

Chimie quantique et interaction moléculaires

A maîtriser :

- description Mécanique classique (MC) et mécanique quantique (MQ)
- bien comprendre MC et MQ
- Prendre des exemples de certaines méthodes (PDF et PPT)
- Mixer les deux manières et voir leurs liens
- Donner des exemples
- Voir la frontière QM-MM et décrire les approximations

Résumé PPT

Mécanique quantique

Mécanique classique : équation de base $F=ma$ (Newton), n'est valable que dans le monde macroscopique.

Limite : on a réalisé que les lois de la mécanique classique n'étaient pas suffisantes pour expliquer la stabilité des atomes.

Mécanique quantique : Théorie qui décrit la matière au niveau des atomes et particules-au niveau microscopique (réaction dans une interaction « échange d'électron ») (dualité onde-corpuscule).

Equation de base : Equation Schrödinger

$$H\Psi(r,t) = i\hbar \partial_t \Psi(r,t)$$

\hbar : constante de plank $\approx 1,054 \times 10^{-34}$ J.s

$\Psi(r,t)$: Fonction d'onde du système – fonction des coordonnées de noyaux, électrons, particules, ... ; contient toute l'info du système ; $|\Psi(r,t)|^2$ correspond à la probabilité de présence des particules en r, t .

H : Hamiltonien du système qui incorpore tous les termes d'énergie. Opérateur, qui agit sur Ψ

$$H = -(\hbar^2/2m) (\partial_x^2 + \partial_y^2 + \partial_z^2) + V(r,t)$$

m = la masse

Lorsque V est indépendant du temps : $\Psi(r,t) = \Psi(r) \exp(-iEt/\hbar)$

Donc l'équation de Schrödinger devient :

$$H\Psi(r) = E\Psi(r)$$

Cette équation décrit le comportement d'un système de particules entre deux mesures – entre deux interactions avec un système macroscopique.

Limite :

- l'équation de Schrödinger ne suffit pas pour décrire le système s'il y a mesure. Incertitude, pour une particule massive donnée, on ne peut pas connaître simultanément sa position et sa vitesse.
- Chimie quantique (l'équation de Schrodinger se résout exactement pour un système à 2 corps (ex : atome d'H noyau+1 électron), mais pour un systèmes à 3 corps et plus cette équation ne peut être résolue exactement (dois faire des approximations).

Chimie quantique

La chimie quantique applique la mécanique quantique aux systèmes moléculaires pour étudier les processus et les propriétés chimiques.

Propriétés moléculaires calculées par la résolution de l'équation de Schrödinger :

- Géométrie moléculaire (études de conformations)
- Spectres de vibrations
- Moments dipolaires et quadripolaires etc.

Méthodes de chimie quantique

1) Méthodes ab initio

Les méthodes ab initio de chimie quantique sont des méthodes de chimie numérique basées sur la chimie quantique. La méthode ab initio la plus simple de calcul de structure électronique est le schéma Hartree-Fock (HF), dans laquelle la répulsion coulombienne électron-électron n'est pas spécifiquement prise en compte.

Approximation de Born-Oppenheimer : séparer les mouvements des noyaux de ceux des électrons.

$$\Psi(\text{noyaux, électrons}) = \Psi(\text{noyaux}) \Psi(\text{électrons})$$

$$E(\text{noyaux, électrons}) = E(\text{noyaux}) + E(\text{électrons})$$

Noyaux fixes et électrons se meuvent dans le champ des noyaux

$H = H_{\text{noy}} + H_{\text{el}}$, avec H_{noy} qui n'agit pas sur $\Psi(\text{électrons})$

$$\Rightarrow H_{\text{el}} \Psi_{\text{el}}(r, R) = E_{\text{el}}(R) \Psi_{\text{el}}(r, R)$$

r : coordonnées des électrons

R : coordonnées des noyaux

$E_{\text{el}}(R)$: énergie effective qui dépend des coordonnées des noyaux, R .

Méthode Hartree-Fock

Idee et Approximation de HF = chaque électron se déplace dans un champ moyen créé par les autres électrons.

Problème de polyélectronique = pas de corrélations entre électrons.

Méthodes HF = méthode variationnelle, On cherche la fonction d'onde optimale qui minimise l'énergie

$$\delta E = 0 = \delta \left\{ \frac{\int d^3r \psi^*(r) H \psi(r)}{\int d^3r \psi^*(r) \psi(r)} \right\}$$

méthodes variationnelles surestiment tjd : $\langle E_{\text{HF}} \rangle \geq E$

Pour trouver la fonction d'onde optimale, on utilise des fonctions d'essai de forme mathématique connue

- 1) On exprime $\Psi(r)$ comme une combinaison linéaire de N fonctions mono-électroniques. Représente l'amplitude de probabilité de présence dans une région de l'espace (orbitales électroniques).

$$\psi(1,2) = \frac{1}{\sqrt{2}} [\phi(1)\chi(2) - \phi(2)\chi(1)] = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \phi(1) & \chi(1) \\ \phi(2) & \chi(2) \end{vmatrix}$$

Pour deux électrons 1 et 2 :

Fonction antisymétrique $\Psi(1,2) = -\Psi(2,1)$

- électrons sont indiscernables
- électrons sont des fermions : satisfont au principe d'exclusion de Pauli : 2 fermions ne peuvent se trouver au même endroit dans le même état quantique, alors $\Psi(1,2) = -\Psi(2,1)$

généralisation pour N électrons :

$$\psi(1,2,\dots,N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi(1) & \chi(1) & \dots & \vartheta(1) \\ \phi(2) & \chi(2) & \dots & \vartheta(2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \phi(N) & \chi(N) & \dots & \vartheta(N) \end{vmatrix}$$

déterminant de Slater

- 2) Les fonctions mono-électroniques sont elles mêmes exprimées en une combinaison linéaire de m fonctions appelées « fonctions de bases ». fonctions de base simples, de type **Gaussienne**

$$\phi(r) = x^a y^b z^c \exp(-\alpha r^2) \quad \alpha : \text{extension radiale}$$

Orbitale 1s: $a+b+c=0$; 2p: $a+b+c=1$; 3d: $a+b+c=2$

(Voir exemple pour mieux comprendre)

Pour améliorer la représentation du système électronique issue de l'approximation HF, plusieurs méthodes *post-Hartree-Fock* ont été proposées.

