

Partie 8

Introduction à la simulation moléculaire

- I. Approche numérique de la thermodynamique statistique
- II. Description d'un système moléculaire
- III. La méthode Monte Carlo
- IV. La Dynamique Moléculaire
- V. Aspects pratiques des Simulations Moléculaires
- VI. Applications et exemples

VI. Applications et exemples

1. Étude structurale et dynamique de fluides
2. Adsorption dans un matériau poreux
3. Étude du diagramme de phases de fluides

1. Étude structurale et dynamique de fluides – Position du problème

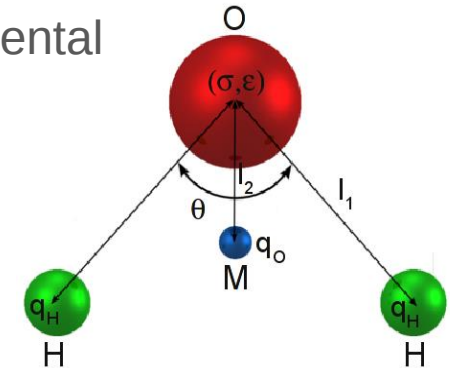
- Objectifs : Etudier les propriétés de l'eau liquide dans différentes conditions de température et/ou de pression
 - Propriétés thermodynamiques : Densité, Capacité calorifique,...
 - Propriétés de transport : Coefficient de diffusion,...
- Questions à se poser :
 - Quelle description moléculaire : QM ? MM ?
 - Dans quel ensemble statistique faire les simulations ?
 - Quelle méthode utiliser : DM ? MC ?
 - Quels paramètres utiliser dans la simulation ?
 - Quelle taille utiliser pour le système (nombre de molécules) ?
 - Comment créer une configuration initiale ?
 -

1. Étude structurale et dynamique de fluides – choix de méthodes

• Choix de la description moléculaire :

- Propriétés thermodynamiques dans l'état électronique fondamental
- Représentation MM préférable car échantillonnage plus important que précision du calcul de l'énergie
- Choix d'un champ de force : modèle TIP4P (rigide)

$$V(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r}$$



σ (Å)	ϵ (kJ.mol ⁻¹)	l_1 (Å)	l_2 (Å)	q_H (e)	θ (°)
3,1589	0,7749	0,9572	0,1546	0,5564	104,52

• Ensemble statistique :

- Densités dans des conditions de (p, T) : ensemble isotherme-isobare
- Capacités calorifiques :
 - ✦ À volume constant : ensemble canonique
 - ✦ À pression constante : ensemble isotherme-isobare
- Dépendant de la quantité à calculer...

1. Étude structurale et dynamique de fluides – Protocole

- Choix de la méthode :

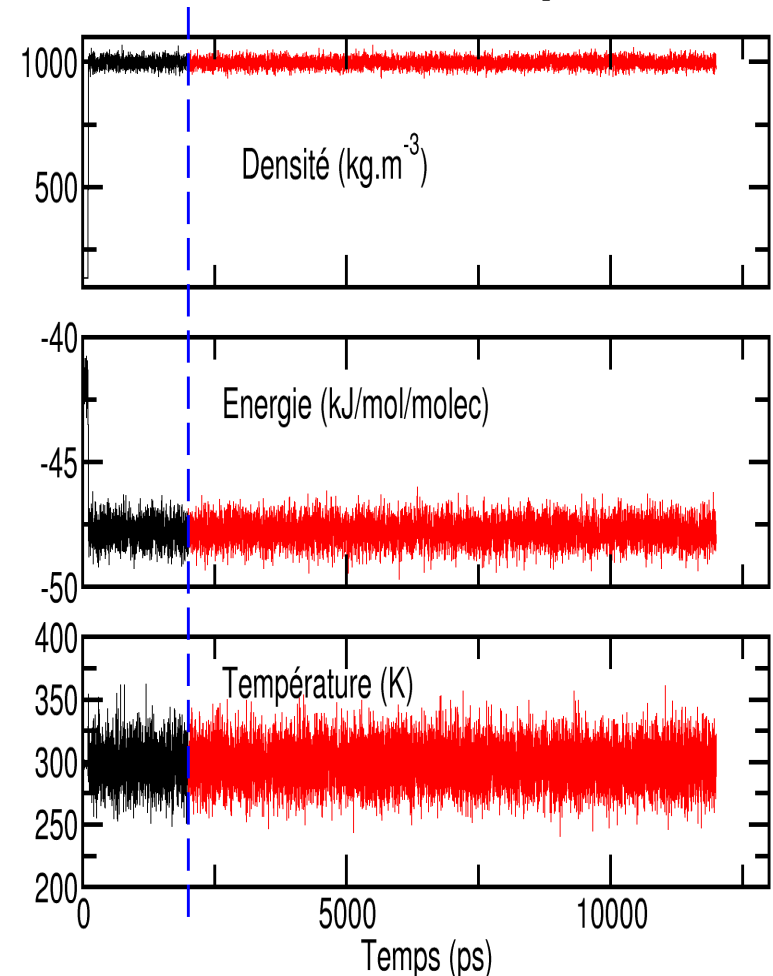
- Propriétés thermodynamiques statiques : DM ou MC
- Propriétés de transport : nécessitent la notion de successivité temporelle : DM uniquement

