

# 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<sup>er</sup> Juillet 2008

## Calcul LSCF/MM<sup>1</sup>

### ■ Partie quantique

- Optimisation sous contrainte de la fonction d'onde :

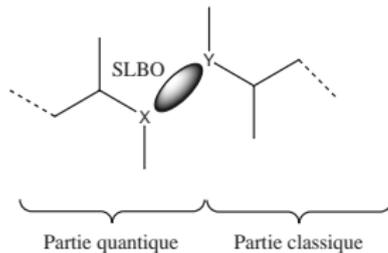
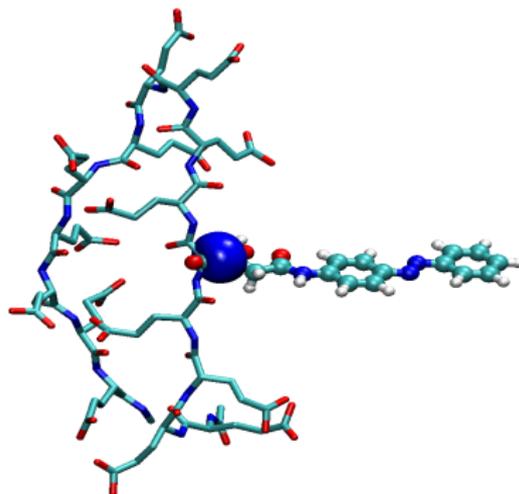
$$F \cdot C = \underbrace{S \cdot C \cdot E}_{\text{variationnelle}} + \underbrace{S \cdot L \cdot \lambda}_{\text{gelée}}$$

### ■ 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)



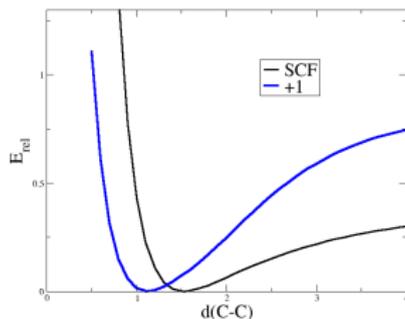
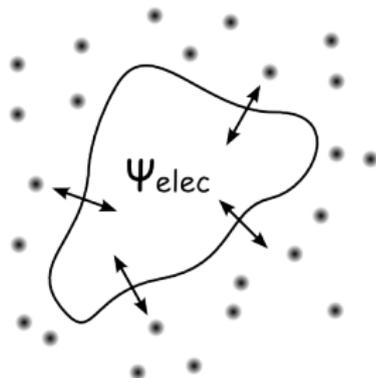
<sup>1</sup>Assfeld et al. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 263, 100.

## 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



<sup>2</sup>Ferré et al. *J. Comput. Chem.*, **2002**, 23, 610.

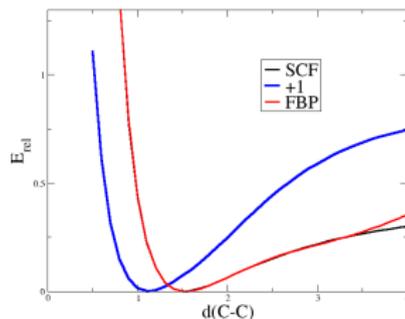
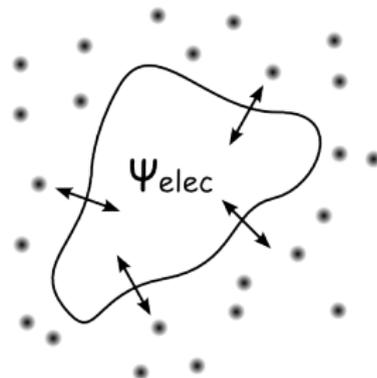
## Calcul LSCF/MM

- 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 frontière<sup>2</sup> :

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



<sup>2</sup>Ferré et al. *J. Comput. Chem.*, **2002**, 23, 610.

