

Traitement des systèmes d'intérêts biologiques par la méthode Local Self-Consistent Field (LSCF)

Pierre-François Loos, Elise Dumont, Adèle Laurent et Xavier Assfeld

Equipe de Chimie et Biochimie Théoriques,
UMR 7565 CNRS-UHP, Institut Jean Barriol (FR CNRS 2843),
Faculté des Sciences et Techniques, Nancy-Université, B.P. 239,
France

1^{er} Juillet 2008

Calcul LSCF/MM¹

■ Partie quantique

- Optimisation sous contrainte de la fonction d'onde :

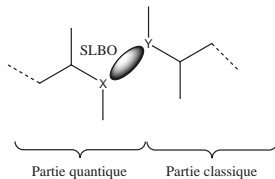
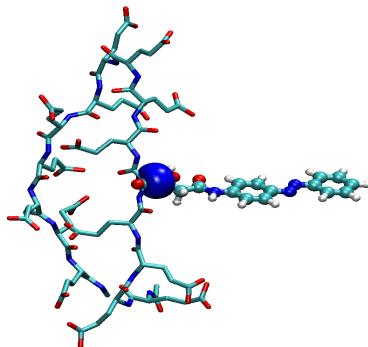
$$F \cdot C = \underbrace{S \cdot C \cdot E}_{\text{variationnelle}} + \underbrace{S \cdot L \cdot \lambda}_{\text{gelée}}$$

■ Frontière QM/MM

Strictly Localized Bond Orbital (SLBO) \iff

$$|I_I\rangle = \sum_{\mu \in \{X, Y\}} I_{\mu I} |\mu\rangle$$

\implies Critères de localisation
(principe de transférabilité)



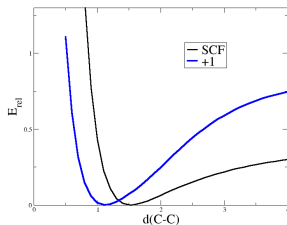
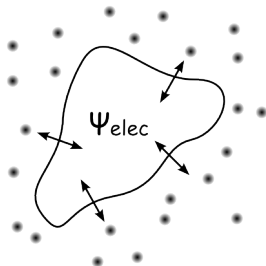
¹Assfeld et al. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 263, 100.

Calcul LSCF/MM

- Interface QM \rightleftharpoons MM
 - Electrostatic Embedding :
polarisation de la fonction d'onde

$$\sum_{A \in \text{MM}} \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu}^T \left\langle \mu \left| \frac{q_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|} \right| \nu \right\rangle$$

- **Atome Y** :
 - **quanto** : base AOs et $Z_Y = +1$
 - **classique** : paramètres



²Ferré et al. *J. Comput. Chem.*, **2002**, 23, 610.

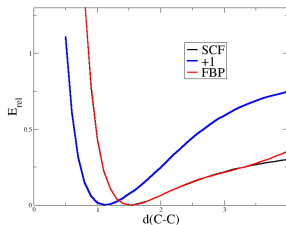
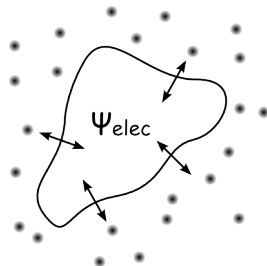
Calcul LSCF/MM

- Interface QM \rightleftharpoons MM
 - Electrostatic Embedding :
polarisation de la fonction d'onde

$$\sum_{A \in \text{MM}} \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu}^T \left\langle \mu \left| \frac{q_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|} \right| \nu \right\rangle$$

- **Atome Y** :
 - **quanto** : base AOs et $Z_Y = +1$
 - **classique** : paramètres
- Potentiel de liaison frontière² :

$$E_{XY} = \underbrace{(A + Br + Cr^2)}_{\text{recouvrement}} e^{Dr} + \underbrace{\frac{E}{r}}_{\text{répulsion}}$$



²Ferré et al. *J. Comput. Chem.*, **2002**, 23, 610.

Pourquoi et comment s'affranchir du potentiel frontière ?

■ Pourquoi ?

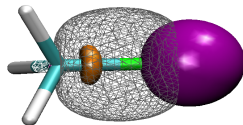
- 5 paramètres à déterminer
- dépendance au type de liaison : nature et hybridation

■ Comment ?