- Protocole de simulation type de DM :

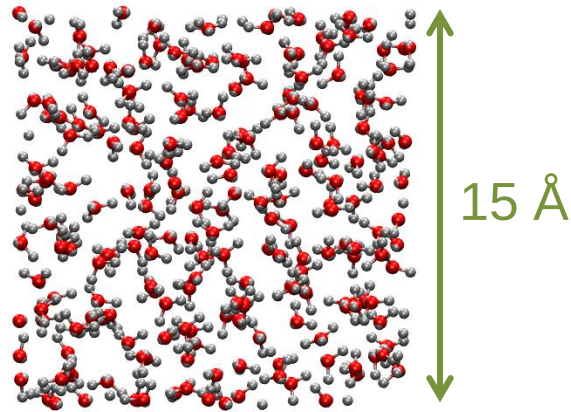
- Choix du nombre de molécules : 216 ou 512 dans les exemples suivants
- Choix du pas de temps
- Choix des paramètres ($p, T, r_c, \dots$)
- Protocole (exemple) :
 - ✦ Création d'une configuration initiale en plaçant les molécules sur une grille régulière
 - ✦ 2 ns d'équilibration (N, p, T)
 - ✦ Phase de production : 10ns

Protocole de simulation

$T = 298\text{K}$; $N = 216$; $p = 1\text{bar}$



Quelle valeur choisir pour le rayon de coupure r_c ?



216 molécules d'eau TIP4P
 $p = 1$ bar et $T = 298$ K

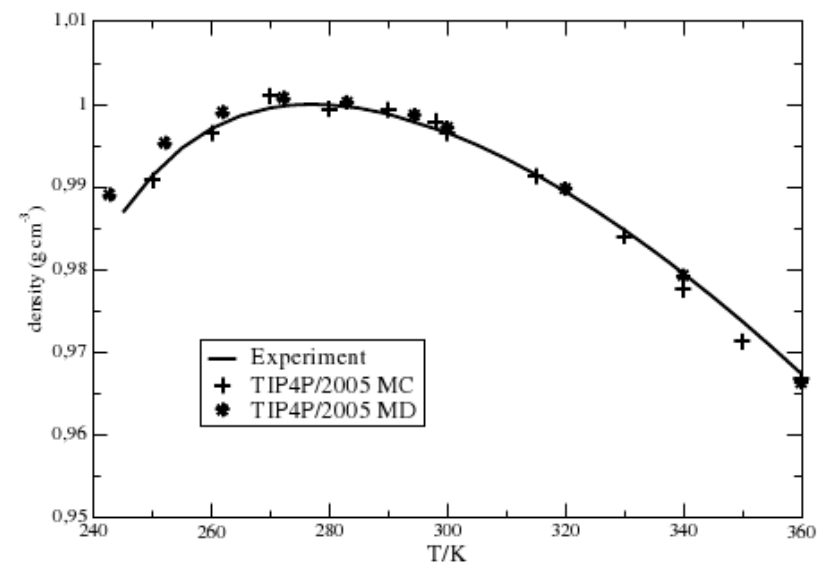
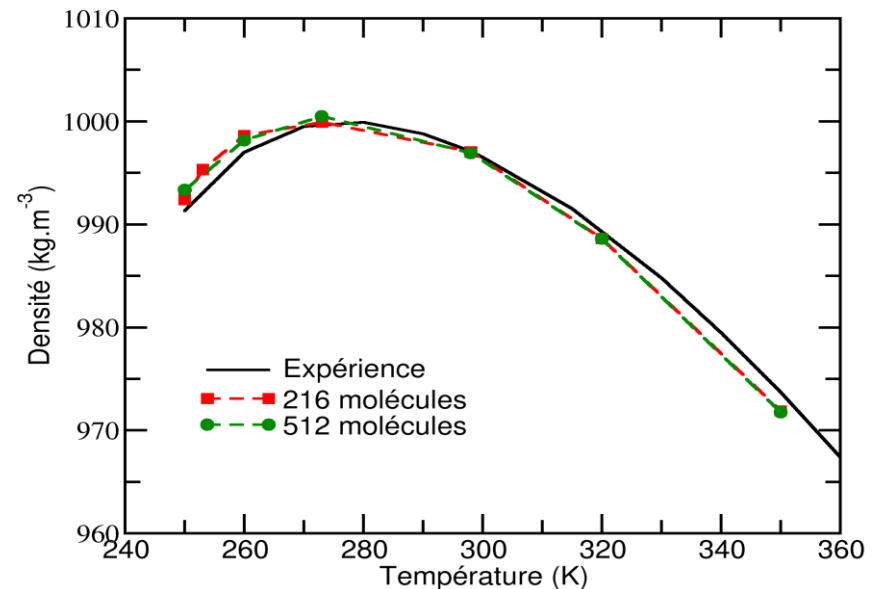
σ (Å)	ε (kJ.mol ⁻¹)
3,1589	0,7749