- Møller-Plesset (MP)

Le but de ces méthodes est de prendre en compte la corrélation entre les électrons.

Théorie de la fonctionnelle densité –DFT

Basés sur le fait que l'énergie de l'état fondamental est définie en fonction de la densité électronique $\rho(r)$:

$$E[\rho(r)] = \int V_{\text{ext}}(r) \rho(r) dr + F[\rho(r)]$$

1^{er} terme décrit interactions des électrons avec un potentiel extérieur

2^{ème} terme : énergie cinétique des électrons et contributions des interactions inter-électroniques

Après avoir calculer l'énergie on l'a minimise avec la contrainte que le nombre d'électrons soit : $N = \int \rho(r) dr$

$$\left[\frac{\delta}{\delta \rho(r)} \left[E[\rho(r)] - \mu \int \rho(r) dr \right] = 0 \Rightarrow \left(\frac{\delta E[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \right)_{V_{\text{ext}}} = \mu \right]$$

μ est un multiplicateur de Lagrange, équivalent DFT de l'équation de Schrödinger

2) Méthodes Semi- Empiriques

Les méthodes semi-empiriques sont des techniques de résolution de l'équation de Schrödinger de systèmes à plusieurs électrons. Contrairement aux méthodes *ab initio*, les méthodes semi-empiriques utilisent des données ajustées sur des résultats expérimentaux afin de simplifier les calculs.

méthode semi-empirique :

- Une partie des calculs nécessaires au calculs *ab initio* (Hartree-Fock), est remplacée par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales.
- L'hamiltonien est paramétré par comparaison avec des composés référence.
- Considèrent uniquement de manière explicite l'électron de valence (Approximation du « frozen-core » : basée sur le fait que les électrons impliqués dans la liaison chimique sont ceux de valence.

QM/MM Methods for Biomolecular Systems

La combinaison des approches de la mécanique quantique /mécanique moléculaire (QM/MM) sont devenue des méthodes de choix pour la modélisation des réaction dans les système biomoléculaire.

Mécanique quantique (QM) :

- description des réactions chimiques et d'autre processus électronique comme le transfère de charge.
- limite : méthodes limitées pour des systèmes ne contenant juste une 100ène d'atomes.

Mécanique moléculaire (MM) :

utile pour l'analyse des biopolymères car capable de traiter jusqu'à plusieurs 100000 atomes et tenant compte de simulations durant un temps d'une 10ène de nanoseconde.

Pour des modèles biomoléculaire large l'approche logique est de combiner les deux techniques QM pour les régions chimiques actives et MM pour traiter les environnements.

Différents parties

- intro des caractéristiques méthodologiques de base de l'approche QM/MM (choix méthode QM et MM, traitement des interactions QM - MM et de la région frontière QM/MM)
- Optimisation géométrie, dynamique moléculaire (MD), techniques de simulation de l'énergie libre.
- Les différents types d'applications où l'approche de QM/MM ont été particulièrement utiles.
- Une vue générale des études de QM/MM

les méthodes QM/MM

- partitionnement : région interne QM, région externe MM



NB : L'énergie du système ne peut être égale à la somme des deux sous-systèmes, les précautions spéciales doivent être prises à la frontière particulièrement s'il se coupe par des liaisons covalentes.

- **Choix des méthodes QM et MM**

Le choix de la méthode de QM suit les mêmes critères que dans des études de QM pures. Essentiellement le code QM doit pouvoir exécuter le traitement du champ auto-cohérent (SCF) en présence du champ de charge de ponctuelle externe qui représente un modèle de charge de MM dans le cas de fixation (l'intergration/incorporation) électronique ou polarisée.

En pratique, beaucoup d'applications QM/MM biomoléculaire utilisent la théorie de la fonctionnelle densité (DFT) comme méthode de QM à cause de son Ratio computationnel effort/exactitude favorable.

Traditionnellement les méthodes QM semi-empirique ont été très populaire et restent très important pour la dynamique moléculaire QM/MM.

Les méthodes semi-empirique, DFT inspiré SCC-DFTB (voir article) , sont de plus en plus appliquées dans les études Biomoléculaire QM/MM.

Les meilleurs dans l'exactitude et l'effort sont les méthodes de corrélation électronique ab initio post-Hartree-Fock, basés la théorie de perturbation Møller-Plesset ou théorie couplé-cluster.

On note aussi la méthode empirique de liaisons de valence (EVB), cette approche emploie une description des liaisons de valence de la partie réactive du système. Les énergies de l'état d'interaction diabatique sont représentées par des potentiels empiriques simples qui incorporent les interactions de charges avec l'environnement.

Les énergies EVB sont calibrées pour reproduire les données expérimentale ou ab initio.

Le choix de la méthode MM : il y a un certain nombre de champs de force de biomolécule disponibles (CHARMM, AMBER, GROMOS, OPLS-AA).

