
Introduction à la Modélisation Moléculaire

Mécanique Moléculaire :

La mécanique moléculaire est une méthode d'analyse conformationnelle basée sur l'utilisation de **champs des forces** empiriques et la **minimisation d'énergie**.

Les possibilités et limitations de la Mécanique Moléculaire

<i>Elle permet</i>	<i>Elle ne permet pas</i>
(i) de décrire l'énergie en fonction de coordonnées atomiques (enthalpie)	(i) de décrire l'énergie en fonction du temps et de la température (entropie, énergie libre)
(ii) de chercher des minima de l'énergie correspondant à des conformères stables	(ii) de franchir des barrières énergétiques

Le Champ de Forces :

L'énergie potentielle E_{tot} est calculée avec un modèle empirique ("champ de forces", voir plus bas le champ de force AMBER) où le système est constitué d'un ensemble de "boules" (atomes) et de "bâtonnets" (liaisons). Les interactions entre les atomes se décomposent en une composante intramoléculaire (énergies de déformation harmoniques des liaisons, des angles et dièdres) et une composante "intermoléculaire" décrivant les interactions entre atomes "non liés" (c'est à dire séparés par plus de deux liaisons).

$$\begin{aligned}
 E_{\text{tot}} = & E_{\text{stretching}} \text{ (déformation des liaisons)} \\
 & + E_{\text{bending}} \text{ (déformation des angles)} \\
 & + E_{\text{torsion}} \text{ (déformation des angles dièdres)} \\
 & + E_{\text{non-bonded}} \text{ (interactions non-liées)}
 \end{aligned}$$

E_{tot} dépend de $3N$ variables (N étant le nombre d'atomes de la molécule): $E_{\text{tot}}(\mathbf{X}_N) = E_{\text{tot}}(x_1, y_1, z_1, x_2, y_2, z_2, \dots, x_N, y_N, z_N)$.

Le Champ de Forces AMBER (Assisted Molecular Building and Energy Refinement) :

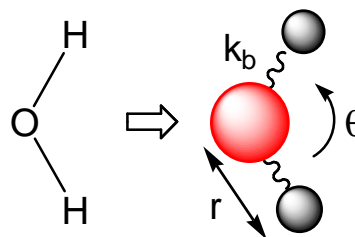
1) Energies des interactions liées :

Les déformations des liaisons et des angles sont représentées par un oscillateur harmonique avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous les angles entre atomes liés par liaisons "covalentes".

a) Déformation des liaisons

$$\sum_{\text{liaisons}} k_b (r - r_0)^2$$

où r est la longueur de liaison instantanée (en Å), r_0 la valeur de liaison à l'équilibre et k_b la constante de force (en kcal.mol⁻¹.Å⁻¹)

**b) Déformation des angles**

$$\sum_{\text{angles}} k_q (q - q_0)^2$$

où q est l'angle instantané (en °), q_0 la valeur à l'équilibre (en °) et k_q la constante de force associée (en kcal.mol⁻¹).

Longueurs de liaisons "standard" :

$$r_0 = 1.53 \text{ \AA} \quad (C_{sp^3}-C_{sp^3})$$

$$r_0 = 1.09 \text{ \AA} \quad (C-H)$$

Valeurs angulaires "standard" :

$$q_0 = 109.5^\circ \quad (\text{pour un } C_{sp^3})$$

$$q_0 = 120^\circ \quad (\text{pour un } C_{sp^2})$$

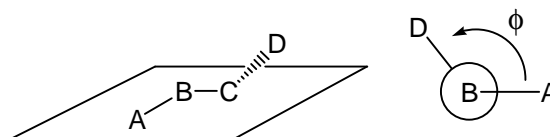
$$q_0 = 180^\circ \quad (\text{pour un } C_{sp})$$

c) Déformation des dièdres

Le terme énergétique de déformation des dièdres f concerne trois liaisons et donc quatre atomes A, B, C et D consécutifs. L'angle dièdre f correspond à l'angle entre les liaisons AB et CD, donc à la rotation autour de la liaison BC. Ce terme contribue à la barrière d'énergie lors de la rotation d'une liaison. Dans AMBER, le terme de torsion est défini de la manière suivante :