<https://app.wooclap.com/events/TTKJEL/questions/5ffef97f2d9b7111c05ec646>

1. Étude structurale et dynamique de fluides – Densité

- Effet de la taille du système :
 - Négligeable sur la valeur moyenne de la densité
 - Incertitude plus grande si le nombre de molécules est plus petit (fluctuations plus grandes)
 - Compromis temps de calcul/précision

- Choix de la méthode :
 - Résultats tout à fait similaires en DM ou MC



1. Étude structurale et dynamique de fluides – Propriétés dérivées

- Coefficient de compressibilité isotherme :

$$\kappa_T = -\frac{1}{V} \left(\frac{\partial V}{\partial p} \right)_{N,T} = \frac{\langle V^2 \rangle - \langle V \rangle^2}{k_B T \langle V \rangle}$$

- Méthode de simulation :

- Ensemble (N, p, T)
- MC ou DM

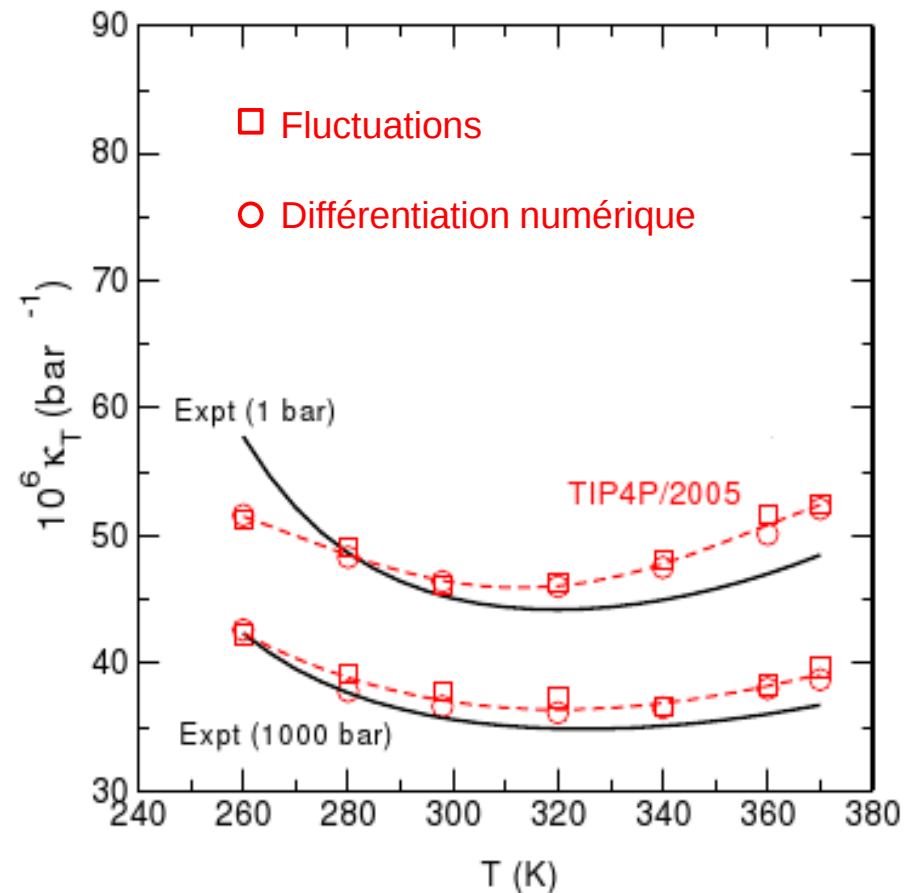
- Différentiation numérique autour de p_0 :