L'expression de l'énergie MM : elle contient les termes de liaison (voir article pour exemple de termes de liaison) ; mais aussi des termes définissant les interactions Van Der Waals ; coulomb entre les charges ponctuelles, selon l'équation suivante :

$$E_{MM} = \sum_{\text{bonds}} k_d (d - d_0)^2 + \sum_{\text{angles}} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{dihedrals}} k_\phi [1 + \cos(n\phi + \delta)] + \sum_{\text{nonbonded pairs AB}} \left\{ \epsilon_{AB} \left[\left(\frac{\sigma_{AB}}{r_{AB}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{AB}}{r_{AB}} \right)^6 \right] + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_A q_B}{r_{AB}} \right\}$$

d, θ , ϕ , d_0 , θ_0 , n, δ , k_d , k_θ , k_ϕ , r, ϵ_{AB} , σ_{AB} , q_A , q_B , ϵ_0 (article pour légende)

L'expression d'énergie QM/MM

Schémas soustractifs et additifs QM/MM

schémas soustractifs QM/MM requièrent :

- Un calcul de MM sur le système entier (1)
- Un calcul de QM sur le sous-système intérieur (2)
- Un calcul de MM sur le sous-système intérieur (3)

L'énergie QM/MM du système entier est obtenue en faisant la somme 1 et 2 et en soustrayant 3
Equation (2) :

$$E_{QM/MM}^{sub}(\mathbf{S}) = E_{MM}(\mathbf{S}) + E_{QM}(\mathbf{I} + \mathbf{L}) - E_{MM}(\mathbf{I} + \mathbf{L})$$

où **L** correspond aux atomes de liaison, calcul exécuté dans le sous-système intérieur.

Atouts schémas soustractif : son avantage principale est la **simplicité**. Aucun terme explicite de QM-MM n'est nécessaire, les **procédures standard** de la QM et MM peuvent être utilisées sans aucune modification. La soustraction corrige pour des artefacts causés par les atomes de liaisons, tant que les termes de force de MM impliquant les atomes de liaisons reproduisent le potentiel QM raisonnablement bien.

Inconvénients : un schéma soustractif exige un ensemble complet de paramètres de MM pour le sous-système intérieur, qui peut être difficile ou encombrant d'obtenir. De plus, le couplage entre les sous-systèmes est manipulé entièrement au niveau de MM. C'est particulièrement problématique pour l'interaction électrostatique, qui sera alors typiquement représentée par l'interaction de Coulomb entre des charges atomiques fixes dans les régions de MM et QM.

Comme un exemple d'un schémas soustractif de QM/MM :

l'IMOMM (intégrale orbital moléculaire/la mécanique moléculaire) la méthode de Morokuma et des collaborateurs. Il a par la suite été étendu pour tenir compte de la combinaison de deux méthodes QM (IMOMO) et plus loin généralisé aux couches n (typiquement, n = 3), dont chacun peut être traité à QM arbitraire ou un niveau de MM (ONIOM).

Schémas QM/MM de type additif

Les améliorations récentes de l'approche d'ONIOM, permettent l'inclusion de charges de MM dans l'Hamiltonian QM et le prennent ainsi au-delà d'un schéma strictement soustractif. Une autre approche soustratif avec la fixation électrostatique a été présentée par Ryde.

On donne l'expression d'énergie de base pour un additif QM/MM du schéma dans l'Équation (3).

$$E_{QM/MM}^{add}(\mathbf{S}) = E_{MM}(\mathbf{O}) + E_{QM}(\mathbf{II} + \mathbf{IL}) + E_{QM-MM}(\mathbf{IL}, \mathbf{O})$$

par contraste avec l'Équation (2), le calcul de MM est maintenant exécuté sur le sous-système extérieur seulement. De plus, apparaît là un terme de couplage explicite, l'EQM-MM (II, O), qui prend les termes d'interaction entre les deux sous-systèmes. Le sous-système intérieur étonné, II + IL, est traité au niveau de QM comme dans le schéma soustractif. La majorité des schémas de QM/MM actuellement utilisés sont de type additif [Eq. (3)].

La forme exacte du couplage de QM-MM nommée l'EQM-MM définit en détail la méthode QM/MM. Conformément aux interactions considérées dans le champ de force [Eq. (1)], il inclut liaisons, van der Waals et des interactions électrostatiques entre des atomes de QM et MM [Eq. (4)]

$$E_{QM-MM}(\mathbf{IL}, \mathbf{O}) = E_{QM-MM}^b + E_{QM-MM}^{vdW} + E_{QM-MM}^{el}$$

Les Sections suivantes ont affaire plus en détail avec les contributions individuelles à l'EQM-MM.

Nous commençons par le terme électrostatique, qui est normalement le plus important et aussi le plus techniquement impliqué. Van der Waals l'interaction et les termes collés est discuté ensemble ensuite. Finalement, nous présentons les chemins divers qui ont été conçus pour traiter des liaisons covalentes à travers la frontière de QM - MM.

Les Interactions électrostatiques QM-MM

Le couplage électrostatique entre la densité de charge de QM et le modèle de charge utilisé dans la région de MM peut être manipulé aux niveaux différents de complexité, caractérisé essentiellement par la mesure de polarisation mutuelle et classifié en conséquence comme la **fixation (incorporation, intégration) mécanique** (pour modéliser A), la **fixation(incorporation, intégration) électrostatique** (modèle B) et la **fixation(incorporation ou intégration) polarisée** (modèles C et D).

Dans le cas de **fixation (incorporation, intégration) mécanique**, l'interaction électrostatique QM-MM est traitée sur le même appui que l'électrostatique de MM-MM. Le modèle de charge de la méthode de MM est simplement appliqué aussi à la région QM.