- prise en compte des e- de cœur³
- de manière auto-cohérente⁴
- augmentation de la charge nucléaire (+3)

■ Avantages

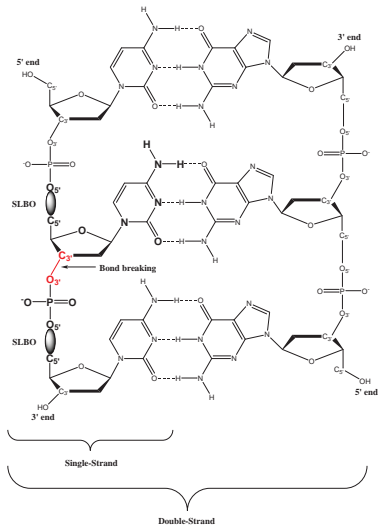
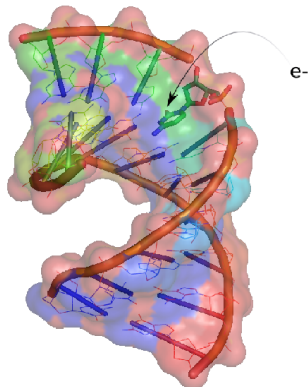
- définition de la frontière sans paramètres supplémentaires
- coupures selon liaisons polarisées (C-N et C-O)



³Fornili et al. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, 427, 236.

⁴Loos et al. *Comput. Lett.* **2007**, 4, 473.

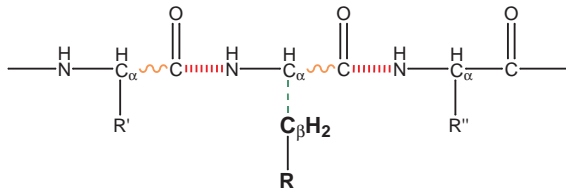
Addition d'e⁻ sur l'ADN⁵ : communication d'Élise Dumont



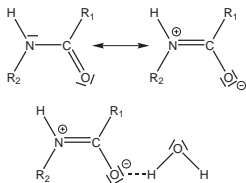
⁵Simons, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 772.

Une alternative intéressante aux partitions communes

- 1 Partition naturelle pour les polypeptides et protéines
- 2 Description symétrique de l'acide aminé
- 3 Utilisable quelque soit le champ de force (traitement des charges classiques)
- 4 Cas très délicat en Link-Atom⁶.



Différentes localisations



Formes mésomères

⁶Ferré et al. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2003**, 632, 71.

Traitement de la liaison peptidique⁷

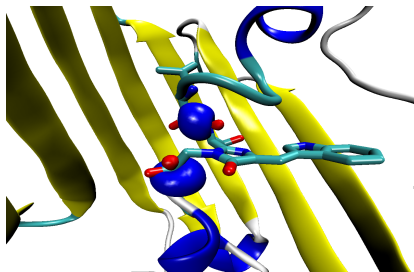
- prise en compte de 2 e⁻ de valence pour l'atome d'azote
- permet de représenter le doublet de l'azote \Rightarrow augmentation de la charge nucléaire (+5) de l'atome d'azote frontière



⁷Loos et al. *AIP Conf. Proc.* **2007**, 963, 308.

Protéines fluorescentes⁸ : poster d'Adèle Laurent

- Etude des spectres UV-vis des différents mutants (GFP, ECFP, ...)



⁸Zimmer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 759.

Gradients de l'énergie

$$\begin{aligned}
 E^x &= \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu}^T H_{\mu\nu}^{(x)} + \frac{1}{2} \sum_{\mu\nu\lambda\sigma} P_{\mu\nu}^T P_{\lambda\sigma}^T G_{\mu\nu\lambda\sigma}^{(x)} \\
 &- \sum_{\mu\nu} W_{\mu\nu} S_{\mu\nu}^{(x)} + \sum_{\mu\nu} (P_{\mu\nu}^G)^x F_{\mu\nu} \\
 &- \sum_{\mu\nu} \sum_P^{\text{all}} \left[l_{\mu P}^x (\mathbf{S} \cdot \mathbf{P}^Q \cdot \mathbf{F})_{\mu\nu} l_{\nu P} + l_{\mu P} (\mathbf{F} \cdot \mathbf{P}^Q \cdot \mathbf{S})_{\mu\nu} l_{\nu P}^x \right]
 \end{aligned}$$

Equations CPHF¹⁸■ Matrice de réponse \mathbf{U}^x

$$\mathbf{U}^x = \underbrace{(\mathbf{U}^Q)^x}_{\text{quantique}} + \underbrace{(\mathbf{U}^G)^x}_{\text{gelée}}$$

$$\mathbf{A}' \cdot (\mathbf{U}^Q)^x = \mathbf{B}^x$$

$$(\mathbf{U}^G)^x = (\mathbf{D})^{-1} \cdot \mathbf{L}^x$$

¹⁸Pople et al. *Int. J. Quantum Chem.*, **1979**, 13, 225.

