

Rapport de stage réalisé au LCTMM
(Laboratoire de Chimie Théorique et Modélisation Moléculaire)
UMR 6517
Chimie, Biologie et Radicaux Libres

Master 2 C.I.S.A.

Développement d'un champ de force QM/MM polarisable

Fabien Archambault

Responsable : Nicolas Ferré

Période du 1 février au 15 juin 2007

Résumé

Les méthodes de mécanique quantique/mécanique moléculaire sont en plein essor depuis une quinzaine d'années. Elles permettent de modéliser de façon quantique un centre réactionnel et son environnement qualitativement à l'aide d'un champ de force classique. Cependant, le couplage d'un programme de mécanique quantique avec un programme de mécanique moléculaire a été fait le plus souvent avec des champs de force non-polarisables. Nous présentons ici le couplage avec un champ de force polarisable impliquant des moments multipolaires et des polarisabilités atomiques isotropes. Ce couplage a été réalisé en utilisant la méthode ESPF, qui permet de traiter de façon approchée mais rapide les interactions électrostatiques entre les deux sous-systèmes. Des développements théoriques et algorithmiques ont été nécessaires afin de prendre en compte la distribution de charges quantiques lors du calcul des moments dipolaires induits MM. Des tests sur le dimère de l'eau et le dimère du benzène permettent de valider ce nouveau modèle.

Mots-clés : mécanique quantique/mécanique moléculaire, champ de force polarisable, méthode espf, polarisabilité, moments multipolaires.

Table des matières

1	Introduction	4
2	Partie théorique	6
2.1	Energie QM/MM	6
2.2	Modèle ESPF	8
2.2.1	Développement du modèle	8
2.2.2	Calcul des forces	9
2.3	Champ de force polarisable	10
2.3.1	Calcul du potentiel externe	11
2.3.2	Moments dipolaires induits	12
3	Détails de programmation	14
3.1	Communication QM/MM	14
3.2	Calcul quantique	15
3.3	Calcul de mécanique moléculaire	17
4	Calculs de validation de la méthode	19
4.1	Comparaison calculs "informatiques" et calculs "à la main"	19
4.2	Comparaison champ de force polarisable et champ de force non-polarisable	21
4.3	Application : dimère du benzène	21
5	Conclusion	23
	Références	25

1 Introduction

Le développement et l'utilisation croissante des méthodes de chimie quantique permettent de modéliser des systèmes moléculaires de plus en plus étendus. Il existe deux grands types de modélisation moléculaire : l'une basée sur la mécanique quantique difficilement applicable sur des systèmes dépassant la centaine d'atomes et une basée sur la mécanique de Newton permettant de modéliser des macromolécules, des systèmes solvatés, ...

Lorsque nous effectuons un calcul de Mécanique Quantique (*Quantum Mechanics*, QM), plus le système modélisé est étendu plus il est nécessaire de faire des approximations qui rendent la méthode moins précise (Hartree-Fock semi-empirique ou *ab initio* [1], Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) [2, 3], Møller-Plesset [4], ...). Dans l'approximation C.L.O.A. (Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques), ces méthodes nécessitent l'utilisation de fonctions de base. Plus celles-ci sont nombreuses, plus le calcul est précis mais plus le temps de calcul augmente. Par exemple, formellement le temps de calcul Hartree-Fock est proportionnel à la puissance quatrième du nombre de fonctions de base.

En comparaison, les programmes utilisant uniquement une méthode de Mécanique Moléculaire (*Molecular Mechanics*, MM) peuvent modéliser des centaines de milliers d'atomes, mais sont généralement moins efficaces lorsque nous nous intéressons à une propriété locale (exemple : les interfaces, les sites actifs, ...). Les atomes MM sont représentés par une sphère dure et les liaisons par des ressorts. Cette description présente l'avantage de limiter les temps de calcul. Des systèmes périodiques comme les cristaux ou possédant un grand nombre d'atomes (protéines, membranes, ...) peuvent être ainsi modélisés. Par contre, l'utilisation de cette approche ne permet pas l'étude de chemins réactionnels impliquant une (des) rupture(s), formation(s) de liaison ou encore des transitions entre états électroniques.

Ces deux méthodes (QM et MM) possèdent leurs avantages et inconvénients. Les coupler permettrait de créer un modèle théorique alliant la rapidité de simulation (MM) et la précision (QM). Ces méthodes créées sont connues sous le nom de méthode hybride ou couplée Mécanique Quantique/Mécanique Moléculaire (QM/MM). La première approximation consiste à séparer le système moléculaire en deux sous-systèmes. Le premier comprend tous les atomes impliqués dans le phénomène électronique étudié et est traité par une méthode QM. Le second comprend l'environnement, spectateur du phénomène, traité par une méthode MM. Toutes les autres approximations concernent les interactions entre les deux sous-systèmes.

Le premier couplage QM/MM a été réalisé par Warshel [5] en 1976. Ces méthodes se sont particulièrement développées à partir du début des années 1990. Une revue récente [6] présente les avancées de la méthodologie QM/MM. Parmi les avancées probables et les développements à venir, cet article mentionne la possibilité d'améliorer la description MM. Les travaux présentés dans ce rapport mettent en œuvre cette amélioration.

Parmi les applications récentes des méthodes QM/MM, nous pouvons citer l'étude [7] de réactions photochimiques au sein de systèmes macromoléculaires. Dans ce cas, seule la zone photochimiquement sensible (chromophore) est traitée par une méthode QM. Une étude [8] concernant la photochimie du rétinol dans la rhodopsine a démontré l'applicabilité des méthodes QM/MM à ce type de problème. Cependant, il est important de noter que cette étude néglige la réponse de l'environnement au changement d'état électronique intervenant dans le fragment QM. Il serait donc

intéressant de développer une nouvelle méthodologie permettant de prendre en compte cette réponse.

La polarisation fait référence à la capacité du nuage électronique à se déformer lorsqu'il est perturbé par un champ électrique externe. Actuellement [9], les champs de force non-polarisables présentent des limitations importantes lorsqu'ils sont appliqués à des systèmes fortement polarisables. En effet, la polarisabilité est prise en compte implicitement à travers les paramètres empiriques présents dans les termes d'interaction électrostatique (charge) et de van der Waals. En conséquence, une méthode non-polarisable ne permet pas de représenter les variations de la densité électronique sur les positions atomiques.

Afin de mettre au point un champ de force polarisable, divers types d'approches ont été considérés : les oscillateurs de Drude [10, 11, 12], les charges fluctuantes [13, 14, 15, 16, 17], les méthodes basées sur la densité [18] et les moments dipolaires induits [19, 20, 21]. Ces quatre méthodes possèdent chacune leurs avantages et inconvénients, nous ne nous intéresserons ici qu'à l'approche des moments induits utilisée dans le champ de force *AMOEBA* [22, 23]. Contrairement au champ de force non-polarisable, le champ de force polarisable basé sur l'utilisation des moments induits est non-additif (cf. chapitre 2.3). De ce fait, les temps de calculs nécessaires sont augmentés.

L'objectif du stage est de développer une interface entre les logiciels *Gaussian 03*¹ et *TINKER*². En particulier, les interactions électrostatiques, entre les deux sous-systèmes QM et MM, seront pris en compte grâce à la méthode ESPF [24]. D'autres couplages QM/MM polarisables ont déjà été proposés. Citons en particulier les travaux de Dupuis [25], Buesnel [26] et Gordon [27].

Nous allons tout d'abord présenter les bases théoriques permettant de réaliser ce couplage. Dans une seconde partie, nous expliciterons les relations entre logiciels sous forme d'organigrammes ainsi que les différentes étapes des calculs. Finalement, nous comparerons les résultats obtenus en QM, QM/MM non-polarisable et QM/MM polarisable sur le dimère de l'eau et un système dibenzénique.

¹<http://www.gaussian.com/>

²<http://dasher.wustl.edu/tinker/>

2 Partie théorique

Dans le cas du couplage entre une méthode quantique (QM) et un champ de force classique (MM), nous avons choisi de traiter les interactions QM/MM électrostatiques en utilisant deux modèles :

- pour la partie QM, l’opérateur d’interaction électrostatique (ESPF) [24] qui permet non seulement de polariser la fonction d’onde électronique, mais également les sites polarisables MM par l’intermédiaire de charges localisées sur les sites quantiques ;
- pour la partie MM, le modèle de Stone [28] qui permet de calculer le potentiel électrostatique dû aux multipôles MM et ses dérivées successives (champ, ...).

Avant de détailler les particularités de ces deux approches, il est intéressant de rappeler les principes du couplage QM/MM.