Il y a quelques inconvénients majeurs et limitations :

- 1) les charges dans la région extérieure n'interagissent pas avec la densité QM.
- 2) Quand la distribution de charge dans les changements de région QM, par exemple pendant une réaction, il semblerait chimiquement raisonnable de mettre à jour les charges. Cependant, ceci causerait des discontinuités dans la surface d'énergie potentielle.
- 3) la dérivation de charges ponctuelles de MM appropriées pour la région intérieure n'est pas insignifiante et peut exiger l'effort considérable.
- 4) Ces charges de MM ne reproduisent pas nécessairement la vraie distribution de charge dans la région intérieure fidèlement.

Les défauts majeurs de fixation mécanique peuvent être éliminés ou évités en exécutant le calcul QM en présence du modèle de charge de MM. [Eq. (5)].

$$\hat{H}_{QM-MM}^{el} = - \sum_i^N \sum_{J \in \mathbf{O}}^L \frac{q_J}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_J|} + \sum_{\alpha \in \mathbf{II} + \mathbf{IL}}^M \sum_{J \in \mathbf{O}}^L \frac{q_J Q_\alpha}{|\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{R}_J|}$$

(légende voir équation (5) article)

Dans le schéma de **fixation (incorporation, intégration) électrostatique** ou électronique, la structure électronique de la région intérieure peut s'adapter aux changements dans la distribution de charge

de l'environnement et est automatiquement polarisée par cela. L'interaction électrostatique QM-MM est traitée au niveau de QM, qui fournit une description plus avancée et plus précise qu'un schéma de fixation mécanique.

Naturellement, la fixation électrostatique augmente aussi les demandes informatiques, particulièrement pour le calcul des forces de Coulomb en conséquence de la densité QM agissant sur les nombreuses charges ponctuelles de MM. Un soin spécial est exigé à la frontière de QM-MM, où les charges de MM sont situées dans la proximité immédiate à la densité électronique QM et peuvent ainsi causer la surpolarisation. Ce problème est particulièrement prononcé quand la frontière est faite à travers une liaison covalente.

ceci est devenu la pratique commune et l'expérience montre que les résultats sont généralement raisonnables, au moins pour la combinaison d'une densité QM avec un des champs de force de biomoléculaire largement utilisés.

L'attrait évident de cette approche est que le MM des charges partielles atomiques sont aisément disponibles et que leur inclusion dans le QM Hamiltonian est efficace. La fixation électrostatique est le schéma de fixation le plus populaire dans aujourd'hui, pour des applications biomoléculaire.

Dans le schéma *de la fixation (intégration) polarisés* peuvent être nouveaux divisés dans des approches où le modèle de charge de polarisable dans la région de MM est polarisé par le champ électrique QM, mais n'agissent pas en arrière sur la densité QM (modèle C); et les formulations cohérentes qui incluent le modèle de MM polarisable dans le QM Hamiltonian et tiennent donc compte de la polarisation mutuel (modèle D).

Il y a des modèles divers pour traiter la polarisation dans des simulations classiques, mais il n'y a pas encore été établi de champs de force biomoléculaire polarisable. Le développement de champs de force de protéine polarisable est en cours.

Les interactions liées et non-liées

Leur traitement est considérablement plus simple comme ils sont traités purement au niveau de MM, sans tenir compte de la classe (soustractif ou additif) du schéma de QM/MM.

L'interaction de Van der Waals est typiquement décrite par un potentiel de Lennard-Jones [Eq. (1)] pour que les paramètres appropriés soient nécessaires pour les atomes QM dans la région intérieure. Même si les paramètres Lennard-Jones appropriés existent pour une configuration donnée, les atomes QM peuvent changer leur caractère, par exemple, pendant une réaction.

Tandis que chaque atome de la région QM est impliqué dans les interactions de Van der Waals avec tous les atomes de la région de MM, seulement ceux le plus proches à la frontière contribuent significativement. Les préoccupations d'erreurs possibles en raison des paramètres non - l'optimum Lennard-Jones, peuvent être minimisées en déplaçant la frontière de QM-MM plus loin des atomes QM incriminés.

Friesner et des collaborateurs ont ré-optimisé des paramètres QM Lennard-Jones contre des données QM pour les liaisons d'hydrogène de petits modèles d'acide aminé.

La répulsion accrue résultante compense l'attraction électrostatique du QM-MM qui résulte de la surpolarisation à la frontière.

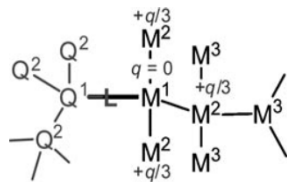
En ce qui concerne l'interaction Van der Waals du couplage QM-MM, des schémas soustractifs et additifs sont identiques. Dans un schéma additif, seulement un atome de l'intérieur et un atome du sous-système extérieur sont considérés dans E^{vdW}_{QM-MM} .

Cette approche rapporte exactement le même terme de Van der Waals qu'un schéma soustractif, où le terme de Van der Waals de QM-QM de paires est soustrait.

Liaisons covalentes se trouvant à la frontière QM-MM

Vue d'ensemble du schéma de la Frontière

Cette section est concernée par les approches diverses qui ont été conçues pour traiter des liaisons covalentes coupées de la frontière de QM-MM.



(voir figure 2)

La solution la plus simple du problème pour réduire les liaisons covalentes est bien sûr de le contourner en tout en définissant les sous-systèmes tel que la frontière ne passe pas par une liaison covalente.