¹⁹Ose et al. *Nature*, **2003**, 422, 185.

²⁰Guimaraes et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 3577.

Equations CPHF¹⁸

- Matrice de réponse \mathbf{U}^x

$$\mathbf{U}^x = \underbrace{(\mathbf{U}^Q)^x}_{\text{quantique}} + \underbrace{(\mathbf{U}^G)^x}_{\text{gelée}}$$

$$\mathbf{A}' \cdot (\mathbf{U}^Q)^x = \mathbf{B}^x$$

$$(\mathbf{U}^G)^x = (\mathbf{D})^{-1} \cdot \mathbf{L}^x$$

- HF et DFT : fréquences de vibration, ET, ...

¹⁸Pople et al. *Int. J. Quantum Chem.*, **1979**, *13*, 225.

¹⁹Ose et al. *Nature*, **2003**, *422*, 185.

²⁰Guimaraes et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 3577. □ ▶

Equations CPHF¹⁸

- Matrice de réponse \mathbf{U}^x

$$\mathbf{U}^x = \underbrace{(\mathbf{U}^Q)^x}_{\text{quantique}} + \underbrace{(\mathbf{U}^G)^x}_{\text{gelée}}$$

$$\mathbf{A}' \cdot (\mathbf{U}^Q)^x = \mathbf{B}^x$$

$$(\mathbf{U}^G)^x = (\mathbf{D})^{-1} \cdot \mathbf{L}^x$$

- HF et DFT : fréquences de vibration, ET, ...

- Application à la réactivité chimique dans les macromolécules



Macrophomate synthase
(1IZC)^{19,20} : Diels-Alderase ?

¹⁸Pople et al. *Int. J. Quantum Chem.*, **1979**, 13, 225.

¹⁹Ose et al. *Nature*, **2003**, 422, 185.

²⁰Guimaraes et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 3577.

Equations CPHF¹⁸

- Matrice de réponse \mathbf{U}^x

$$\mathbf{U}^x = \underbrace{(\mathbf{U}^Q)^x}_{\text{quantique}} + \underbrace{(\mathbf{U}^G)^x}_{\text{gelée}}$$

$$\mathbf{A}' \cdot (\mathbf{U}^Q)^x = \mathbf{B}^x$$

$$(\mathbf{U}^G)^x = (\mathbf{D})^{-1} \cdot \mathbf{L}^x$$

- **HF et DFT** : fréquences de vibration, ET, ...
- **post-HF** : gradients de l'énergie

- Application à la réactivité chimique dans les macromolécules



Macrophomate synthase
(1ZC)^{19,20} : Diels-Alderase ?

¹⁸Pople et al. *Int. J. Quantum Chem.*, **1979**, 13, 225.

¹⁹Ose et al. *Nature*, **2003**, 422, 185.

²⁰Guimaraes et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 3577.

Structure de la matrice \mathbf{E}

$$\begin{array}{c}
 \vdots \\
 \langle i | \\
 \langle j | \\
 \vdots \\
 \langle a | \\
 \langle b | \\
 \vdots \\
 \langle l_P | \\
 \langle l_Q | \\
 \vdots
 \end{array}
 \left(
 \begin{array}{cccccccc}
 \dots & |i\rangle & |j\rangle & \dots & |a\rangle & |b\rangle & \dots & |l_P\rangle & |l_Q\rangle & \dots \\
 \ddots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots & \\
 \dots & \varepsilon_i & 0 & \dots & 0 & 0 & \dots & \varepsilon_{iP} & \varepsilon_{iQ} & \dots \\
 \dots & 0 & \varepsilon_j & \dots & 0 & 0 & \dots & \varepsilon_{jP} & \varepsilon_{jQ} & \dots \\
 \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots & \\
 \dots & 0 & 0 & \dots & \varepsilon_a & 0 & \dots & \varepsilon_{aP} & \varepsilon_{aQ} & \dots \\
 \dots & 0 & 0 & \dots & 0 & \varepsilon_b & \dots & \varepsilon_{bP} & \varepsilon_{bQ} & \dots \\
 \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \\
 \dots & \varepsilon_{Pi} & \varepsilon_{Pj} & \dots & \varepsilon_{Pa} & \varepsilon_{Pb} & \dots & \varepsilon_{PP} & \varepsilon_{PQ} & \dots \\
 \dots & \varepsilon_{Qi} & \varepsilon_{Qj} & \dots & \varepsilon_{Qa} & \varepsilon_{Qb} & \dots & \varepsilon_{QP} & \varepsilon_{QQ} & \dots \\
 \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots & \ddots
 \end{array}
 \right)$$