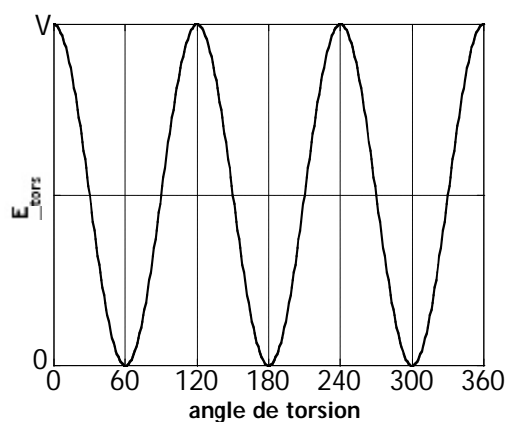
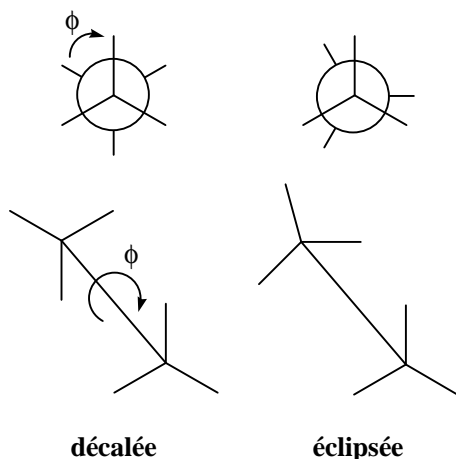
$$\sum_{\text{dièdres}} \sum_n V_n (1 + \cos(nf - g))$$

où V_n est la valeur de la barrière de rotation d'ordre n (en kcal.mol⁻¹), g la phase (en °) et f la valeur instantanée du dièdre (en °).



L'angle de torsion (dièdre) A-B-C-D (f) est l'angle entre les plans (ABC) et (BCD)

Chaque terme correspondant à un angle dièdre f contient plusieurs termes en V_i : le terme en V_1 correspond à une rotation complète autour de la liaison, le terme en V_2 à un demi tour etc. En général, dans AMBER, on utilise uniquement le terme prépondérant, par exemple le terme en V_3 dans le cas d'une barrière d'ordre 3.

Exemple: Energie de torsion de l'éthane (n=3)

E_{tors} est nul à : 60° (+gauche)

180° (anti)

300° = -60° (-gauche)

2) Interactions intermoléculaires - "non - liées"

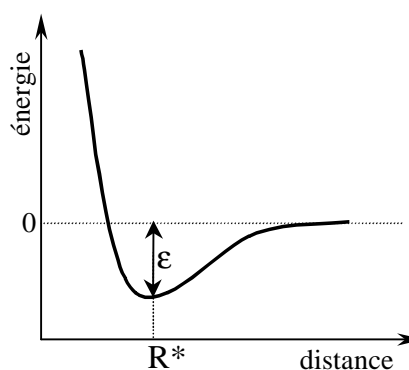
Toutes ces interactions non liées concernent les atomes qui appartiennent à des molécules différentes ou qui sont liés par plus de trois liaisons covalentes. Les interactions sont décrites par deux termes : un terme de LENNARD-JONES, aussi appelé terme de VAN DER WAALS et un terme électrostatique.

a) Interactions de van der Waals

Les interactions de VAN DER WAALS sont représentées par un potentiel en 6-12 dont l'expression est la suivante :

$$\sum_{i < j} \left[-2e_{ij} \left(\frac{R_{ij}^*}{R_{ij}} \right)^6 + e_{ij} \left(\frac{R_{ij}^*}{R_{ij}} \right)^{12} \right]$$

où e_{ij} et R_{ij}^* sont les paramètres de LENNARD-JONES pour les interactions entre les atomes i et j , et e_{ij} représente la profondeur du puits de VAN DER WAALS à la distance R_{ij}^* . Le terme en $-R_{ij}^6$ représente la dispersion attractive de LONDON entre deux atomes et celui en R_{ij}^{12} la répulsion due à l'exclusion de PAULI.