Alors trois questions doivent être traitées :

- 1) le lien pendant de l'atome Q1 QM doit être couvert; puisqu'il serait entièrement peu réaliste de simplement tronquer la région QM.
- 2) Pour la fixation électrostatique ou polarisée, la surpolarisation de la densité QM par les charges de MM près de la coupe doit être empêchée, particulièrement en utilisant des atomes de lien.
- 3) les termes de liaisons MM impliquant des atomes des deux sous-systèmes doivent être choisis tel que le compte double d'interactions est évité. En général la cible doit réaliser une description bien équilibrée des interactions de QM-MM à la frontière entre les deux sous-systèmes.

*Les schémas d'atome de liaison présentent un centre atomique supplémentaire L (d'habitude un atome hydrogène) qui ne fait pas partie du système réel.

* Dans les schémas d'atome de frontière, l'atome de MM M1 est remplacé par un atome spécial de frontière qui apparaît tant dans le QM que dans le calcul de MM.

* les schémas d'orbital-Localisé placent des hybrides orbitaux de la frontière et gardent certains d'entre eux gelés.

Link atoms

La méthode d'atome de liaison, adoptée déjà dans premier QM/MM étudié, est conceptuellement simple : la valence libre de Q1 créé par la division de QM-MM est couverte par un atome supplémentaire qui est lié de manière covalente à Q1 (voir la Figure 2). Cet atome de liaison L; est dans la plupart des cas un atome hydrogène, mais chacun de l'atome monovalent ou le groupe pourrait être utilisé. Des calculs QM sont alors exécuté sur un système électroniquement saturé consistant du sous-système(S) intérieur et l'atome de liaison, I + L. La liaison Q1-M1 est décrite au niveau de MM.

Les atomes de liaisons sont largement utilisés, malgré les problèmes rencontrés.

(Plus de détails article)

Des approches différentes ont été avancées pour réduire la surpolarisation dans des schémas d'atome de liaison :

- 1) Effacement d'intégral à un électron associé aux atomes de lien.
- 2) Effacement de charges ponctuelles MM dans la région de liaison du Hamiltonian.
- 3) le Changement/Redistribution de charge ponctuel dans la région de liaison (la Figure 2).

En préservant la charge et souvent aussi le dipôle dans la région de frontière, en enlevant toujours la charge partielle surpolarisante de M1. Largement utilisé est le schéma de changement de charge présenté par Sherwood et des collaborateurs.

- 4) "Enduisant" les charges près de la région QM en les remplaçant par (par exemple, gaussien) des distributions de charge.

Atomes de la frontière

Les schémas d'atome de frontière remplacent l'atome de frontière de MM M1 par un atome spécial de frontière de caractère semblable au Janus qui participe comme un atome de MM ordinaire au calcul

de MM, mais porte aussi des caractéristiques de QM pour saturer la valence libre de Q1. Ils évitent les complications associées à l'introduction d'atomes supplémentaires et visent à imiter les propriétés électroniques du fragment de MM au lien. La majeure partie des schémas d'atome de frontière proposés est basée sur un type de pseudopotentiel monovalent (ou le potentiel efficace) qui est situé à la position de M1 et paramétré pour reproduire certaines propriétés désirées.

Des schémas différents proposés, nous mentionnons en ceci les atomes de connexion ajustés pour des méthodes QM semi-empiriques; l'approche pseudoobligatoire pour les méthodes ab initio et DFT; et l'utilisation de pseudopotentiels adaptés avec plan-waves dans les méthodes QM.

Frozen Localized Orbitals

L'approche d'utilisant un orbital hybride gelé pour saturer la liaison à la frontière de QM-MM date de Warshel et Levitt. De Différents schémas ont été élaborés, évalué suivant l'idée de placer un ensemble d'orbitals localisé convenablement orienté sur un des atomes de frontière et garder certains de ces orbitals gelés tel qu'ils ne participent pas aux itérations SCF.

La méthode LSCF : développée par Rivail et des collaborateurs, qui commence par un calcul QM sur un système modèle qui contient la liaison de frontière à être décrit. En appliquant un schéma de localisation, une liaison orbitale strictement localisée (SLBO) est construite, qui a pour contributions des atomes de frontière seulement et est assumé pour être transmissible. Dans le calcul QM/MM, il est exclu l'optimisation SCF et pas de mélange avec d'autres orbitals. Il est orienté le long du vecteur Q1-M1 et peut être décrit comme une sorte de paire solitaire gelée sur Q1 indiquant vers M1 (la Figure 3 a). Les modifications récentes de la méthode LSCF incluent l'utilisation d'orbitals moléculaire extrêmement localisé (ELMOs).

Gelé Orbitals : Friesner et des collaborateurs ont présenté une variante de la procédure LSCF qui diffère dans quelques détails techniques du original. En outre, contrairement à la plupart des autres schémas de QM/MM, les interactions de QM-MM à la frontière sont lourdement paramétrées.

Hybride Généralisé Orbitals (GHO) : la méthode GHO par Gao et des collaborateurs est liée au LSCF et orbitaux –gelés, des approches dans lesquelles il construit orbitals l'hybride localisé et gèle certains d'entre eux. Cependant, il place(situe) l'ensemble d' orbitals hybride localisé sur M1 plutôt que Q1 (la Figure 3 b). M1 devient ainsi un atome de frontière, troublant la classification de méthodes de frontière dans l'atome de frontière et des schémas orbitaux- gelés. L'indication orbital vers Q1 est active et participe aux itérations SCF, tandis que les hybrides "auxiliaires" restants sont gardés gelés et ne permettent pas le mélange avec l'autre orbital. La méthode GHO a été récemment prolongée(étendue) de Jung et d'autres.