- 3 simulations (N, p, T_0) :
en p_0 , $p_0 - \delta p$, et $p_0 + \delta p$

- Évaluation de κ_T :

$$\kappa_T \simeq -\frac{1}{V(p_0)} \times \frac{V(p_0 + \delta p) - V(p_0 - \delta p)}{2\delta p}$$

- Calcul direct : à partir des fluctuations dans une simulation (N, p_0, T_0)



1. Étude structurale et dynamique de fluides – Diffusion

- Coefficient de diffusion :

- Loi de Fick
- $\vec{J} = -D \overrightarrow{\text{grad}} C$

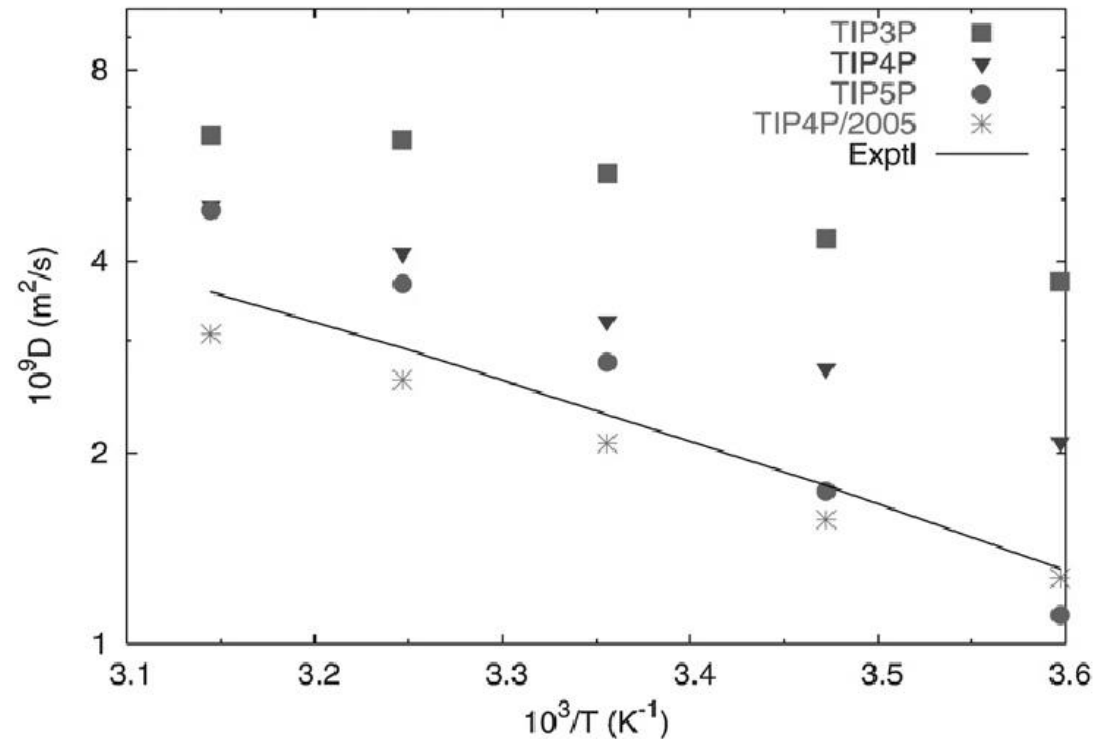
- Méthode de calcul :

- Formule de Green-Kubo :

$$D = \frac{1}{3} \int_0^\infty \langle \vec{v}_i(t) \cdot \vec{v}_i(0) \rangle dt$$

