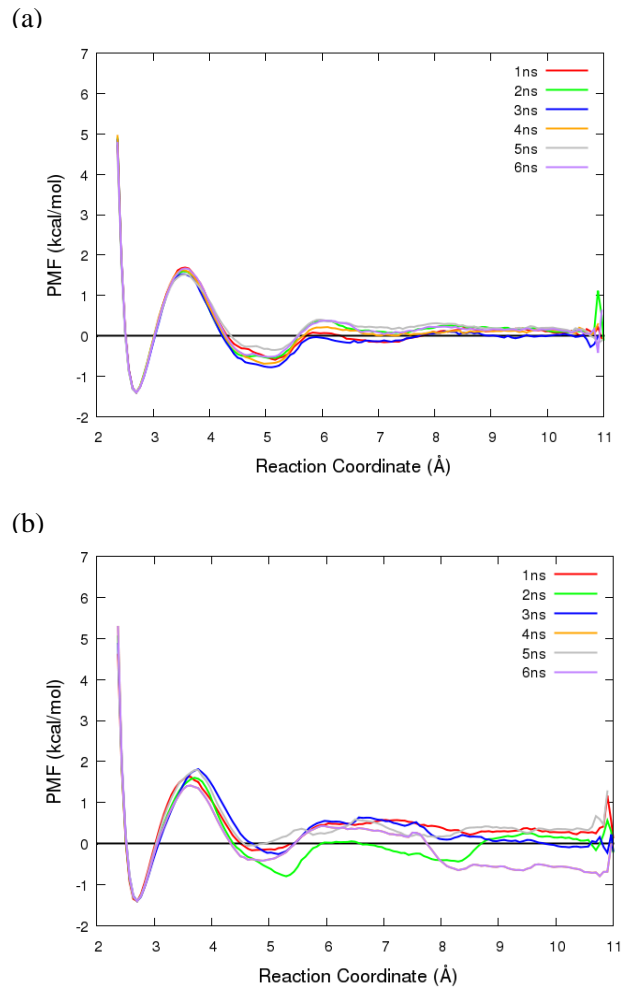


Figure 5. 시간에 따른 PMF 계산. (a) 2M에서의 PMF 그래프 (b) 5M에서의 PMF 그래프 그렇기 때문에 우리는 Salt 농도를 1M 에서 2M,

5M 로 증가시키면서 자유에너지 값을 비교해 보았다. (Figure 5)

그 결과, 자유에너지 값은 농도가 커짐에 따라 Na+ 이온과 Cl- 이온 사이 거리에 영향을 많이 받는 것을 확인하였다. 특히 두 이온사리 거리가 멀어질수록 주위 salt 의 영향으로 큰 에너지 편차를 보였다.

우리는 더 정확한 결과값을 내기 위해 에러범위를 포함한 데이터를 얻었다. (Figure 6) 이 데이터에서 두 이온 사이 거리가 3 Å 에서 7 Å 사이인 부근에서 농도가 짙을 때 더 높은 자유에너지 값을 얻는 것을

결론

볼 수 있었다. 이러한 결과값은 이 거리범위에서 salt의 영향이 가장 큰 것을 짐작해 볼 수 있게 한다.

우리는 다양한 용매 속에서 서로 다른 전하를 갖고 있는 두 입자의 상호작용을 알아보려 하였다. 간단한 물 분자 모델링을 통한 입자의 상호작용은 수많은 과학자들에 의해 연구되어 왔지만, 이러한 물 분자 모델은 극성을 나타내지 않기 때문에 실제 물과 다른 성질을 지니고 있다. 우리는 이 점을 지적하며 실제 물과 비슷하게 극성을 띠는 Tip4p-fq 모델을 이용하여 Na<sup>+</sup>이온과 Cl<sup>-</sup>이온의 상호작용을 알아보려 했다. 하지만 이 연구는 높은 비용의 계산 시간 때문에 아직 연구 중에 있다.

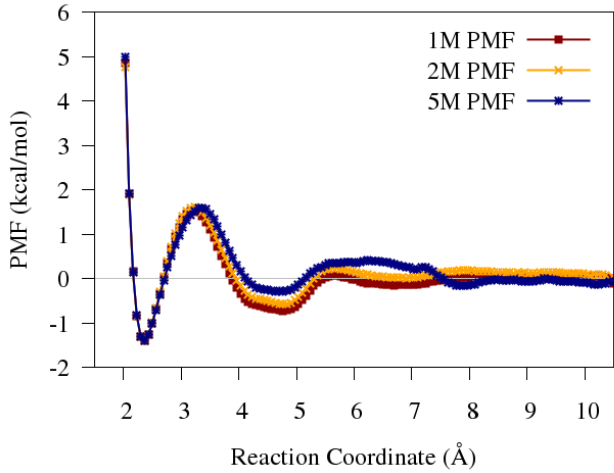


Figure 6. 농도가 다른 Salt solution 속에서의 PMF 계산

또한 물리화학에서 두 분자간 사이 거리에 따라 변하는 에너지를 Lennard-Jones Potential 이라 하는데 그 식은 아래와 같다.

$$V_{LJ} = 4\epsilon \left[ \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \right] \quad (2)$$

여기서, r 은 두 입자간 거리, ε 은 에너지 장벽의 깊이, σ 은 유한한 거리를 의미한다.