Potentiels de Fragment Efficaces(Efficaces) (EFP) : Nous mentionnons aussi l'approche d'EFP à ce point, bien qu'il diffère conceptuellement de l'autre des méthodes d'orbitales gelé . Des calculs séparés sur des systèmes modèles sont utilisés pour tirer un ensemble d'un termes électroniques (l'EFP) qui représente les interactions électrostatiques, inductives et répulsives d'un fragment. L'EFP est alors incorporé dans le Hamiltonian d'un calcul QM, où il décrit les effets de l'environnement sur la partie QM. À l'origine conçu pour modéliser l'environnement dissolvant dans des calculs QM, la portée(le périmètre) de la méthode EFP a été par la suite étendue aux systèmes biomoléculaire, utilisant une procédure de type de LSCF-pour traiter des liaisons covalentes à travers la frontière.

Optimization and Simulation Techniques for QM/MM

Stationary Points and Reaction Paths (ici choisir une méthode et mixer avec le ppt)

Parmi les algorithmes les plus efficaces pour placer(localiser) des points stationnaires sur le PES sont des méthodes de quasi-Newton utilisant une certaine forme de coordonnées internes. Ces méthodes exigent des informations sur la courbure de la surface, en somme, de deuxième dérivées,

généralement mentionnées comme le Hesse matrix ou Hessean. Le Hessean peut être approximatif et peut être mis à jour tandis que l'algorithme qui explore le PES, par exemple, selon le Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS) la formule pour des minimum.(voir article pour plus de détails). Cependant, le temps de calcul est très élevé et quasi-newton devient peu pratique pour de grands systèmes.

Nous avons alors un algorithme populaire, limitant la mémoire :BFGS (L-BFGS), qui stocke seulement la diagonale du Hessean et utilise des informations seulement d'un nombre limité d'étapes précédents.

Un certain nombre de méthodes ont été proposées qui réduisent la graduation associée à $O(N^2)$ ou même $O(N)$ par divers algorithmes d'améliorations. Il utilise l'hybride des coordonnées délocalisées (HDLCS) qui complète les coordonnées internes délocalisées avec un certain montant d'informations Cartésiennes, qui il est nécessaire de décrire la position relative des fragments.

Pour l'optimisation d'états de transition, l'idée de microitérations a été combinée avec HDLCS. un fragment principal est défini qui contient les atomes immédiatement impliqués dans la réaction. Pour ces degrés de liberté principaux, le Hessean est calculé et une seconde traditionnelle - l'algorithme d'ordre(de commande) prend une étape d'optimisation vers le point de selle. Avec le cœur gardé gelé, les fragments d'environnement sont alors entièrement détendus utilisant l'algorithme L-BFGS dans HDLCS; le pas suivant est pris dans le cœur; et la procédure est répétée à la convergence. Ce schéma cherche ainsi un point de selle de premier ordre contrôlé par le cœur (bas-dimensionnel) Hessean, en minimisant l'énergie en ce qui concerne les degrés de liberté de l'environnement. L'environnement adiabatically suit le cœur.

Nous nous tournons maintenant vers des techniques d'optimisation QM/MM-SPECIFIC. Leur idée principale est d'exploiter, dans l'optimisation, la division du système dans QM et des régions de MM dans l'esprit du schéma microitératif. le cœur contient (au moins) les atomes QM, tandis que les atomes de MM (restants) forment l'environnement. L'optimisation principale est mentionnée comme "macro - des itérations", l'optimisation de l'environnement comme "micro - des itérations". Des coordonnées différentes et des algorithmes peuvent être appliqués dans les deux régions; par exemple, la plaine Cartésienne avec un gradient conjugué ou un algorithme de Newton tronqué pour les degrés de liberté d'environnement (qui évite d'exiger de coordonnées ou des manipulations Hessean) et un efficace quasi - l'algorithme de Newton dans des coordonnées internes pour les degrés de liberté principaux.

La convergence mutuelle des optimisations peut être réalisée d'essentiellement deux façons : 1) l'approche adiabatique, dans laquelle l'environnement est entièrement détendu dans chacun macro - le pas(l'étape). 2) le schéma s'alternant, dans lequel le cœur et les optimisations d'environnement sont alternativement répétées à la convergence, avec les atomes principaux étant gardés fixes pendant les microitérations et vice versa. Des options différentes dans le schéma microitératif, concernant la fréquence d'environnement des minimisations, la taille du cœur et approximativement - imations à l'interaction de QM-MM électrostatique, ont été évaluées pour une réaction enzymatique.

les optimisations Séparant le cœur (QM) et l'environnement (de MM) sont directes pour la l'intégration mécanique et ont été utilisées au début avec le schéma d'IMOMM. le cas d'intégration électrostatique est plus difficile : l'interaction de QM-MM électrostatique est évaluée au niveau de QM et un calcul QM est ainsi en principe exigé en chaque MM micro - l'itération pour laisser la densité s'adapter à la nouvelle configuration de MM et obtenir les forces sur les atomes de MM résultant de la densité QM. Pour reconstituer(rétablir) le découplage de QM et des calculs de MM, la densité QM peut être représentée pendant les microitérations de MM par un modèle de charge de ponctuelle. Des schéma basés sur des charges atomiques adaptées au potentiel électrostatique,les suppositions de base étant que la distribution de charge de QM est décrite. L'utilisation d'un schéma de niveau inférieur QM , plutôt qu'un modèle de charge de ponctuelle, pour calculer le QM-MM l'interaction

électrostatique pendant le MM optimisation a aussi été suggérée. Cette approche mène au comportement de convergence plus lisse, parce que la densité QM peut s'adapter aux changements dans l'environnement de MM et est toujours par informatique pratique.