- Formule d'Einstein :

$$D = \frac{1}{6t} \langle |\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(0)|^2 \rangle$$



- Grandeur liée à la dynamique du système :

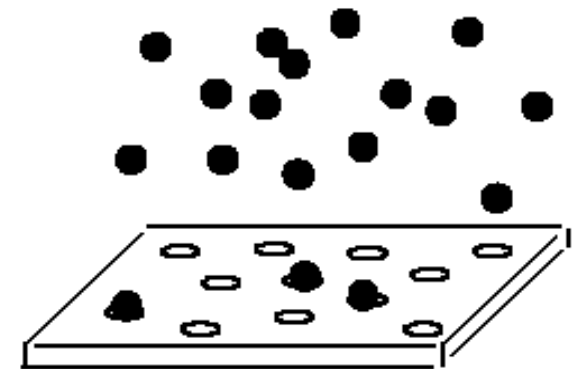
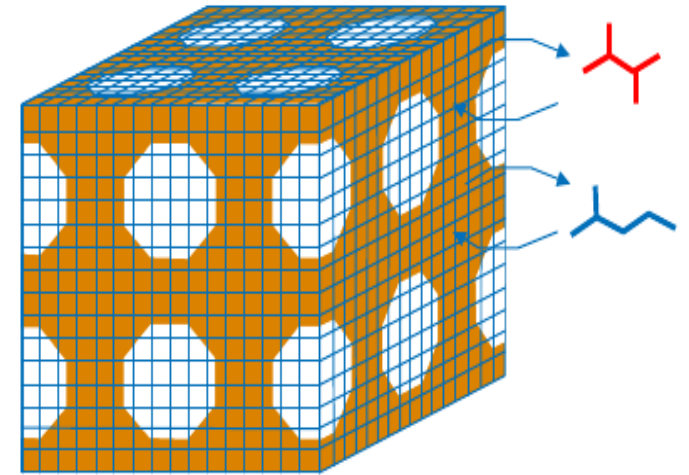
→ Dynamique moléculaire nécessaire

VI. Applications et exemples

1. Étude structurale et dynamique de fluides
2. Adsorption dans un matériau poreux
3. Étude du diagramme de phases de fluides

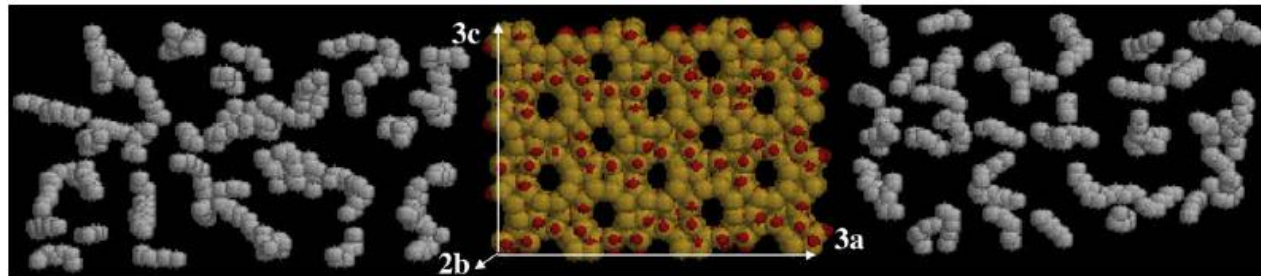
2. Adsorption dans un matériau poreux – Position du problème

- Adsorption : fixation d'une molécule sur un substrat
 - Physisorption : liaisons faibles intermoléculaires
 - Chimisorption : création de liaisons covalentes
- Matériaux poreux :
 - Rapport surface/volume important
 - Applications nombreuses : catalyse, séparation,...
- Isotherme d'adsorption :
 - Evolution de la quantité de particules adsorbées en fonction de la pression à température fixée
 - Exemple : isotherme de Langmuir vue en TD
- Questions à se poser :
 - Quelle description moléculaire : QM ? MM ?
 - Dans quel ensemble statistique faire les simulations ?
 - Quelle méthode utiliser : DM ? MC ?
 -