## Pourquoi et comment s'affranchir du potentiel frontière ?

### ■ Pourquoi ?

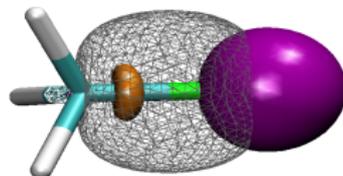
- 5 paramètres à déterminer
- dépendance au type de liaison : nature et hybridation

### ■ Comment ?

- prise en compte des e- de cœur<sup>3</sup>
- de manière auto-cohérente<sup>4</sup>
- augmentation de la charge nucléaire (+3)

### ■ Avantages

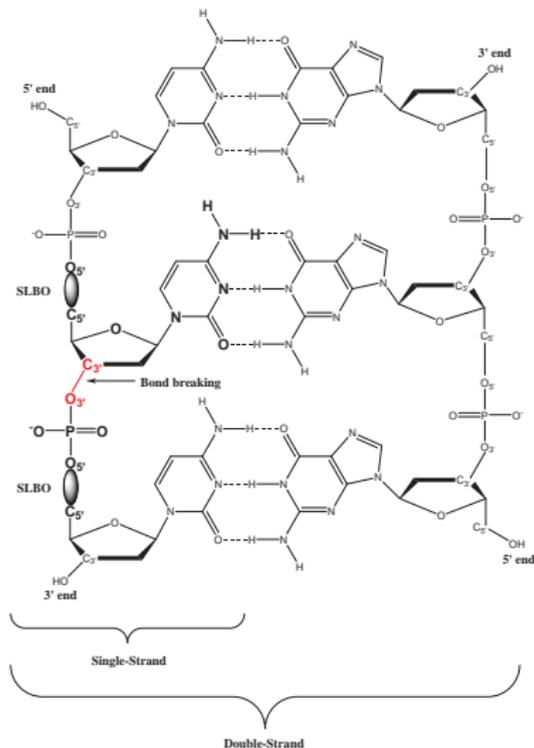
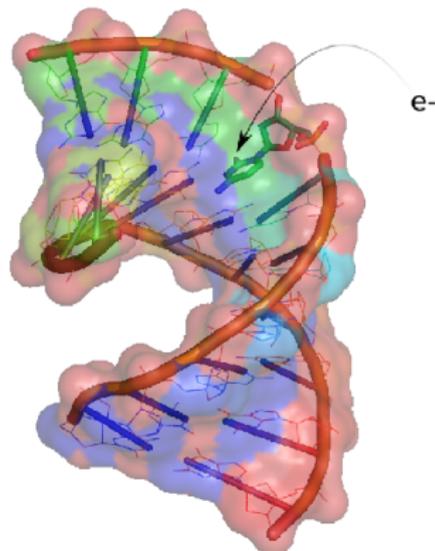
- définition de la frontière sans paramètres supplémentaires
- coupures selon liaisons polarisées (C-N et C-O)



<sup>3</sup>Fornili et al. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, 427, 236.

<sup>4</sup>Loos et al. *Comput. Lett.* **2007**, 4, 473.

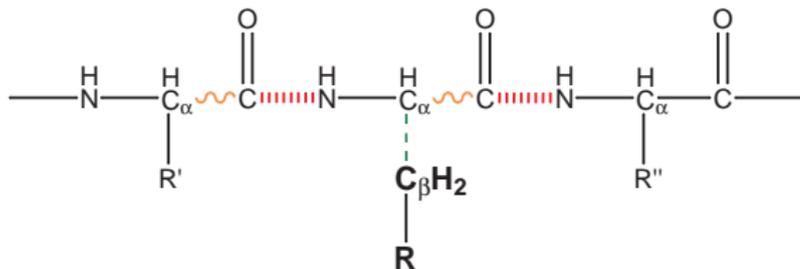
# Addition d'e<sup>-</sup> sur l'ADN<sup>5</sup> : communication d'Élise Dumont



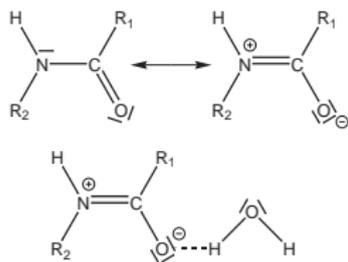
<sup>5</sup>Simons, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 772.