2.1 Energie QM/MM

L’énergie totale d’un système hybride est définie à partir d’un Hamiltonien QM/MM (\hat{H}_{total}) de la manière suivante :

$$E_{total} = \langle \Psi | \hat{H}_{total} | \Psi \rangle \quad (1)$$

$$= \langle \Psi | \hat{H}_{QM} + \hat{H}_{MM} + \hat{H}_{QM/MM} | \Psi \rangle \quad (2)$$

$$= \langle \Psi | \hat{H}_{QM} | \Psi \rangle + \langle \Psi | \hat{H}_{MM} | \Psi \rangle + \langle \Psi | \hat{H}_{QM/MM} | \Psi \rangle \quad (3)$$

La principale hypothèse des champs de force QM/MM repose sur l’indépendance de nombreuses interactions vis-à-vis des coordonnées électroniques, permettant d’égaliser un certain nombre d’opérateurs avec une expression analytique des fonctions d’énergie potentielle. C’est notamment le cas des interactions ne faisant intervenir que des atomes situés dans le sous-système MM :

$$\hat{H}_{MM} \equiv E_{MM} \quad (4)$$

Nous pouvons alors réécrire l’équation de Schrödinger pour l’Hamiltonien MM :

$$\langle \Psi | \hat{H}_{MM} | \Psi \rangle = E_{MM} \langle \Psi | \Psi \rangle \quad (5)$$

$$= E_{MM} \quad (6)$$

Nous remarquons que le terme $\langle \Psi | \hat{H}_{QM} | \Psi \rangle$, dans l’équation (3), est égal à l’énergie totale du sous-système QM si celui-ci est isolé. Ce qui se traduit par :

$$\langle \Psi | \hat{H}_{QM} | \Psi \rangle = E_{QM} \quad (7)$$

Dans l’équation (3), il ne reste plus qu’à expliciter le terme $\langle \Psi | \hat{H}_{QM/MM} | \Psi \rangle$.

La deuxième hypothèse (que l’on retrouve dans la majorité des champs de force classiques) consiste à décomposer les interactions entre atomes QM et MM en interactions liées (atomes séparés par trois liaisons au maximum) et non-liées :

$$\hat{H}_{QM/MM} = \hat{H}_{liées} + \hat{H}_{non-liées} \quad (8)$$

Où :

- $\widehat{H}_{liées}$ est un terme indépendant des coordonnées électroniques. En se référant aux termes habituels MM, ceci s'écrit :

$$\widehat{H}_{liées} = E_{elongation} + E_{rotation} + E_{torsion} \quad (9)$$

En reprenant la même remarque qu'à l'équation (4), nous pouvons écrire :

$$\langle \Psi | \widehat{H}_{liées} | \Psi \rangle = E_{liées} \quad (10)$$

- $\widehat{H}_{non-liées}$ est un terme pouvant être décomposé en une partie dépendante et une indépendante des coordonnées électroniques :

$$\widehat{H}_{non-liées} = \widehat{H}_{electrostatique} + \widehat{H}_{vdW} \quad (11)$$

A partir de l'Hamiltonien de van der Waals (*vdW*), la définition d'une énergie de van der Waals est alors envisageable, comme à l'équation (4).

L'Hamiltonien électrostatique permet de décrire les interactions entre les électrons et les noyaux quantiques d'une part, et les multipôles classiques d'autre part :

$$\widehat{H}_{electrostatique} = \sum_A \sum_M Z_A \cdot \widehat{\mathbf{T}}^{AM} \cdot Q_M - \sum_i \sum_M \widehat{\mathbf{T}}^{iM} \cdot Q_M \quad (12)$$

avec Z_A la charge atomique portée par l'atome QM A , Q_M les moments multipolaires localisés sur les atomes classiques M et $\widehat{\mathbf{T}}$ le tenseur d'interaction électrostatique, écrit d'après le modèle de Stone [28], dont les éléments sont (en unités atomiques) :

$$\widehat{\mathbf{T}}_{\alpha\beta\dots\nu}^{(n)} = \nabla_\alpha \nabla_\beta \dots \nabla_\nu \frac{1}{R} \quad (13)$$

Nous pouvons alors expliciter les termes qui seront importants dans le calcul du potentiel et de ses dérivées, c'est-à-dire la matrice d'interaction multipolaire jusqu'à l'ordre 4 :

$$\widehat{\mathbf{T}} = \frac{1}{R} \quad (14)$$

$$\widehat{\mathbf{T}}_\alpha = -\frac{R_\alpha}{R^3} \quad (15)$$

$$\widehat{\mathbf{T}}_{\alpha\beta} = \frac{3R_\alpha R_\beta - R^2 \delta_{\alpha\beta}}{R^5} \quad (16)$$

$$\widehat{\mathbf{T}}_{\alpha\beta\gamma} = -\frac{15R_\alpha R_\beta R_\gamma - 3R^2(R_\alpha \delta_{\beta\gamma} + R_\beta \delta_{\alpha\gamma} + R_\gamma \delta_{\alpha\beta})}{R^7} \quad (17)$$

$$\widehat{\mathbf{T}}_{\alpha\beta\gamma\delta} = \frac{1}{R^9} [105R_\alpha R_\beta R_\gamma R_\delta \quad (18)$$

$$- 15R^2(R_\alpha R_\beta \delta_{\gamma\delta} + R_\alpha R_\gamma \delta_{\beta\delta} + R_\alpha R_\delta \delta_{\alpha\gamma} + R_\beta R_\gamma \delta_{\alpha\delta} + R_\beta R_\delta \delta_{\alpha\gamma} + R_\gamma R_\delta \delta_{\alpha\beta}) \quad (19)$$

$$+ 3R^4(\delta_{\alpha\beta} \delta_{\gamma\delta} + \delta_{\alpha\gamma} \delta_{\beta\delta} + \delta_{\alpha\delta} \delta_{\beta\gamma})] \quad (20)$$

où R_α représente la composante $\alpha = (x, y, z)$ du vecteur R et δ est le symbole de Kronecker.

Par exemple, lors de l'interaction avec une charge classique (q_M), le tenseur (défini équation (13)) sera sous la forme :

$$\widehat{\mathbf{T}}^{iM} = \frac{1}{r_i - r_M} \quad (21)$$

Les intégrales faisant intervenir l'opérateur $\widehat{\mathbf{T}}^{iM}$ dans l'équation (21), sont facilement calculables et sont présentes dans la majorité des programmes de chimie quantique. De plus, elles restent relativement peu nombreuses à calculer. Par contre, dès que nous faisons intervenir des multipôles MM d'ordre plus élevé, ou que nous étendons le système macromoléculaire (par exemple, via les conditions périodiques et l'utilisation des sommes d'Ewald [29]), ces intégrales deviennent beaucoup plus nombreuses et compliquées à évaluer.

Remarque : le terme ainsi calculé est mono-électronique, ce qui permet de l'ajouter à l'Hamiltonien de cœur et ainsi d'obtenir une fonction d'onde Ψ polarisée par l'environnement MM.

2.2 Modèle ESPF

2.2.1 Développement du modèle

Comme noté précédemment (voir chapitre 2.1), l'évaluation d'intégrales mono-électroniques $\langle \chi_\mu | \widehat{\mathbf{T}}^{iM} \cdot Q_M | \chi_\nu \rangle$ n'est pas toujours implémenté dans les logiciels de chimie quantique pour n'importe quel moment multipolaire Q_M . De plus, le nombre d'intégrales à calculer est proportionnel au nombre de multipôles MM, ce qui peut rapidement devenir prohibitif, par exemple, dans le cas du champ de force *AMOEBA* appliqué à des macromolécules de taille importante.

La méthode ESPF a pour but de remplacer ce calcul de nombreuses intégrales par un autre calcul d'intégrales dont le nombre est indépendant de la taille et de la nature de l'environnement MM. Plutôt que de calculer directement l'interaction entre la densité électronique QM et les multipôles MM, celle-ci est approchée par une interaction entre un jeu de multipôles atomiques QM et le potentiel électrostatique généré par tous les multipôles MM.

Plus exactement, la valeur moyenne d'un jeu d'opérateurs multipolaires atomiques interagissant avec le potentiel MM est ajustée pour représenter au mieux la véritable interaction QM/MM.

L'Hamiltonien de cœur est alors modifié par un terme d'interaction "multipôle quantique" - "potentiel électrostatique MM" :

$$\Delta H_{\mu\nu} = \sum_A Q_{\mu\nu}^A V^A \quad (22)$$

tel que V^A représente le potentiel électrostatique ressenti par le centre quantique A et généré par tous les multipôles MM. $Q_{\mu\nu}^A$ est l'élément $\mu\nu$ de la matrice associée aux opérateurs multipolaires localisés sur l'atome quantique A. Ces éléments d'opérateur sont déterminés pour reproduire au mieux (au sens des moindres carrés) le potentiel électrostatique, généré par la distribution de charges quantiques, calculé sur une grille de points K ne dépendant que de la géométrie du fragment QM :

$$Q_{\mu\nu}^A = \sum_K \left[\left(\mathbf{T}^\dagger \mathbf{T} \right)^{-1} \mathbf{T}^\dagger \right]^{AK} V_{\mu\nu}^K \quad (23)$$

Avec, \mathbf{T} la matrice d'interaction électrostatique entre les centres atomiques quantiques A (voir equation (13)) et les points de la grille K; $V_{\mu\nu}^K = \langle \chi_\mu | \frac{1}{r_i - r_K} | \chi_\nu \rangle$ une intégrale électrostatique calculée au point K.