$$\begin{array}{cccccccc}
 & \dots & |i\rangle & |j\rangle & \dots & |a\rangle & |b\rangle & \dots & \dots & |I_P\rangle & |I_Q\rangle & \dots \\
 \vdots & & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots & & & \vdots & \vdots & \\
 \langle i| & \dots & U_{ii}^x & U_{ij}^x & \dots & U_{ia}^x & U_{ib}^x & \dots & \dots & U_{iP}^x & U_{iQ}^x & \dots \\
 \langle j| & \dots & U_{ji}^x & U_{jj}^x & \dots & U_{ja}^x & U_{jb}^x & \dots & \dots & U_{jP}^x & U_{jQ}^x & \dots \\
 \vdots & & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & & & \vdots & \vdots & \\
 \langle a| & \dots & U_{ai}^x & U_{aj}^x & \dots & U_{aa}^x & U_{ab}^x & \dots & \dots & U_{aP}^x & U_{aQ}^x & \dots \\
 \langle b| & \dots & U_{bi}^x & U_{bj}^x & \dots & U_{ba}^x & U_{bb}^x & \dots & \dots & U_{bP}^x & U_{bQ}^x & \dots \\
 \vdots & & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots & \ddots & & \vdots & \vdots & \\
 \vdots & & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots & & & \vdots & \vdots & \\
 \langle I_P| & \dots & U_{Pi}^x & U_{Pj}^x & \dots & U_{Pa}^x & U_{Pb}^x & \dots & \dots & U_{PP}^x & U_{PQ}^x & \dots \\
 \langle I_Q| & \dots & U_{Qi}^x & U_{Qj}^x & \dots & U_{Qa}^x & U_{Qb}^x & \dots & \dots & U_{QP}^x & U_{QQ}^x & \dots \\
 \vdots & & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots & \ddots & & \vdots & \vdots & \\
 \vdots & & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots & & & \vdots & \vdots & \ddots
 \end{array}
 \underbrace{\hspace{15em}}_{(UQ)^x}
 \underbrace{\hspace{15em}}_{(UG)^x}$$