Modèle des paramètres de van der Waals pour une molécule diatomique de type X-X. Energie d'interaction en fonction de la distance interatomique.

b) Interactions électrostatiques

Les interactions coulombiennes sont représentées par un potentiel en R_{ij}^{-1} :

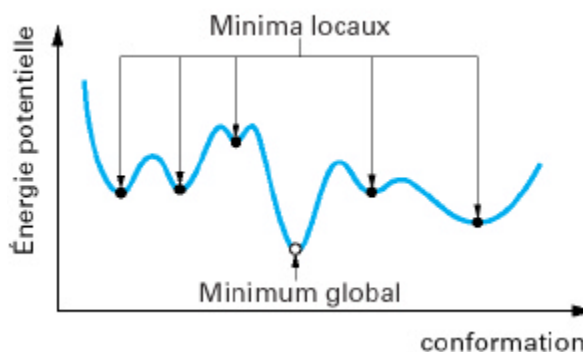
$$\sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{R_{ij}}$$

où q_i et q_j sont les charges partielles des atomes i et j .

La distribution des électrons, considérée comme implicite, est localisée sur les liaisons et représentée par des charges partielles atomiques. Ces charges peuvent être ajustées de façon à reproduire le moment dipolaire de la molécule ou la surface de potentiel électrostatique obtenue par des calculs de mécanique quantique *ab initio*.

Minimisation d'énergie :

Le fonction d'énergie totale présente de nombreux minima et maxima. Il n'existe pas de méthode mathématique générale qui permette de trouver le minimum global (c'est-à-dire le plus bas) de cette fonction. On emploie donc des méthodes d'analyse numérique qui permettent de trouver des minima locaux.



Dynamique Moléculaire :

1) Principe

En Dynamique Moléculaire (DM), on fait l'hypothèse que les différentes configurations du système peuvent être générées par intégration des équations de mécanique classique de NEWTON. Le résultat de cette intégration donne la trajectoire (*positions*) et les *vitesse*s des atomes au cours du temps. L'algorithme permet de calculer l'accélération a_i s'appliquant sur chaque atome i de masse m_i :

$$F_i = m_i \times a_i \text{ et } \frac{d^2 r_i}{dt^2} = \frac{F_i}{m_i}$$

La force dérivant d'une fonction empirique de l'énergie potentielle, on obtient :

$$F_i = \frac{\partial U}{\partial r_i}$$

2) Résolution des équations de Newton : algorithme de Verlet

Dans la méthode de VERLET, les positions et les accélérations au temps t , ainsi que les positions au temps $(t-dt)$ servent à calculer les nouvelles positions au temps $(t+dt)$. Si V_i est la vitesse moyenne de l'atome i sur l'intervalle $[t, t+dt]$, alors sa position X_i à l'instant $t+dt$ est définie par :

Ainsi, on obtient l'expression de *l'algorithme de VERLET* :

$$\vec{X}_i(t+dt) = 2\vec{X}_i(t) - \vec{X}_i(t-dt) + \frac{\vec{F}_i}{m_i} dt^2$$

Le temps de calcul est directement lié au pas d'intégration dt . Plus celui-ci va être "élevé" plus le temps de calcul sera court. Ce pas doit rester petit devant la période de vibration la plus faible dans le système (en général les vibrations des liaisons X-H), soit une valeur de dt de l'ordre de 10^{-15} s = 1 fs.

Calcul de la population relative d'un conformère (n_i) :

$$n_i = \frac{\exp\left(-\frac{(E_i - E_0)}{RT}\right)}{\sum_i \exp\left(-\frac{(E_i - E_0)}{RT}\right)}$$

où E_i est l'énergie du conformère i , E_0 est l'énergie du conformère le plus stable. R vaut 8.31 J/mol.K et T est égal à 300K.

Bibliographie

- 1) U. Burkert, N. Allinger *Molecular Mechanics*, ASC Monography 117, NY., 1982
- 2) W.F. van Gunsteren, H.J. Berendsen *Computer Simulation of Molecular Dynamics: Methodology, Application, and Perspectives in Chemistry*, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1990, v. 29, p. 992-1023
- 3) A. R. Leach, *Molecular Modelling. Principles and Applications*, Longman, 1996