2. Adsorption dans un matériau poreux – Protocole 1

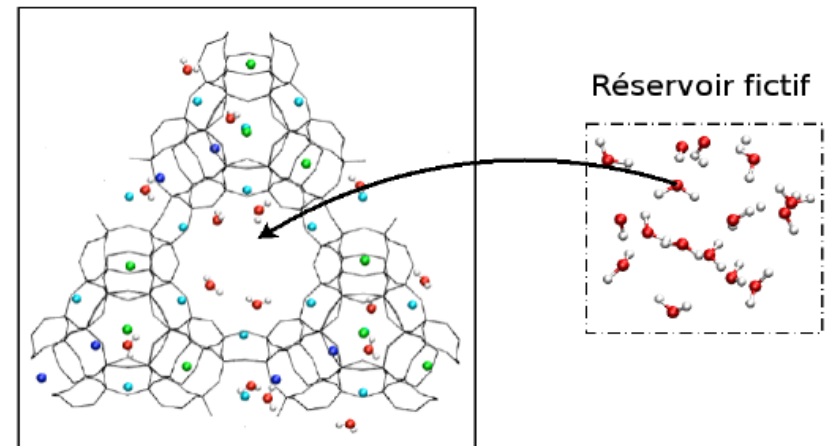
- Etude de la physisorption : Mécanique Moléculaire
- Etude dans l'ensemble canonique (N, V, T):
 - Nécessite la prise en compte des 2 phases adsorbées et fluides



- Possibilité de faire du MC ou de la DM
- Tracé de l'isotherme d'adsorption :
 - ✦ Comptage du nombre de molécules dans le solide à l'équilibre
 - ✦ Calcul ou estimation de la pression dans le gaz (formule du viriel ou loi des GP)
- Avantages / Inconvénients :
 - ✦ Simple à imaginer, « modèle de la situation réelle »
 - ✦ Nécessite de grandes boîtes de simulation pour avoir un excès de gaz
 - ✦ Effets de surface peuvent être importants, risque d'obtention d'hystérésis « cinétiques »

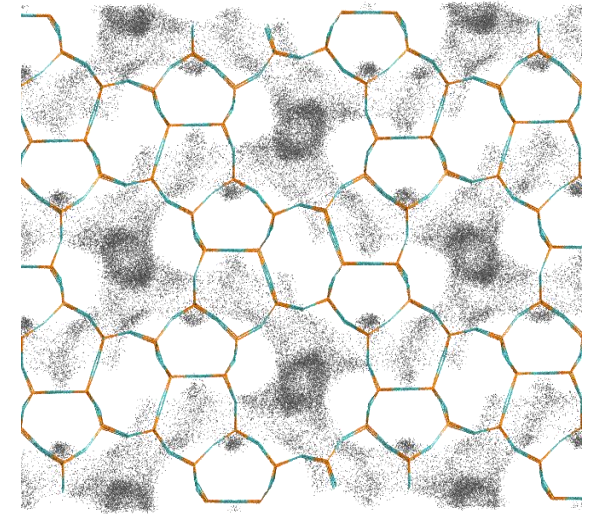
2. Adsorption dans un matériau poreux – Protocole 2

- Etude de la physisorption : Mécanique Moléculaire
- Etude dans l'ensemble grand-canonique (μ, V, T) :
 - Ensemble naturellement adapté à l'étude de systèmes en équilibre avec un réservoir de molécules
 - Prise en compte uniquement de la phase adsorbée (substrat et adsorbat)
 - Seulement MC (difficulté technique d'ajouter des molécules en DM – discontinuité de l'énergie)
- Tracé de l'isotherme d'adsorption :
 - Comptage du nombre de molécules dans le solide à l'équilibre : $N = f(\mu)$
 - Pression de la phase externe reliée à la valeur de μ imposée : relation $\mu = g(p)$
 - ✦ Adsorbat gazeux – modèle du gaz parfait : $\mu(T) = \mu^0(T) + RT \ln \frac{p}{p_0}$
 - ✦ Adsorbat liquide : calcul de μ dans des simulations (N, V, T) ou (N, p, T) - méthode du test d'insertion de Widom

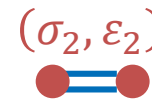
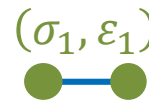