L'expression (23) peut alors être simplifiée en définissant un vecteur \mathbf{B} dont les composantes s'écrivent :

$$B^K = \sum_A \left((\mathbf{T}^\dagger \mathbf{T})^{-1} \mathbf{T}^\dagger \right)^{AK} \cdot V^A \quad (24)$$

L'équation (23) se réécrit alors :

$$\Delta H_{\mu\nu} = \sum_K B^K V_{\mu\nu}^K \quad (25)$$

ce qui revient à pondérer chaque intégrale $V_{\mu\nu}^K$ par le scalaire B^K . En principe l'ordre des opérateurs multipolaires est infini, mais dans ce travail, nous nous limiterons à l'ordre 0 (\equiv charges). Cette troncation constitue l'approximation principale de la méthode ESPF.

Enfin, si nous contractons l'opérateur défini précédemment ($\Delta H_{\mu\nu}$) avec la matrice densité ($P_{\mu\nu}$), il est alors possible de définir un jeu de charges Q^A atomiques :

$$Q^A = Z^A - \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} Q_{\mu\nu}^A \quad (26)$$

2.2.2 Calcul des forces

L'exploration de la surface d'énergie potentielle, par exemple pour localiser ses points stationnaires, nécessite de déterminer les dérivées de l'énergie totale QM/MM par rapport aux coordonnées nucléaires. Pour cette raison, nous devons présenter la dérivation correspondante qui prend en compte les interactions QM/MM via la méthode ESPF. Notons qu'il n'est pas possible de calculer directement les forces agissant sur les atomes MM, puisque les positions de ceux-ci ne sont pas connues a priori (on ne connaît que le potentiel électrostatique et ses dérivées générés par l'ensemble des multipôles MM).

Le calcul des forces agissant sur les atomes quantiques nécessite de dériver l'expression de l'énergie totale par rapport aux coordonnées atomiques x :

$$\frac{\partial E}{\partial x} = \frac{\partial E_0}{\partial x} + \sum_{\mu\nu} \frac{\partial P_{\mu\nu}}{\partial x} \Delta H_{\mu\nu} + \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} \frac{\partial \Delta H_{\mu\nu}}{\partial x} + \sum_A Z^A \frac{\partial V^A}{\partial x} \quad (27)$$

Les dérivées de la matrice densité et du potentiel électrostatique sont obtenues de manière habituelle, par contre les éléments de matrice de l'Hamiltonien dans l'approximation ESPF peuvent être calculés comme :

$$\frac{\partial \Delta H_{\mu\nu}}{\partial x} = \sum_K \frac{\partial B^K}{\partial x} \cdot V_{\mu\nu}^K + \sum_K B^K \cdot \frac{\partial V_{\mu\nu}^K}{\partial x} \quad (28)$$

Le deuxième terme fait intervenir des intégrales de type champ électrique sur une grille de points. Le premier terme nécessite de différencier les éléments du vecteur \mathbf{B} défini précédemment :

$$\frac{\partial B^K}{\partial x} = \sum_A \frac{\partial}{\partial x} \left[(\mathbf{T}^\dagger \mathbf{T})^{-1} \mathbf{T}^\dagger \right]^{AK} \cdot V_A + \sum_A \left[(\mathbf{T}^\dagger \mathbf{T})^{-1} \mathbf{T}^\dagger \right]^{AK} \frac{\partial V_A}{\partial x} \quad (29)$$

L'évaluation de ce terme nécessite de différencier la matrice $(\mathbf{T}^\dagger \mathbf{T})^{-1} \mathbf{T}^\dagger$:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[(\mathbf{T}^\dagger \mathbf{T})^{-1} \mathbf{T}^\dagger \right] = \frac{\partial}{\partial x} (\mathbf{T}^\dagger \mathbf{T})^{-1} \cdot \mathbf{T}^\dagger + (\mathbf{T}^\dagger \mathbf{T})^{-1} \cdot \frac{\partial \mathbf{T}^\dagger}{\partial x} \quad (30)$$

Or, nous pouvons écrire :

$$\frac{\partial}{\partial x} (\mathbf{T}^\dagger \mathbf{T})^{-1} = - (\mathbf{T}^\dagger \mathbf{T})^{-1} \cdot \frac{\partial}{\partial x} (\mathbf{T}^\dagger \mathbf{T}) \cdot (\mathbf{T}^\dagger \mathbf{T})^{-1} \quad (31)$$

Finalement, il suffit de calculer les dérivées des éléments de la matrice \mathbf{T} par rapport à x pour en déduire les autres quantités.

2.3 Champ de force polarisable

Nous allons développer les équations du modèle de Stone [28] en y incorporant les caractéristiques du champ de force polarisable *AMOEBA*. Grâce à cela, nous pourrions évaluer le potentiel externe V^A défini dans l'équation (22).

Le champ de force *AMOEBA* comprend :

- des potentiels de liaisons et d'angles anharmoniques ;
- des potentiels de torsion standards ;
- des termes d'Urey-Bradley ou des termes de couplage *stretch-bend* ;
- un potentiel de van der Waals 14-7 pour représenter les interactions de dispersion et de répulsion à courte portée ;
- un modèle électrostatique composé de moments multipolaires permanents (charge, dipôle et quadrupôle) et de polarisabilités atomiques isotropes.

Les paramètres du champ de force (pour la molécule d'eau) sont listés tableau 1.

TAB. 1 – Paramètres du champ de force *AMOEBA* (seuls les paramètres non-nuls sont listés)

liaison O-H	b_0 (Å)	K_b (kcal/Å ² /mol)	O multipôles (a.u.)	
	0.9572	529.6	Q	-0.51966
angle H-O-H	θ_0 (deg)	K_θ (kcal/deg ² /mol)	d_z	0.14279
	108.50	34.05	Q_{xx}	0.37928
Urey-Bradley	l_0 (Å)	K_l (kcal/Å ² /mol)	Q_{yy}	-0.41809
	1.5537	38.25	Q_{zz}	0.03881
			H multipôles (a.u.)	
van der Waals	R^0 (Å)	ϵ (kcal/mol)	Q	0.25983
O	3.405	0.110	d_x	-0.03859
H	2.655	0.0135	d_y	-0.05818
$H_{réduction}$	91 %		Q_{xx}	-0.03673
polarisabilité	α (Å ³)		Q_{yy}	-0.10739
O	0.837		Q_{xz}	-0.00203
H	0.496		Q_{zz}	0.14412

Le champ de force *AMOEBA* a été paramétré pour de petites molécules organiques [22] (eau, méthane, propanol, ...), des ions [30] (sodium, potassium, ...) et certains acides aminés [23] (N-méthylacetamide, glycine, leucine, ...).

2.3.1 Calcul du potentiel externe

Dans le modèle de Stone, les moments permanents sont localisés sur chaque centre atomique. Nous pouvons écrire les composantes de chaque site sous la forme d'un vecteur \mathbf{M} :

$$\mathbf{M} = [q, \mu_x, \mu_y, \mu_z, Q_{xx}, Q_{xy}, \dots, Q_{zz}]^\dagger \quad (32)$$

où q est la charge, μ_α ($\alpha \in \{x, y, z\}$) est le moment dipolaire et $Q_{\alpha\beta}$ ($\alpha, \beta \in \{x, y, z\}$) est le moment quadrupolaire du site considéré.

La détermination des multipôles utilisés dans *AMOEBA* [23] a été effectuée à partir de calculs *ab initio* sur des groupes moléculaires permettant de représenter un fragment de la molécule étudiée en utilisant le programme GDMA³.

Le potentiel externe sur B induit par A ($V^A(B)$) peut alors s'écrire :

$$V^A(B) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left\{ q \left(\frac{1}{R} \right) - \hat{\mu}_\alpha \nabla_\alpha \left(\frac{1}{R} \right) + \frac{1}{3} \hat{\Theta}_{\alpha\beta} \nabla_\alpha \nabla_\beta \left(\frac{1}{R} \right) - \dots \right\} \quad (33)$$

En reprenant les notations de Stone :

$$V^A(B) \equiv Tq - T_\alpha \hat{\mu}_\alpha + \frac{1}{3} T_{\alpha\beta} \hat{\Theta}_{\alpha\beta} - \dots + \frac{(-1)^{(n)}}{(2n-1)!!} T_{\alpha\beta\dots\nu}^{(n)} \tilde{\xi}_{\alpha\beta\dots\nu}^{(n)} \quad (34)$$

où le terme !! signifie que nous effectuons la factorielle en ne prenant que les nombres impairs, $\tilde{\xi}$ est le moment multipolaire à l'ordre n , $\alpha = (x, y, z)$ et \mathbf{T} représente la matrice d'interaction multipolaire (définie équation (13)).

Dans le champ de force *AMOEBA*, les moments quadrupolaires ont été définis de telle sorte que ce tenseur s'écrive "sans-trace" et symétrique, ce qui permet de simplifier la définition d'un quadrupôle dans son repère local.