Molecular Dynamics and Simulation Techniques

L'énergie QM/MM et les forces peuvent en principe être utilisés dans n'importe quelle dynamique moléculaire (MD) ou Monte Carlo (MC) le plan(l'arrangement). Dans la plupart des cas, l'objectif de telles simulations est l'échantillonnage d'espace de configuration pour calculer statistique - thermodynamical des moyennes d'ensemble. Des exemples typiques incluent des différences d'énergie libre, comme la réaction, l'activation, ou solvation des énergies libres. Comme la quantité d'échantillonnage nécessaire pour obtenir les moyennes qui converge est considérable, les demandes informatiques de ces simulations sont extrêmement hautes. Des traitements approximatifs ont donc été développés pour réduire l'effort informatique, de nouveau en profitant de la division de QM-MM; particulièrement en essayant d'éviter l'échantillonnage direct exigeant de la contribution QM. En ceci nous mettons en évidence certaines des techniques de simulation.

QM/MM Molecular-Dynamics and Monte Carlo Simulations

Historiquement, des simulations QM/MM complètes (c'est-à-dire, avec librement le déplacement QM des atomes) ont été d'abord employées dans des études explicites-dissolvantes pour calculer solvation des énergies libres ou la réaction des énergies libres dans la solution. Ils ont utilisé en dynamique moléculaire que des méthodes de Monte Carlo pour échantillonner, avec des traitements d'énergie libre comme la perturbation d'énergie libre, l'échantillonnage parapluie(umbrella) et l'intégration thermodynamique. Dans la plupart des cas, des méthodes QM semi-empiriques ont été appliquées, mais il y a aussi des exemples pour QM/MM MD avec un premier des principes méthode QM, comme la densité la théorie fonctionnelle (DFT) ou Hartree-Fock (HF). Des simulations de niveau semi - empirique sont maintenant par habitude pratique, mais les premiers principes MD QM/MM restent exigeant en temps de calcul informatique.

Dans les études de MD mentionnées ci-dessus, l'énergie QM et les forces viennent d'un calcul SCF convergé dans chaque pas (MD Né-Oppenheimer). Une alternative est CarParrinello MD (CP-MD), dans lequel les fonctions de waves sont traitées comme des variables dynamiques factices dans un schéma Lagrangean et suivent le mouvement des noyaux "instantanément". des approches QM/MM basées sur CP-MD ont été développées par plusieurs groupes. Notamment les groupes de R. Thlisberger et Carloni et leurs collaborateurs ont été actifs dans ce domaine de simulations biomoléculaire.

QM/MM Free-Energy Perturbation

Un schéma QM/MM de perturbation d'énergie libre(FEP) pour calculer des différences d'énergie libre le long d'un chemin de réaction prédéfini a été présenté par Yang et des collaborateurs. la Tige et Ryde ont présenté une formulation plus générale, nommé QTCP (le cycle thermodynamique quantique-mécanique perturbation) et Valiev et d'autres ont proposés un à trois niveaux (couplé - cluster/DFT/MM) FEP le traitement. L'idée de base est d'échantillonner seulement les degrés de liberté de MM tandis que les atomes QM sont gardés fixes, ainsi réduisant significativement l'effort informatique comparé à l'échantillonnage de QM/MM complet. QM/MM FEP (parfois a aussi mentionné comme QM/MM-FE) est lié aux techniques précédentes qui évite aussi d'échantillonner des degrés de liberté QM. Cependant, dans cette énergie libre d'approches QM (QM-FE), le chemin de réaction est déterminé dans La phase gazeuse et le QM et les potentiels de MM ne sont pas accrochés. Cette approche revient à supposer que l'influence de l'environnement sur le chemin de réaction aussi bien que les effets de polarisation est négligeable; les deux approximations sont absentes dans QM/MMFEP.

Des schémas QM/MM FEP utilisent EN PARTICULIER le modèle de charge de la densité QM, dans l'analogie à certains des schémas d'optimisation QM/MM (voir Section 3.2). Ceci évite l'évaluation exigeante des interactions de QM-MM électrostatiques au niveau de QM, mais se rapproche de la densité continue par charge ponctuelle et implique une densité gelée qui ne peut pas s'adapter à l'environnement de MM changeant, cette approche porte des fruits en fraction de temps d'où fortement justifié pour traiter des réactions enzymatiques. QTCP dans sa formulation la plus générale calcule aussi les différences d'énergie libre associées au changement d'une densité QM à un modèle de charge ponctuelles par des pas de FEP supplémentaires.

Warshel et des collaborateurs développent un schéma dans lequel l'échantillonnage est exécuté sur une référence de lien de valence empirique (EVB) de potentiel adapté aux données ab initio. Une approximation de réponse linéaire est alors appliquée pour évaluer l'énergie libre de transfert de l'EVB ab initio à la surface. On a aussi proposé des formulations différentes pour résoudre les problèmes qui surgissent en exécutant des simulations FEP "alchimiques" avec un potentiel QM/MM.

Other Free-Energy Techniques

Jarzynski a découvert une égalité remarquable qui connecte la différence d'énergie libre d'équilibre pour le travail irréversible dépensé pour commuter entre deux états utilisant une contrainte ou un potentiel de direction. Les applications de méthodes d'énergie libre basées sur l'égalité de Jarzynski dans le contexte des simulations enzymatique de QM (DFT) / MM ont été rapportées.

Le chemin de transition échantillonnant (TPS) utilise Monte Carlo. Il n'implique pas la connaissance du chemin de réaction ou l'état de transition. Tout ce qui est exigé est low-dimensionnal orders parameters qui peut sans équivoque séparer le réactif du produit configuré. TPS a été appliqué à une réaction enzymatique, avec des trajectoires étant produites par QM/MM semi-empirique MD.