Gradient MP2²¹ : $E_{\text{MP2}}^x = E_{\text{HF}}^x + E^{(2)x}$

$$\begin{aligned}
 E^{(2)x} = & \sum_{ij}^{\text{occ}} \left\{ H_{ij}^{(x)} + \sum_k^{\text{occ}} \left[(ij|kk)^{(x)} - (ik|jk)^{(x)} \right] \right\} P_{ij}^{(2)} + \sum_{ab}^{\text{virt}} \left\{ H_{ab}^{(x)} + \sum_k^{\text{occ}} \left[(ab|kk)^{(x)} - (ak|bk)^{(x)} \right] \right\} P_{ab}^{(2)} \\
 & + \sum_a^{\text{virt}} \sum_i^{\text{occ}} \left\{ H_{ai}^{(x)} + \sum_k^{\text{occ}} \left[(ai|kk)^{(x)} - (ak|ik)^{(x)} \right] \right\} P_{ai}^{(2)} + \sum_{ij}^{\text{occ}} S_{ij}^{(x)} W_{ij}^{(2)} [I] + \sum_{ab}^{\text{virt}} S_{ab}^{(x)} W_{ab}^{(2)} [I] \\
 & + \sum_a^{\text{virt}} \sum_i^{\text{occ}} S_{ai}^{(x)} W_{ai}^{(2)} [I] + \sum_{ij}^{\text{occ}} S_{ij}^{(x)} W_{ij}^{(2)} [II] + \sum_{ab}^{\text{virt}} S_{ab}^{(x)} W_{ab}^{(2)} [II] + \sum_a^{\text{virt}} \sum_i^{\text{occ}} S_{ai}^{(x)} W_{ai}^{(2)} [III] + \sum_{ij}^{\text{occ}} S_{ij}^{(x)} W_{ij}^{(2)} [III] \\
 & + \frac{1}{2} \sum_{ij}^{\text{occ}} \sum_{ab}^{\text{virt}} T_{ij}^{ab} (ia|jb)^{(x)} + \sum_{ij}^{\text{occ}} \left\{ \left[\sum_P^{\text{all}} \varepsilon_{Pi} (U_{Pj}^x - U_{jP}^x) \right] + K_{ij}^x \right\} P_{ij}^{(2)} + \sum_{ab}^{\text{virt}} \left\{ \left[\sum_P^{\text{all}} \varepsilon_{Pa} (U_{Pb}^x - U_{bP}^x) \right] + K_{ab}^x \right\} \\
 & + \sum_a^{\text{virt}} \sum_i^{\text{occ}} \left\{ \left[\sum_P^{\text{all}} \frac{\varepsilon_{Pa}}{2} (U_{Pi}^x - U_{iP}^x) + \frac{\varepsilon_{Pi}}{2} (U_{Pa}^x - U_{aP}^x) \right] + K_{ai}^x \right\} P_{ai}^{(2)} + \sum_i^{\text{occ}} \sum_P^{\text{all}} (U_{Pi}^x - U_{iP}^x) P_{Pi}^{(2)} \\
 & + \sum_a^{\text{virt}} \sum_P^{\text{all}} (U_{Pa}^x - U_{aP}^x) P_{Pa}^{(2)} + \sum_i^{\text{occ}} \sum_P^{\text{all}} S_{Pi}^{(x)} W_{Pi}^{(2)} [I] + \sum_i^{\text{occ}} \sum_P^{\text{all}} S_{Pi}^{(x)} W_{Pi}^{(2)} [II] + \sum_i^{\text{occ}} \sum_P^{\text{all}} S_{Pi}^{(x)} W_{Pi}^{(2)} [III] \\
 & + \sum_a^{\text{virt}} \sum_P^{\text{all}} S_{Pa}^{(x)} W_{Pa}^{(2)} [I] + \sum_a^{\text{virt}} \sum_P^{\text{all}} S_{Pa}^{(x)} W_{Pa}^{(2)} [II] + \sum_a^{\text{virt}} \sum_P^{\text{all}} S_{Pa}^{(x)} W_{Pa}^{(2)} [III] + \sum_{IJ}^{\text{occ}} S_{IJ}^{(x)} W_{IJ}^{(2)} [III] + \sum_{iJ}^{\text{occ}} S_{iJ}^{(x)} W_{iJ}^{(2)} [III]
 \end{aligned}$$

²¹Yamaguchi et al. *A new Dimension to Quantum Mechanics. Analytical Derivative Methods in ab initio Molecular Electronic Structure Theory*; Oxford University Press, Oxford, 1994.

Conclusions et Perspectives

■ Conclusion :

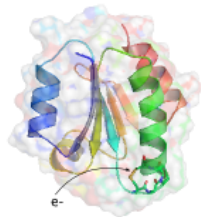
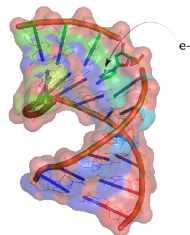
- Amélioration de la frontière : SCCO, SC(CO,LP), SCSLBO
- Etats électroniques : ionisations de cœur et spectres UV-vis

■ Théorie :

- Equations CPHF
- Gradient MP2
- et au-delà ...

■ Applications en cours :

- **Capture d'e⁻** : cassure simple-brin de l'ADN et liaison disulfure dans les protéines (E. Dumont)



Conclusions et Perspectives

■ Conclusion :

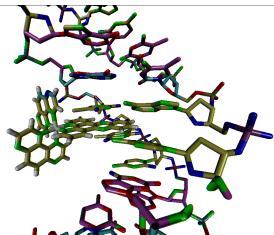
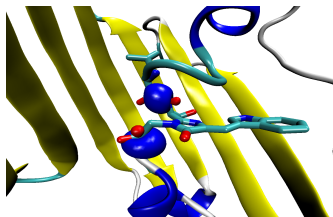
- Amélioration de la frontière : SCCO, SC(CO,LP), SCSLBO
- Etats électroniques : ionisations de cœur et spectres UV-vis

■ Théorie :

- Equations CPHF
- Gradient MP2
- et au-delà ...

■ Applications en cours :

- **Capture d'e-** : cassure simple-brin de l'ADN et liaison disulfure dans les protéines (E. Dumont)
- **LSCF/MM:SCRF** (Protéine fluorescente — A. Laurent)



LSCF

- Yohann Moreau (Toulouse) et Nicolas Ferré (Marseille)



Nancy

- Adèle Laurent, Elise Dumont, Delphine Bas



Boss — Nancy

- Jean-Louis Rivail et Xavier Assfeld