Cette hypothèse sur l'écriture des quadrupôles ramène le développement du champ externe (équation (34)) à :

$$V^A(B) \equiv Tq - T_\alpha \hat{\mu}_\alpha + T_{\alpha\beta} \hat{\Theta}_{\alpha\beta} \quad (35)$$

Afin de calculer le potentiel généré sur un atome 1, par un atome 2 possédant une charge (q), un moment dipolaire (μ_x, μ_y, μ_z), un moment quadrupolaire ($\theta_{xx}, \theta_{xy}, \theta_{xz}, \theta_{yy}, \theta_{yz}, \theta_{zz}$) et une distance interatomique (R), nous devons calculer :

$$\begin{aligned} V^2(1) &= \frac{q}{4\pi\epsilon_0 R} + \frac{(x_2 - x_1)}{4\pi\epsilon_0 R^3} \mu_x + \frac{(y_2 - y_1)}{4\pi\epsilon_0 R^3} \mu_y + \frac{(z_2 - z_1)}{4\pi\epsilon_0 R^3} \mu_z \\ &+ \frac{3(x_2 - x_1)(x_2 - x_1) - R^2}{4\pi\epsilon_0 R^5} \theta_{xx} + \frac{3(x_2 - x_1)(y_2 - y_1)}{4\pi\epsilon_0 R^5} \theta_{xy} + \frac{3(x_2 - x_1)(z_2 - z_1)}{4\pi\epsilon_0 R^5} \theta_{xz} \\ &+ \frac{3(y_2 - y_1)(y_2 - y_1) - R^2}{4\pi\epsilon_0 R^5} \theta_{yy} + \frac{3(y_2 - y_1)(z_2 - z_1)}{4\pi\epsilon_0 R^5} \theta_{yz} + \frac{3(z_2 - z_1)(z_2 - z_1) - R^2}{4\pi\epsilon_0 R^5} \theta_{zz} \end{aligned} \quad (36)$$

³<http://www-stone.ch.cam.ac.uk/programs.html>

Le calcul des dérivées successives du potentiel, c'est-à-dire le champ (F_α) et les dérivées du champ ($F_{\alpha\beta}$), en gardant toujours le moment quadrupolaire sans trace, s'obtient en effectuant :

$$F_\alpha^A(B) = -T_\alpha q + T_{\alpha\beta} \hat{\mu}_B - T_{\alpha\beta\gamma} \hat{\Theta}_{\beta\gamma} \quad (37)$$

$$F_{\alpha\beta}^A(B) = -T_{\alpha\beta} q + T_{\alpha\beta\gamma} \hat{\mu}_B - T_{\alpha\beta\gamma\delta} \hat{\Theta}_{\beta\gamma} \quad (38)$$

Ces calculs ont été développés et réarrangés sous forme de fonctions d'ordre différentes (nommées fonctions \mathcal{G}_L), dans l'article de W. Smith [31]. Cette modification permet une intégration plus simple dans le code et plus économique en temps de calcul.

2.3.2 Moments dipolaires induits

Dans un champ de force non-polarisable, les déformations du nuage électronique soumis à l'influence d'un champ électrique externe ne peuvent pas être prises en compte. Pour les représenter, le modèle avec des moments dipolaires induits est utilisé. Ces déformations sont modélisées en introduisant un nouveau paramètre, la **polarisabilité**, notée α_i . Dans le cas présent, nous allons considérer la polarisabilité comme étant un scalaire au lieu du tenseur (3×3). Cette approximation est généralement valable dans le cas d'un liquide ou d'un gaz, puisque la molécule est alors animée d'un mouvement de libre rotation sur elle-même. En conséquence, sa polarisabilité apparente peut être moyennée sur toutes les directions de l'espace.

La détermination des polarisabilités atomiques a été obtenue [23] grâce aux valeurs expérimentales disponibles dans la littérature, par exemple, celles de Applequist [32] déterminées par des expériences de réfraction.

Ces moments dipolaires induits sont calculés en utilisant la théorie de la réponse linéaire [28] pour chaque site polarisable. Ainsi, le dipôle induit localisé sur le site i s'écrit :

$$\mu_{i,\alpha}^{ind} = \alpha_i E_{i,\alpha} \quad (39)$$

où α_i est la polarisabilité atomique et $E_{i,\alpha}$ la somme des champs électriques créés par les multipôles permanents et les dipôles induits. En développant l'écriture de $E_{i,\alpha}$, dans l'équation (39), les dipôles induits peuvent s'écrire sous la forme :

$$\mu_{i,\alpha}^{ind} = \alpha_i \left(\sum_{\{j\}} \mathbf{T}_\alpha^{ij} \mathbf{M}_j + \sum_{\{j'\}} \mathbf{T}_{\alpha\beta}^{ij'} \mu_{j',\beta}^{ind} \right) \quad \text{pour } \alpha, \beta = x, y, z \quad (40)$$

avec $\{j\}$ l'ensemble des sites multipolaires permanents à l'exception de i , $\{j'\}$ l'ensemble des centres polarisables à l'exception de i , $\mathbf{M}_j = [q_j, \mu_{j,x}, \mu_{j,y}, \mu_{j,z}, \dots]^\dagger$ les composantes des multipôles permanents sur le site j et $\mathbf{T}_\alpha^{ij} = [T_\alpha, T_{\alpha x}, T_{\alpha y}, T_{\alpha z}, T_{\alpha xx}, T_{\alpha xy}, T_{\alpha xz}, T_{\alpha yy}, T_{\alpha yz}, T_{\alpha zz}]$ (dans le cas de *AMOEB*A) la matrice d'interaction entre le site i et le site j .

Lorsque les autres moments dipolaires induits polarisent un site, on parle de polarisation mutuelle. Un moment dipolaire induit dépend du champ électrique généré par tous les moments induits, eux-mêmes étant dépendant du champ généré par ce moment. La détermination des moments induits nécessite donc une résolution itérative de l'équation (40).

Cependant, lorsque différents sites sont très proches, une **catastrophe de polarisation** [19] peut se produire. Cette catastrophe de polarisation peut s'expliquer en développant les termes de polarisabilité moléculaire perpendiculaire et parallèle, dans le cas d'une molécule diatomique AB :

$$\alpha_{\parallel} = \frac{\alpha_A + \alpha_B + \frac{4\alpha_A\alpha_B}{r^3}}{1 - \frac{4\alpha_A\alpha_B}{r^6}} \quad (41)$$

$$\alpha_{\perp} = \frac{\alpha_A + \alpha_B - \frac{2\alpha_A\alpha_B}{r^3}}{1 - \frac{\alpha_A\alpha_B}{r^6}} \quad (42)$$

avec α_A et α_B les polarisabilités atomiques de A et B (respectivement).

Nous observons que la polarisabilité moléculaire peut tendre vers l'infini lorsque, par exemple, r tend vers $(\alpha_A\alpha_B)^{1/6}$.

Par exemple, en prenant $\alpha_A = \alpha_B = 2 \text{ \AA}^3$ (valeurs assez courantes), le dénominateur de l'équation (42), tend vers 0 pour $r \simeq 1.26 \text{ \AA}$.

Thole [19] a identifié cette catastrophe comme étant liée au caractère ponctuel des multipôles. Il a proposé de les exprimer comme une distribution de charges localisée sur le centre multipolaire.

Le champ de force *AMOEBA* met en œuvre cette correction en exprimant la distribution de charge sous la forme d'une exponentielle décroissante en R^3 :

$$\rho = \frac{3a}{4\pi} \exp(-au^3) \quad (43)$$

Où $u = \frac{R_{ij}}{(\alpha_i\alpha_j)^{1/6}}$, et α_i (resp. α_j) est la polarisabilité au site i (resp. j).

En conséquence, le tenseur d'interaction (équation (13)) est modifié de la façon suivante :

$$T_{\alpha}^D = -\lambda_3 \frac{R_{\alpha}}{R^3} \quad (44)$$

$$T_{\alpha\beta}^D = \lambda_5 \frac{3R_{\alpha}R_{\beta}}{R^5} - \lambda_3 \frac{\delta_{\alpha\beta}}{R^3} \quad (45)$$

...

avec λ_i les coefficients de *damping* pour $i \in \{3, 5, 7, 9\}$:

$$\lambda_3 = 1 - \exp(-au^3) \quad (46)$$

$$\lambda_5 = 1 - (1 + au^3)\exp(-au^3) \quad (47)$$

...

Les termes restants ont été développés par P. Ren et J. W. Ponder [22].

Nous remarquons que cette modification revient à ajouter les paramètres de Thole au moment dipolaire, en considérant par exemple, une interaction entre une charge et un dipôle :

$$q.T_{\alpha}^D \cdot \mu = -q.\lambda_3 \frac{R_{\alpha}}{R^3} \cdot \mu \quad (48)$$

$$= q.T_{\alpha} \cdot \lambda_3 \mu \quad (49)$$

Or le terme $\lambda_3 \mu$ représente bien un dipôle auquel a été ajouté un paramètre de "Thole" permettant d'annuler la catastrophe de polarisation.

3 Détails de programmation

L'objectif de cette partie est de montrer, de manière succincte et schématisée, les communications entre les logiciels ainsi que les cycles algorithmiques permettant de résoudre, de façon itérative, les équations présentées précédemment.

3.1 Communication QM/MM

Un des objectifs du travail consiste à assurer la communication entre les logiciels *TINKER* et *Gaussian 03*. Pour cela, un fichier *foo.qmmm* est partagé entre les deux programmes.