## 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-Atom<sup>6</sup>.



Différentes localisations



Formes mésomères

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

## Traitement de la liaison peptidique<sup>7</sup>

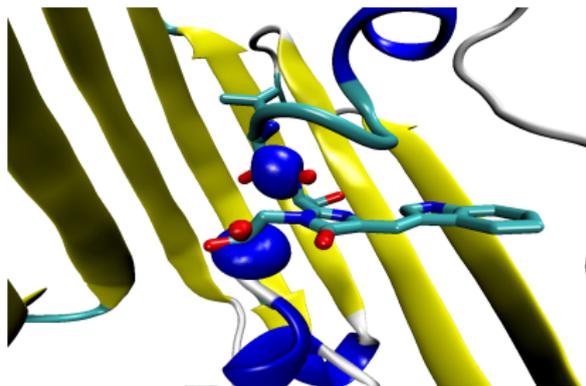
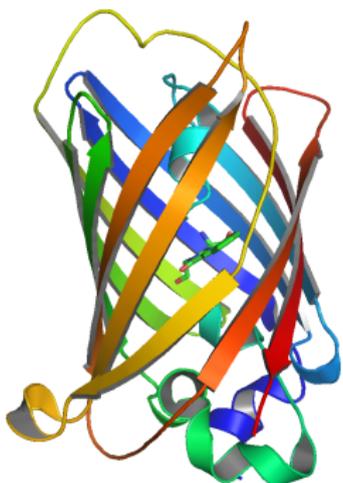
- prise en compte de 2 e<sup>-</sup> de valence pour l'atome d'azote
- permet de représenter le doublet de l'azote  $\Rightarrow$  augmentation de la charge nucléaire (+5) de l'atome d'azote frontière



<sup>7</sup>Loos et al. *AIP Conf. Proc.* **2007**, 963, 308.

## Protéines fluorescentes<sup>8</sup> : poster d'Adèle Laurent

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



<sup>8</sup>Zimmer, *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 CPHF<sup>18</sup>

- 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, ...

<sup>18</sup>Pople et al. *Int. J. Quantum Chem.*, **1979**, *13*, 225.

<sup>19</sup>Ose et al. *Nature*, **2003**, *422*, 185.

<sup>20</sup>Guimaraes et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 3577. □

Equations CPHF<sup>18</sup>

- Matrice de réponse  $\mathbf{U}^x$

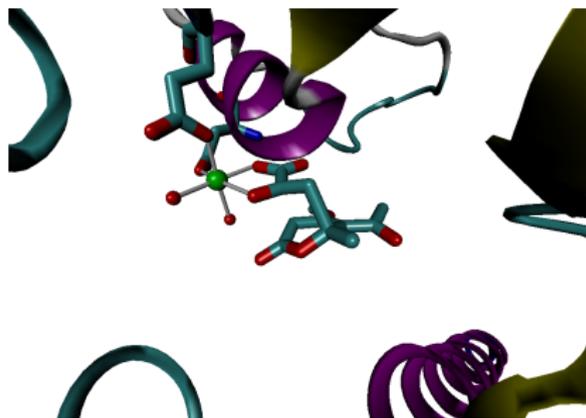
$$\mathbf{U}^x = \underbrace{(\mathbf{U}^Q)^x}_{\text{quantique}} + \underbrace{(\mathbf{U}^G)^x}_{\text{gelée}}$$

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

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

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

- Application à la réactivité chimique dans les macromolécules



Macrophomate synthase  
(1IZC)<sup>19,20</sup> : Diels-Alderase ?

<sup>18</sup>Pople et al. *Int. J. Quantum Chem.*, **1979**, 13, 225.