L'approche de metadynamics est capable d'explorer la surface d'énergie libre sans informations antérieures sur l'emplacement d'états de transition ou des minimums; il est relaté aux techniques précédentes. Il décrit la dynamique dans l'espace d'un ensemble des coordonnées collectives qui caractérisent le processus d'intérêt. Le metadynamics est accroché à la dynamique réelle du système par un potentiel de biais dépendant d'histoire, qui chasse le système des régions de la surface d'énergie libre qu'il a déjà visitée par "le remplissant d'eux". Cette technique a aussi été appliquée aux réactions d'enzyme.

Lu et Yang ont étendu le concept du chemin de réaction Hamiltonian aux grands systèmes QM/MM. En utilisant les énergies vibrationnelles des fréquences et la réponse électronique appropriée - les liens de la région QM le long d'un chemin de réaction QM/MM, ils construisent une réaction harmonique de chemin potentiel. Il fournit une expression analytique pour l'énergie potentielle QM/MM le long du chemin, représentant la dynamique couplée de PARTIES de MM et QM. Ce potentiel peut par la suite être utilisé pour l'échantillonnage, par exemple, exécuter l'intégration thermodynamique avec MD contraint.

Survey of QM/MM Applications

QM/MM Implementations

Les applications QM/MM exigent des programmes efficaces avec la fonctionnalité étendue. Il y a essentiellement trois stratégies qui ont été suivies dans le développement de codes de QM/MM :

- 1) Ajoutant QM capacités à un paquet de MM;
- 2) fonctionnalité de MM ajoutante à un paquet QM; ou

3) le programme couplage existant QM et le MM dans une façon modulaire à un moteur QM/MM central.

Les approches (1) et (2) profitent des forces inhérentes du programme de base respectif. Les paquets de MM sont conçus pour traiter des grands systèmes complexes et offrir la simulation correspondante et les outils d'analyse, tandis que les programmes de QM fournissent traditionnellement algorithmes efficaces pour localiser des points stationnaires sur des surfaces d'énergie potentielle. L'approche modulaire (3) offre plus de flexibilité.

QM/MM Application Areas

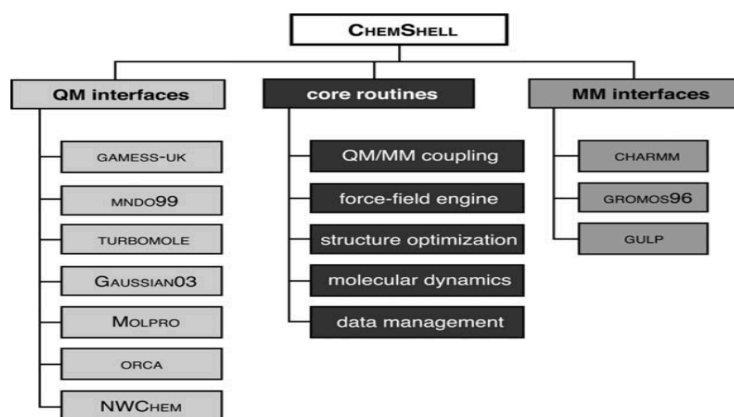


Figure 4. Overview of the modular QM/MM package ChemShell.

Une application particulière de la méthode QM/MM est sa combinaison avec des données structurales expérimentales. Le QM/MM raffinement de structure a été ouvert par Ryde et des collaborateurs. Ils ont présenté une approche qui intègre des calculs QM dans le raffinement des données structurales expérimentales de macromolécules biologiques, dans des protéines particulières. L'idée de base est d'utiliser un QM/MM, plutôt qu'un MM pur, le modèle qui est raffiné contre les données expérimentales. Cette approche soulage en grande partie le problème de la qualité de structures expérimentales est moins fiable dans et autour du site actif, puisque les modèles de MM généralement appliqués sont soigneusement accordés pour décrire la protéine, mais moins pour des substrats et cofacteurs.

QM/MM Calculations of Spectroscopic and Excited-States Properties

* *Énergies d'excitation électroniques verticales* : l'approche générale est d'exécuter une optimisation QM/MM, par exemple, au niveau de DFT/MM, ou extraire des instantanés d'une MD QM/MM la simulation dirigée, par exemple, au niveau de QM/MM semi-empirique.

* *Résonance magnétique spectroscopie propriétés* : Dans une stratégie semblable quant aux spectres optiques, les spécifications de résonance magnétique - troscopie des paramètres peuvent être obtenues.

* *Mössbauer spectroscopic parameters*

* *Excited-state reactivity*

QM/MM Studies of Enzymatic Reactions

Cette partie nous montre quelque exemple de l'utilisation des modèles QM/MM.

Summary and Outlook

Les méthodes QM/MM méthodes sont à ce jour établi comme des techniques informatique d'art pour traiter réactif et autre "électronique" des processus dans des systèmes biomoléculaire.

cet Revue s'est concentré sur des systèmes biomoléculaire, il est clair que les méthodes QM/MM sont approprié pour traiter beaucoup d'autres systèmes complexes dans toutes les branches de chimie. Ils peuvent être appliqués quand il est nécessaire de modéliser un événement électronique localisé dans un site actif (typiquement de l'ordre de 100 atomes) qui est influencé par un plus grand environnement interagissant. Il y a un besoin évident d'améliorer les outils QM/MM disponibles plus loin, particulièrement en insistant sur l'exactitude plus haute et le meilleur échantillonnage, mais les méthodes QM/MM existantes sont déjà assez bonnes pour tenir compte de la modélisation réaliste de problèmes chimiques réalistes.