Un exemple de fichier *foo.qmmm* est donné ci-dessous. il est créé lorsque *TINKER* envoie des informations vers *Gaussian 03* :

TKEnergy	5.63165795				
TKCoords	1	-.05794000	.00000000	.04686000	
TKGradient	1	-.00012447	.00000000	5.79753011	
TKESPF1	1	-.04287051	-.00199463	.00000000	-.02998670
TKESPF21	1	-.00144020	.00000000	-.00169708	
TKESPF22	1	.00374204	.00000000	-.04553124	
TKCoords	2	.88522000	.00000000	-.10596000	
TKGradient	2	-.00642068	.00000000	.02123421	
TKESPF1	2	-.03604293	.00657323	.00000000	-.02141671
TKESPF21	2	-.00375454	.00000000	.01698046	
TKESPF22	2	.00230695	.00000000	-.02773689	
TKCoords	3	-.13056000	.00000000	1.01810000	
TKGradient	3	.38064163	.00000000	18.93630143	
TKESPF1	3	-.09744967	-.00530291	.00000000	-.10196144
TKESPF21	3	-.01206541	.00000000	-.00171173	
TKESPF22	3	.02371123	.00000000	-.23269060	
TKEnd					

Nous pouvons voir divers paramètres qui sont écrits dans le fichier *foo.qmmm* :

- * **TKEnergy** : énergie de la partie MM ;
- * **TKCoords** : coordonnées (x , y , z) d'un atome quantique ;
- * **TKGradient** : gradient classique (pour le calcul des forces) sur l'atome i ;
- * **TKESPF1** : potentiel et champ électrostatique sur l'atome i ;
- * **TKESPF21 et TKESPF22** : dérivées du champ sur l'atome i ;
- * **TKEnd** : définit la fin du fichier.

Dans le cas inverse, *Gaussian 03* fournit des informations à *TINKER* via le fichier *foo.qmmm* :

Gaussian03	0	1		
	-.05794000	.00000000	.04686000	
	.88522000	.00000000	-.10596000	
	-.13056000	.00000000	1.01810000	
Multipoles				
1	-0.51966000			
2	0.25983000			
3	0.25983000			

Les informations fournies par ce fichier sont :

- * **1^{ère} ligne** : indique le programme QM utilisé, ce couplage existe également avec Molcas⁴;
- * **2-4^{èmes} lignes** : coordonnées des atomes définis dans *Gaussian 03* ;
- * **5-8^{èmes} lignes** : "charges atomiques quantiques" définies par l'équation (26).

3.2 Calcul quantique

En pratique, la méthode ESPF est implémentée en effectuant des boucles (nommées microitérations) à l'intérieur du calcul SCF (*Self-Consistent Field*) et permet de calculer la correction à l'Hamiltonien de cœur à chaque pas du SCF. Nous posons comme nouvelle approximation que le champ électrique dû à un atome quantique peut être reproduit par les charges ESPF (relation (26)).

Le potentiel $V^A(B)$ (équation (35)) est généré par tous les multipôles, y compris les dipôles induits. Mais ces derniers répondent, de manière auto-cohérente, au champ électrique généré par les parties QM et MM.

La figure 1 montre l'enchaînement du calcul.

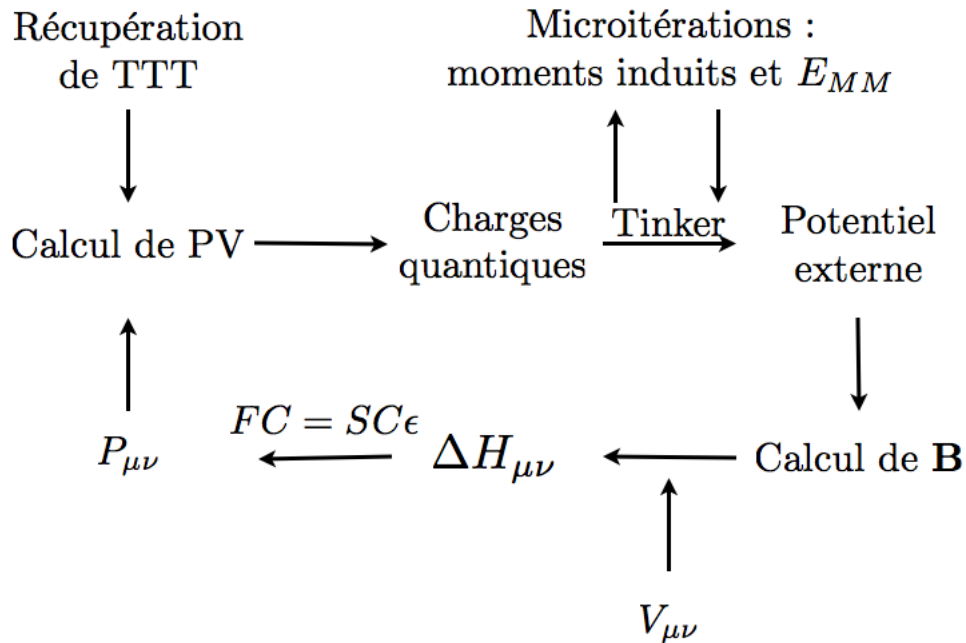


FIG. 1 – Cycle permettant de modifier l'Hamiltonien de cœur dans la méthode ESPF.

En développant brièvement les étapes, nous avons :

- * **Récupération de TTT** : la valeur de TTT ($(\mathbf{T}^\dagger \mathbf{T})^{-1} \mathbf{T}^\dagger$) a été calculée précédemment (dans une autre partie de programme déjà écrite) et stockée dans un fichier temporaire. Ce tableau a l'avantage de ne pas changer au cours des différents cycles permettant de modifier l'Hamiltonien de cœur ;
- * **Calcul de PV** : ce vecteur est la contraction de la matrice densité avec les intégrales $V_{\mu\nu}^K$;

⁴<http://www.teokem.lu.se/molcas/>

- * **Charges quantiques** : nous allons pouvoir, grâce à une sous-routine, calculer les charges sur les atomes définis dans la partie quantique. Ces charges rentrent dans le calcul du champ électrique ressenti par tous les centres polarisables MM ;
- * **Potentiel externe** : le calcul du potentiel externe est fourni par *TINKER* ;
- * **Calcul de \mathbf{B}** : le vecteur \mathbf{B} (équation (24)) est alors calculé par *Gaussian 03* ;
- * $\Delta\mathbf{H}_{\mu\nu}$: correction de l'Hamiltonien de cœur par contraction des $V_{\mu\nu}^K$ avec B^K ;
- * $\mathbf{P}_{\mu\nu}$: la nouvelle matrice densité est alors calculée en résolvant les équations de Roothaan [33] ($\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\epsilon$, où \mathbf{F} est la matrice de Fock, \mathbf{C} la matrice des coefficients des Orbitales Moléculaires (O.M.) et ϵ les valeurs propres des O.M.) ;
- * **Convergence** : si la convergence de la matrice densité est atteinte, le cycle est interrompu. Sinon, le nouveau terme PV devra être recalculé.

Le cycle de convergence (SCF), qui permet de résoudre les équations de Roothaan, dans le cas d'un calcul avec l'interaction ESPF, n'est pas différent d'un calcul standard et est schématisé à la figure 2.

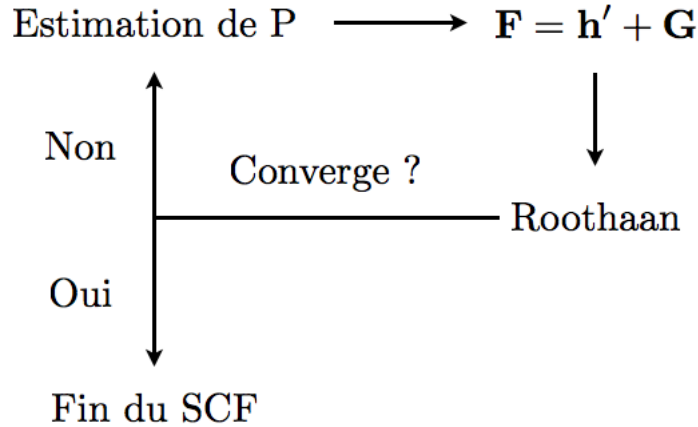


FIG. 2 – Représentation d'un cycle SCF.

Nous pouvons alors expliciter les divers termes présents sur le schéma :

- * **Estimation de \mathbf{P}** : afin de commencer la résolution itérative des équations de Roothaan, il faut une estimation de la matrice densité. Au premier cycle, celle-ci est obtenue par une méthode "rapide", puis affinée au fur et à mesure des cycles ;
- * $\mathbf{F} = \mathbf{h}' + \mathbf{G}$: la matrice de Fock utilisée dans les équations de Roothaan est décomposable en deux termes :
 - \mathbf{h}' : la matrice Hamiltonien de cœur regroupant tous les termes mono-électroniques et la correction ESPF ;
 - \mathbf{G} : la matrice d'interaction biélectronique se décompose selon : $\mathbf{G}(\mathbf{P}) = \mathbf{J}(\mathbf{P}) - \frac{1}{2}\mathbf{K}(\mathbf{P})$ avec \mathbf{J} (resp. \mathbf{K}) la matrice des intégrales de Coulomb (resp. d'échange).
- * **Roothaan** : les équations de Roothaan sont alors résolues. En déterminant si la matrice densité a varié ou non (suivant un critère de convergence donné en début du calcul) lors de ce cycle, nous pouvons savoir si la convergence est atteinte et sortir du cycle ou recommencer avec la nouvelle matrice densité.