<sup>19</sup>Ose et al. *Nature*, **2003**, 422, 185.

<sup>20</sup>Guimaraes et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 3577.

Equations CPHF<sup>18</sup>

- Matrice de réponse  $\mathbf{U}^x$

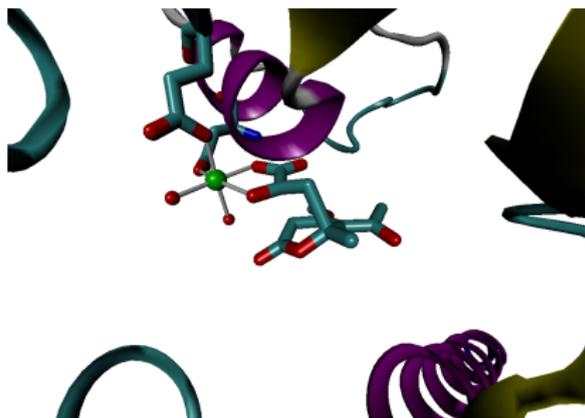
$$\mathbf{U}^x = \underbrace{(\mathbf{U}^Q)^x}_{\text{quantique}} + \underbrace{(\mathbf{U}^G)^x}_{\text{gelée}}$$

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

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

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

- Application à la réactivité chimique dans les macromolécules



Macrophomate synthase  
(1ZC)<sup>19,20</sup> : Diels-Alderase ?

<sup>18</sup>Pople et al. *Int. J. Quantum Chem.*, **1979**, 13, 225.

<sup>19</sup>Ose et al. *Nature*, **2003**, 422, 185.

<sup>20</sup>Guimaraes et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 3577.

Structure de la matrice  $\mathbf{E}$ 

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

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

## Gradient MP2<sup>21</sup> : $E_{\text{MP2}}^x = E_{\text{HF}}^x + E^{(2)x}$

$$\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}$$

<sup>21</sup>Yamaguchi 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 :

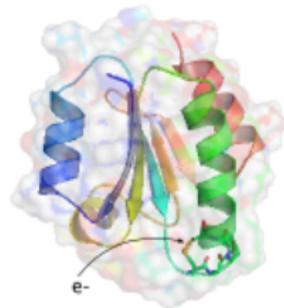
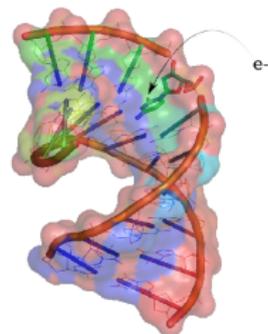
- Amélioration de la frontière : SCCO, SC(CO,LP), SCSLBO
- Etats électroniques : ionisations de cœur et spectres UV-vis

### ■ Théorie :

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

### ■ Applications en cours :

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



## Conclusions et Perspectives

### ■ Conclusion :

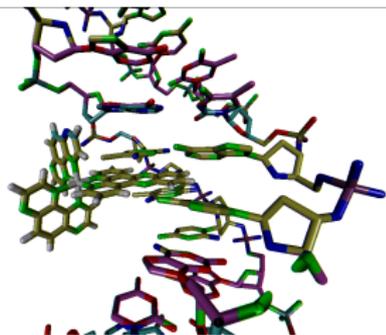
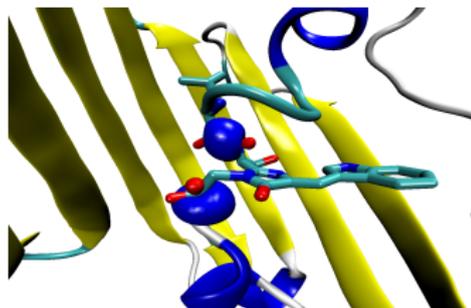
- Amélioration de la frontière : SCCO, SC(CO,LP), SCSLBO
- Etats électroniques : ionisations de cœur et spectres UV-vis

### ■ 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