이 이론은 두 분자간 쿨롱 법칙에 의한 인력과 반발력을 포함하여 정리한 것으로, 여기서 예상하는 바 처럼, 우리가 얻은 데이터에서 두 이온 사이 거리가 2.3 Å 이하에서는 거리가 작아질수록 입자간 반발력으로 인하여 매우 높은 자유에너지를 갖게 되고, 그 이상의 거리에서는 인력으로 인해 더 작은 에너지 결과값을 갖는 것을 확인 할 수 있었다. 하지만 주위 물 분자의 가려짐 효과에 의해 first minimum 이외에 second minimum 부근이 발생하게 된다. 우리가 사용한 용매에는 물 이외에도 salt 가 포함되어 있기 때문에 second minimum 이 생기는 부근에 solvent 효과까지 겹쳐 5M solution 에서 더 높은 에너지 값을 필요로 하는 것을 확인 하였다.

물 이외에도 우리는 서로 다른 농도의 Salt solution 에서 두 입자간 상호작용에 대한 연구를 진행하였다. Salt 는 NaCl 을 사용하였고 1M, 2M, 5M 농도를 이용하여 실험을 진행하였다. Na<sup>+</sup> 이온을 고정된 상태에서 윈도우를 10 개로 나눴고 umbrella sampling 및 WHAM 을 이용하여 PMF 즉, 자유에너지 계산을 진행하였다. 모든 시뮬레이션은 에디슨 프로그램에서 제공받은 MD 시뮬레이션과 우리 연구실에서 사용하는 슈퍼컴퓨터를 사용하였고, CHARMM software package 를 이용하여 연구하였다. 결과로 얻은 자유에너지 계산 값들은 농도가 짙어짐에 따라 큰 값이 얻어지는 것을 보였다. Lennard-Jones Theory 에서 예상하는 바 처럼 두 이온 사이 거리가 2.3 Å 이하에서는 거리가 작아질수록 입자간 반발력으로 인하여 매우 높은 자유에너지를 갖게 되고, 그 이상의 거리에서는 인력으로 인해 더 작은 에너지 결과값을 갖게 된다. 하지만 주위 물 분자의 가려짐 효과에 의해 first minimum 이외에 second minimum 부근이 발생하게 된다. 우리가 사용한 용매에는 물 이외에도 salt 가 포함되어 있기 때문에 second minimum 이 생기는 부근에 solvent 효과까지 겹쳐 5M solution 에서 더 높은 에너지 값을 필요로 하는 것을 확인 하였다.

결론적으로 이번 연구를 통하여 두 입자가 서로 다른 용매에서 어떠한 상호작용을 보이는 가에 대해 확인 해 볼 수 있었고, 아직 진행중인 Tip4p-fq 물 분자 모델에 관한 연구는 Polarizable water 모델이 얼마나 정확한 가에 대한 결과까지 얻을 수 있을 것이라 기대하는 바이다.

감사의 말. 이 연구는 EDISION 과제를 통해 지원받아 수행되었습니다.

## 참고문헌

1. Iwahara, J.; Esadze, A.; Zandarashvili, L. *Biomolecules*. December **2015**, pp 2435-2463.
2. McCoy, A.J.; Chandana Epa, V.; Colman, P.M. *J.Mol.Biol.* **1997**, 268, 570-584.
3. Nadassy, K.; Wodak, S.J.; Janin, J. *Biochemistry*. **1999**, 38, 1999-2017.
4. Jones, S.; Daley, D.T.; Luscombe, N.M.; Berman, H.M.; Thornton, J.M. *Nucleic Acids Res.* **2001**, 29, 943-954.
5. M. Berkowitz, O. A. Karim, J. A. McCammon, and P. J. Rossky, *Chem. Phys. Lett.* **1984**, 105, 577.
6. G. Ciccotti, M. Ferrario, J. T. Hynes, and R. Kapral, *J. Chem. Phys.* **1990**, 93, 7137.
7. G. Sese, E. Guardia, and J. A. padro, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 12647.
8. Leontyev, I. V.; Stuchebrukhov, A. A. *Journal of Chemical Theory and Computation*. September 11, **2012**, pp 3207-3216.
9. Mackerell, M. J.; Bashford, D.; Bellott, M.; Dunbrack, R.; Evanseck, J.; Field, M.; Fischer, S.; Gao, J.; Guo, H.; Ha, S.; Joseph-McCarthy, D.; Kuchnir, L.; Kuczera, K.; Lau, F. T. K.; Mattos, C.; Michnick, S.; Ngo, T.; Nguyen, D. T.; Prodhom, B.; Reiher, W. E., III; Roux, B.; Schlenkrich, M.; Smith, J. C.; Stote, R.; Straub, J.; Watanabe, M.; Wiorkiewicz-Kuczera, J.; Yin, D.; Karplus, M. *J. Phys. Chem. B* **1998**, 102, 3586-3616.
10. Wang, J.; Cieplak, P.; Kollman, P. A. *J. Comput. Chem.* **2000**, 21, 1049-1074.
11. van Gunsteren, W. F.; Billeter, S. R.; Eising, A. A.; Hunenberger, P. H.; Kruger, P.; Mark, A. E.; Scott, W. R. P.; Tironi, I. G. Vdf Hochschulverlag AG an der ETH Zurich: Zurich, Switzerland, **1996**.
12. Rick, Steven W., Steven J. Stuart, and Bruce J. Berne. *The Journal of chemical physics*. **1994**, 101(7), 6141-6156.
13. CHANG, Rakwoo; JO, Kyubong. *The Journal of chemical physics*, **2012**, 136.9: 095101.