Lors d'un calcul de gradient, les forces calculées doivent prendre en compte la correction ESPF. Par exemple, lors d'un processus d'optimisation de géométrie moléculaire, un autre type de cycle est nécessaire (voir figure 3).

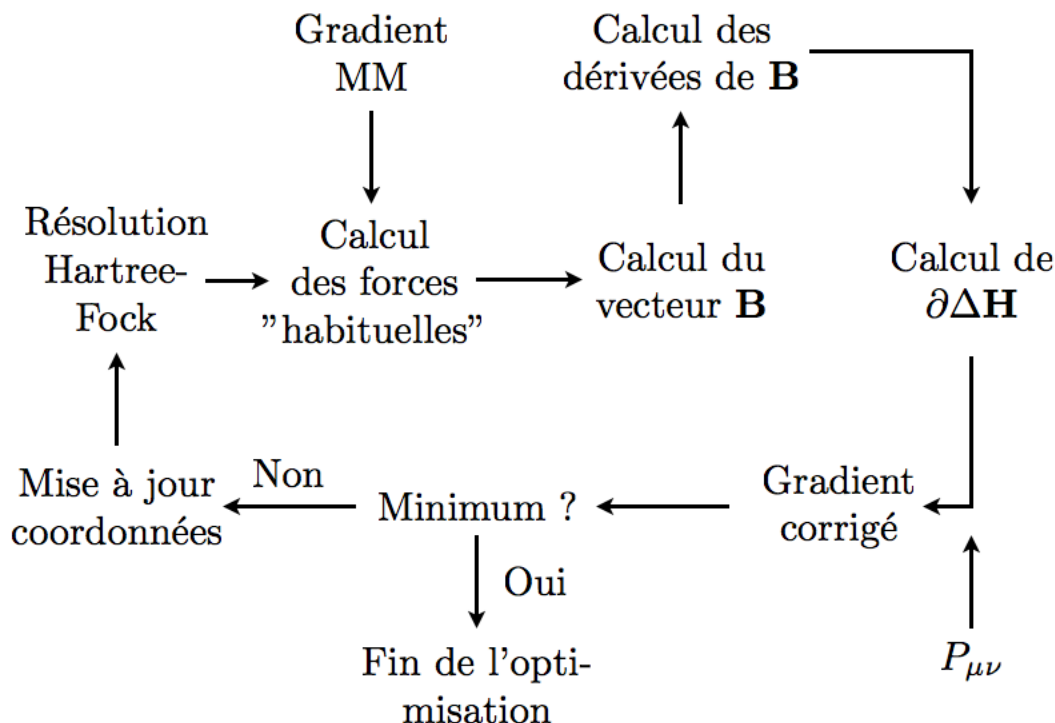


FIG. 3 – Calcul des forces et optimisation de la géométrie dans la méthode ESPF.

Les grandes lignes du schéma sont :

- * **Gradient MM** : à l'aide du fichier *foo.qmmm*, les valeurs du gradient MM sont récupérées ;
- * **Calcul des forces** : les forces sur les atomes (sans interaction avec la partie MM) sont calculées. Dans la méthode ESPF, une composante externe leur est alors ajoutée :
 - Calcul du vecteur \mathbf{B} (équation (24)) ;
 - Calcul des dérivées de \mathbf{B} (équation (29)) ;
 - Calcul de $\partial\Delta\mathbf{H}$ (équation (28)) ;
- * **Gradient corrigé** : gradient "in vacuo" + gradient MM + gradient ESPF.

3.3 Calcul de mécanique moléculaire

Dans le logiciel *TINKER*, le calcul du potentiel électrostatique MM et de ses dérivées successives permet à *Gaussian 03* d'évaluer les opérateurs d'interaction ESPF (équation (22)).

Cette évaluation du potentiel et de ses dérivées successives s'effectue en calculant l'énergie d'interaction électrostatique entre un moment multipolaire fixé de manière artificielle à 1 et localisé sur un atome QM et tous les autres multipôles MM.

Nous pouvons écrire, par exemple, dans le cas d'une interaction charge/(charge et dipôle) :

$$E_{\text{électrostatique}} = qT(q' + \mu'_x + \mu'_y + \mu'_z) \xrightarrow{q=1} Tq' + T\mu'_x + T\mu'_y + T\mu'_z = V_{\text{électrostatique}} \quad (50)$$

Lorsque nous fixons la valeur de la charge à 1, nous observons que l'équation (50) et (34) ont la même forme. Nous pouvons effectuer cette manipulation sur tous les moments multipolaires, et ainsi nous obtenons le potentiel (équation (35)), le champ électrique (équation (37)) et les dérivées du champ (équation (38)).

4 Calculs de validation de la méthode

4.1 Comparaison calculs "informatiques" et calculs "à la main"

Le dimère de l'eau utilisé pour effectuer des calculs tests est représenté à la figure 4.

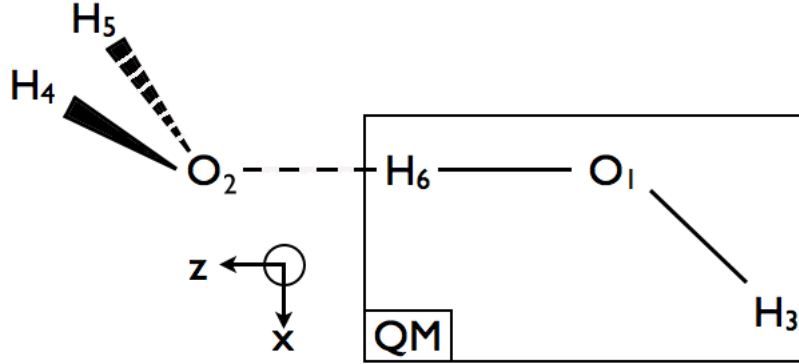


FIG. 4 – Représentation du dimère de l'eau.

Afin de vérifier que les fonctions $\mathcal{G}_{\mathcal{L}}$ ont été codées de manière satisfaisante, le potentiel externe et le champ électrique sur les atomes quantiques du dimère de l'eau ont été calculés suivant le modèle de Stone et sont comparés à un calcul "à la main".

Les moments multipolaires de l'eau et les polarisabilités sont donnés dans le tableau 1.

Les résultats des calculs "à la main" obtenus sont regroupés dans le tableau 2.

De cette manière, nous avons pu vérifier que la sous-routine créée donnait les bons résultats et pouvait être utilisée pour effectuer le calcul du potentiel externe.

TABLE 2 – Décomposition du potentiel électrostatique (en $e.\text{\AA}^{-1}$) sur les atomes définis dans la partie quantique et champ électrostatique (en $e.\text{\AA}^{-2}$) suivant l'axe x pour l'atome 1. Les autres valeurs du champ et des dérivées du champ ne sont pas affichées dans ce tableau.

q	μ_x	μ_y	μ_z	θ_{xx}	θ_{xy}	θ_{xz}	θ_{yy}	θ_{yz}	θ_{zz}	total
$V^2(1)$	-0,190133	0,000000	-0,009391	0,000541	0,000000	0,000007	-0,000578	0,000000	-0,000074	-0,199851
$V^4(1)$	0,076942	-0,000007	-0,000724	0,000070	0,000001	0,000008	-0,000051	0,000043	0,000021	0,076425
$V^5(1)$	0,076942	-0,000007	-0,000724	0,000070	0,000001	0,000008	-0,000051	0,000043	0,000021	0,076425
									$\sum_i V^i(1) :$	-0,047001
$V^2(3)$	-0,170669	0,000000	-0,007172	0,000272	0,000000	0,000157	-0,000418	0,000000	-0,000045	-0,178436
$V^4(3)$	0,069978	-0,000025	-0,000178	0,000037	0,000004	0,000026	-0,000039	0,000028	0,000014	0,069616
$V^5(3)$	0,069978	-0,000025	-0,000178	0,000037	0,000004	0,000026	-0,000039	0,000028	0,000014	0,069616
									$\sum_i V^i(3) :$	-0,039204
$V^2(6)$	-0,294871	0,000229	-0,022581	0,002014	0,000000	-0,000068	-0,002156	0,000000	-0,000275	-0,318882
$V^4(6)$	0,106594	-0,000013	-0,001925	0,000186	0,000005	0,000021	-0,000112	0,000155	0,000052	0,105699
$V^5(6)$	0,106594	-0,000013	-0,001925	0,000186	0,000005	0,000021	-0,000112	0,000155	0,000052	0,105699
									$\sum_i V^i(6) :$	-0,107484
$F_x^2(1)$	0,000712	-0,001374	0,000000	0,000055	0,000000	0,001581	0,000019	0,000000	0,000005	0,000993
$F_x^4(1)$	-0,001670	-0,000027	0,000047	-0,000041	0,000031	0,000198	0,000009	-0,000028	-0,000008	-0,001475
$F_x^5(1)$	-0,001670	-0,000027	0,000047	-0,000041	0,000031	0,000198	0,000009	-0,000028	-0,000008	-0,001475
									$\sum_i F_x^i(1) :$	-0,001957

4.2 Comparaison champ de force polarisable et champ de force non-polarisable

Afin de comparer et d’apprécier l’apport du champ de force polarisable, nous allons comparer les charges atomiques ESPF d’une molécule d’eau dans le dimère de l’eau. Cette comparaison s’effectue à géométrie du dimère fixe, déterminée au niveau de théorie B3LYP/6-31G(d).

Trois modèles théoriques sont considérés :

- un calcul QM ;
- un calcul QM/MM non-polarisable ;
- un calcul QM/MM polarisable.

Les charges atomiques sont regroupées dans le tableau 3.

TAB. 3 – Valeurs des charges ESPF calculées pour un champ de force polarisable et non-polarisable et valeurs des charges calculées en DFT.

	$q(O_1)$	$q(H_3)$	$q(H_6)$
QM/MM Polarisable	-0.734	0.368	0.366
QM/MM Non-polarisable	-0.799	0.364	0.434
QM	-0.755	0.376	0.396

Il faut noter que la somme des charges portées par la molécule d’eau considérée n’est pas égale à 0.0 dans le cas du calcul QM, ce qui traduit un certain transfert de charge dû à la liaison hydrogène.

Ceci dit, nous remarquons que les valeurs obtenues pour le modèle QM/MM polarisable sont en meilleur accord avec les charges QM que celles obtenues pour un système non-polarisable. Cette différence est certainement liée à la polarisation puisque la molécule d’eau présente une forte polarisabilité [34] (valeur moyenne de $9.83 \pm 0.02 \text{ \AA}^3$).

Remarquons en particulier que l’erreur sur la charge portée par l’atome d’oxygène est divisée par deux grâce à l’utilisation du modèle QM/MM polarisable.

Les résultats obtenus sur un exemple simple étant concluant, nous allons étudier les résultats obtenus sur un autre exemple, le dimère du benzène.

4.3 Application : dimère du benzène

Le benzène est une molécule apolaire (dans un environnement non soumis à un champ électrique), mais fortement polarisable suivant l’axe aromatique. Cette propriété est due aux électrons π conjugués des liaisons carbone-carbone. Ces électrons étant délocalisés sur l’ensemble de la molécule, l’influence d’un champ électrique externe sera fortement ressentie au niveau de cette partie de la molécule et déformera le "nuage" d’électrons π .

Les influences de cette délocalisation explique de manière satisfaisante un phénomène de chimie supramoléculaire [35], le *pi-stacking*. Cet arrangement particulier des molécules aromatiques est lié à un effet d’aromaticité entre les cycles. Le *pi-stacking* permet, par exemple, d’expliquer les arrangements observés dans des assemblages macromoléculaires comme l’hélice alpha d’un brin d’ADN.

Il existe trois formes stables du dimère du benzène [36] représentées figure 5.

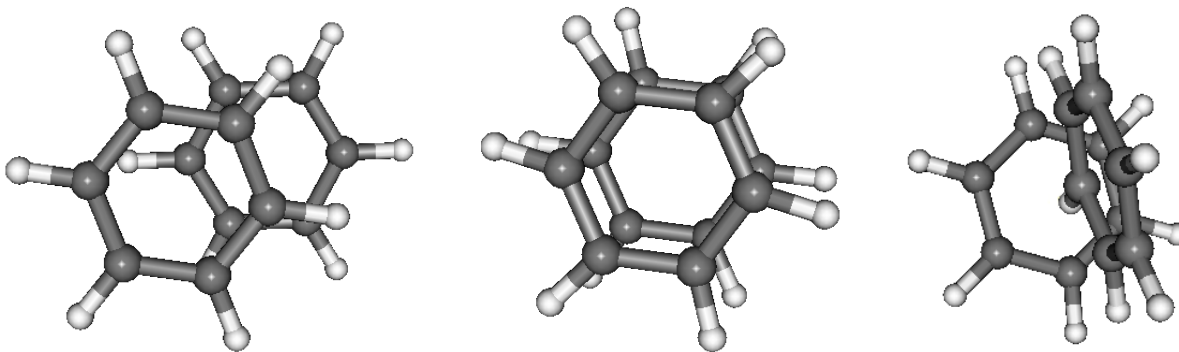


FIG. 5 – Schéma des différents benzènes stables, de gauche à droite, la forme π décalée, π -*stackée* et en T.

Les forces de dispersion intervenant dans les interactions entre les deux molécules nécessitent un traitement quantique corrélé. Les fonctionnelles courantes utilisées en DFT n'étant pas adaptées, le niveau de théorie quantique retenu est MP2/6-31G(d). L'optimisation de la géométrie du dimère à ce niveau de théorie permet de retrouver la forme π -décalée.

En reprenant la géométrie optimisée du dimère du benzène, nous avons effectué une optimisation de la géométrie en QM/MM non-polarisable, QM/MM polarisable, MM non-polarisable et MM polarisable afin de comparer les structures obtenues. La distance d'équilibre ($R=3.73510 \text{ \AA}$) entre les centres de masse varie très peu, de l'ordre de 0.1 \AA , par rapport à la géométrie du dimère calculé en MP2/6-31G(d). Cette faible variation est certainement due à la paramétrisation du champ de force effectuée au niveau de théorie MP2/aug-cc-pVTZ.

Puisque nous n'avons pu observer de grandes variations sur l'optimisation du dimère, nous avons effectué un scan relaxé sur la distance intercycle variant entre 3.4 et 4.5 \AA par pas de 0.1 \AA (voir figure 6).

Remarquons en premier point que l'étendue des énergies est très réduite, les différences constatées ne sont donc pas très significatives. Cependant, les deux courbes d'énergie MM sont très similaires et présentent un minimum légèrement décalé et une surface beaucoup plus aplatie. La courbe QM/MM non-polarisable reste relativement proche des courbes MM en éloignant les deux monomères. Nous constatons que l'utilisation d'un champ de polarisable en QM/MM permet de corriger ce comportement et présente un minimum plus proche de celui de la courbe QM.

Enfin, remarquons un décrochage des courbes après 4.3 \AA . Il correspond au passage soudain de la forme π -décalée à la forme en T. Etrangement, ce changement de conformation se traduit par une augmentation de l'énergie en QM/MM alors qu'elle se traduit par une diminution de celle-ci en QM et en MM. Ce point reste à éclaircir.

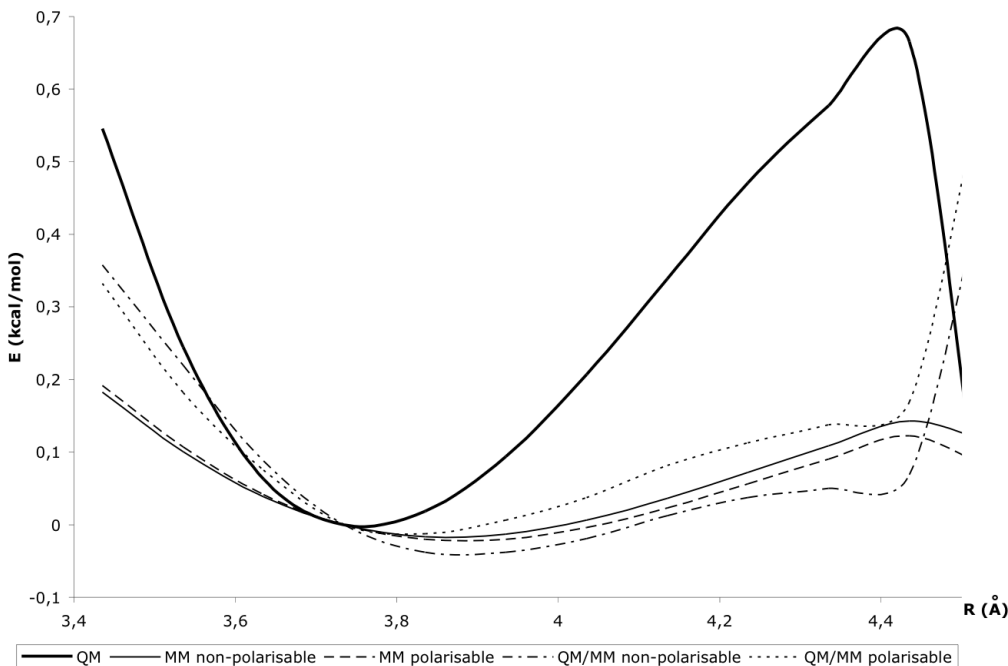


FIG. 6 – Scan relaxé sur la distance intercyle (R). Les énergies reportées en ordonnées ont pour origine l'énergie à $R=3.73510 \text{ \AA}$ (minimum pour le calcul QM).

5 Conclusion

Nous avons présenté ici une méthode de couplage QM/MM utilisant un champ de force polarisable. Ce couplage est effectué avec un logiciel de mécanique moléculaire (*TINKER*) comprenant le champ de force polarisable (*AMOEBA*) et un logiciel de chimie quantique (*Gaussian 03*) auquel nous avons apporté des modifications permettant de calculer, grâce une méthode d'interaction électrostatique, les termes mono-électroniques perturbatifs dus à l'environnement classique. Cette méthode hybride permet ainsi de prendre en compte à la fois la polarisabilité du sous-système quantique et celle du sous-système classique.

Nous nous sommes particulièrement attachés à développer une méthode théorique permettant de résoudre simultanément les problèmes itératifs de résolution des équations de Hartree-Fock et de détermination des moments dipolaires induits.

Le programme implémenté a été validé sur un système simple, le dimère de l'eau. Nous avons pu voir, par exemple, que l'utilisation du champ de force polarisable permet d'améliorer la distribution de charge dans la partie quantique.

L'énergie totale d'un dimère de benzène a été calculée en faisant varier la distance entre les noyaux benzéniques. Nous avons constaté que les structures optimisées sont toutes très proches mais que l'utilisation de notre méthodologie QM/MM polarisable améliore la qualité de la surface d'énergie potentielle (respectivement à la surface QM).

Les systèmes moléculaires considérés dans ce travail ne sont pas représentatifs d'un système

QM/MM intéressant et les corrections apportées par l'utilisation du champ de force polarisable semblent minimales. Il reste donc à tester la fiabilité et les performances d'un tel couplage dans des études de réactivité chimique ou photochimique.

Lors de cette étude, nous n'avons considéré que des dimères interagissant entre eux de manière non-liée. Cependant, lorsque les deux sous-systèmes quantiques et classiques sont reliés par des liaisons chimiques il est alors nécessaire de casser ces liaisons. Le fragment quantique comprend alors des valences libres artificielles. L'ajout d'*atomes de liaison* [37] (généralement un atome d'hydrogène) permet de saturer ces valences libres. Un tel atome est fictif et ne peut donc pas interagir, en principe, avec les atomes classiques sauf de manière électrostatique (le contraire provoquant parfois des instabilités numériques). Cet atome étant toujours proche d'un atome classique, il est susceptible d'interagir fortement avec lui. Si l'atome classique est polarisable, cette proximité pourrait provoquer une catastrophe de polarisation. Ce problème devra être examiné.

Dans le chapitre 2.2.1, les moments multipolaires localisés sur les atomes QM ont été définis à l'ordre 0. Or ce développement pourrait être d'un ordre supérieur. Ceci permettrait peut-être d'obtenir un comportement plus proche d'un calcul quantique ou de l'expérience. En principe, le dimère de l'eau est caractérisé par une certaine polarisation hors du plan de la molécule QM ce qui ne peut être pris en compte par l'approximation des charges. Le développement à l'ordre 1 des opérateurs ESPF permettrait alors de définir des charges et dipôles QM plus aptes à représenter cette polarisation hors du plan. Ce développement existe déjà mais n'a pas été pris en compte dans les travaux présentés ici.

Dans l'introduction, nous avons évoqué la photochimie, sur des molécules telles que le rétinol dans la rhodopsine, comme exemple d'utilisation des méthodes QM/MM. L'utilisation des champs de force polarisables aurait pour avantage de décrire qualitativement la variation de la distribution de charge de l'environnement lors des transitions électroniques. Le champ de force *AMOEBA* ne possédant pas tous les paramètres nécessaires pour effectuer cette simulation, la détermination des paramètres manquants devra être menée dans un proche avenir. De plus, le niveau de théorie requis pour une telle étude dépasse l'approximation mono-déterminante de la fonction d'onde électronique. Le couplage QM/MM réalisé lors de cette étude sera donc étendu aux méthodes MCSCF (MultiConfigurational Self Consistent Field).

Références

- [1] Szabo, A, Ostlund, NS, Modern Quantum Chemistry : Introduction to Advanced Electronic Structure Theory, Dover Publications, **1996**.
- [2] Kohn, W, Sham, LJ, *Phys. Rev.*, **1965**, *140*, 4A, 1133–1138.
- [3] et W. Kohn, PH, *Phys. Rev.*, **1964**, *136*, 3B, 864–871.
- [4] Møller, C, Plesset, MS, *Phys. Rev.*, **1934**, *46*, 7, 618–622.
- [5] Warshel, A, Levitt, M, *J. Mol. Bio.*, **1976**, *103*, 2, 227–249.
- [6] Lin, H, Truhlar, DG, *Theor. Chem. Acc. (Theoretica Chimica Acta)*, **2005**, *117*, 2, 185–199.
- [7] Ferré, N, Cembran, A, Garavelli, M, Olivucci, M, *Theor. Chem. Acc. (Theoretica Chimica Acta)*, **2004**, *112*, 4, 335–341.
- [8] Ferré, N, Olivucci, M, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 23, 6868–6869.
- [9] Yu, H, van Gunsteren, WF, *Comp. Phys. Comm.*, **2005**, *172*, 2, 69–85.
- [10] Vorobyov, IV, Anisimov, VM, MacKerell, AD, *J. Phys. Chem. B*, **2005**, *109*, 40, 18 988 –18 999.
- [11] Lamoureux, G, Roux, B, *J. Chem. Phys.*, **2003**, *119*, 6, 3025–3039.
- [12] Anisimov, VM, Lamoureux, G, Vorobyov, IV, Huang, N, Roux, B, MacKerell, AD, *J. Chem. Theor. Comput.*, **2004**, *1*, 1, 153–168.
- [13] Stern, HA, Kaminski, GA, Banks, JL, Zhou, R, Berne, BJ, Friesner, RA, *J. Phys. Chem. B*, **1999**, *103*, 22, 4730 –4737.
- [14] Harder, E, Kim, B, Friesner, RA, Berne, BJ, *J. Chem. Theor. Comput.*, **2004**, *1*, 1, 169–180.
- [15] Patel, S, Mackerell, AD, Brooks, CL, *J. Comput. Chem.*, **2004**, *25*, 12, 1504–1514.
- [16] Patel, S, Brooks, CL, *J. Comput. Chem.*, **2003**, *25*, 1, 1–16.
- [17] Mochizuki, Y, Komeiji, Y, Ishikawa, T, Nakano, T, Yamataka, H, *Chem. Phys. Lett.*, **2007**, *437*, 1-3, 66–72.
- [18] Piquemal, JP, Cisneros, GA, Reinhardt, P, Gresh, N, Darden, TA, *J. Chem. Phys.*, **2006**, *124*, 104101, 12.
- [19] Thole, BT, *Chem. Phys.*, **1981**, *59*, 3, 341–350.
- [20] Guillot, B, Guissani, Y, *J. Chem. Phys.*, **2001**, *114*, 15, 6720–6733.
- [21] Masella, M, Cuniasse, P, *J. Chem. Phys.*, **2003**, *119*, 3, 1866–1873.
- [22] Ren, P, Ponder, JW, *J. Phys. Chem. B*, **2003**, *107*, 24, 5933–5947.
- [23] Ren, P, Ponder, JW, *J. Comput. Chem.*, **2002**, *23*, 16, 1497–1506.
- [24] Ferré, N, Ángyán, JG, *Chem. Phys. Lett.*, **2002**, *356*, 3-4, 331–339.
- [25] Dupuis, M, Aida, M, Kawashima, Y, Hirao, K, *J. Chem. Phys.*, **2002**, *117*, 3, 1242–1255.
- [26] Bryce, RA, Buesnel, R, Hillier, IH, Burton, NA, *Chem. Phys. Lett.*, **1997**, *279*, 5-6, 367–371.
- [27] Gordon, MS, Freitag, MA, Bandyopadhyay, P, Jensen, JH, Kairys, V, Stevens, WJ, *J. Phys. Chem. A*, **2001**, *105*, 2, 293–307.
- [28] Stone, AJ, The theory of intermolecular forces, International series of monographs on chemistry, **1996**.
- [29] Nymand, TM, Linse, P, *J. Chem. Phys.*, **2000**, *112*, 14, 6152–6160.
- [30] Grossfield, A, Ren, P, Ponder, JW, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 50, 15 671–15 682.

- [31] Smith, W, *CCP5 Newsletter*, **1998**, *46*, 18–30.
- [32] Applequist, J, Carl, JR, Fung, KK, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 9, 2952–2960.
- [33] Roothaan, CCJ, *Rev. Mod. Phys.*, **1951**, *23*, 2, 69 – 89.
- [34] Maroulis, G, *Chem. Phys. Lett.*, **1998**, *289*, 3-4, 403–411.
- [35] Lehn, JM, La chimie supramoléculaire. Concepts et perspectives, De Boeck, **1997**.
- [36] Chipot, C, Jaffe, R, Maigret, B, Pearlman, DA, Kollman, PA, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 45, 11 217–11 224.
- [37] Ferré, N, Olivucci, M, *J. Mol. Struct. : THEOCHEM*, **2003**, *632*, 1, 71–82.