2. Adsorption dans un matériau poreux – Exemple

- Adsorption sélective d'alcane (C_2H_6 et C_2H_4) dans des silicalites
- Silicalite :
 - Alumino-silicate cristallin (zéolithe)
 - Arrangement de tétraèdres TO_4 , où $T=Al, Si$
 - Création de canaux interconnectés de diamètres 5-20 Å
- Champs de forces :
 - Molécules peu polaires : champs de force de type Lennard-Jones



$$E(r) = 4\varepsilon_i \left[\left(\frac{\sigma_i}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_i}{r} \right)^6 \right]$$

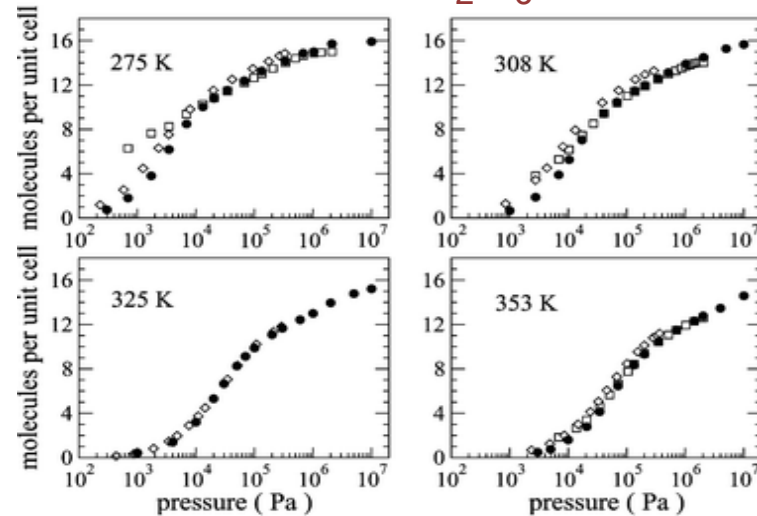


- Première étape : valider le champs de force sur l'adsorption de corps pur
- Deuxième étape : prédire la sélectivité d'adsorption

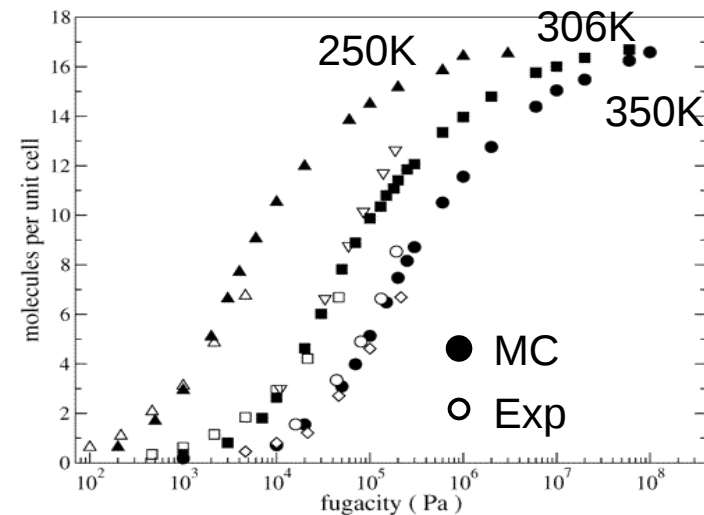
2. Adsorption dans un matériau poreux – Exemple

- Isothermes d'adsorption des corps purs dans l'ensemble (μ, V, T)

Éthane C_2H_6



Éthène C_2H_4



- Bonne reproduction des données expérimentales pour les corps purs : **validation du champ de force**
- Calcul des grandeurs thermodynamiques d'adsorption :** Modélisation par des isothermes de Langmuir

$$N = \frac{N_{sat} K p}{1 + K p} \quad \ln K = \ln \left(\frac{k_{ads}}{k_{des}} \right) = \frac{\Delta_r H^0}{RT} - \frac{\Delta_r S^0}{R}$$

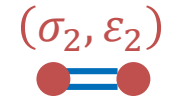
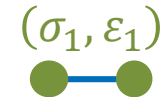
	éthane	éthène
$\Delta_r H^0$ (kJ.mol ⁻¹)	-31	-27
$\Delta_r S^0$ (J.K ⁻¹ .mol ⁻¹)	-181	-175

Pascual, Ungerer, Tavitian, Pernot, et Boutin, *PCCP* **2003**

Ungerer, Tavitian, et Boutin, ed. *Technip*, **2005**

2. Adsorption dans un matériau poreux – Exemple

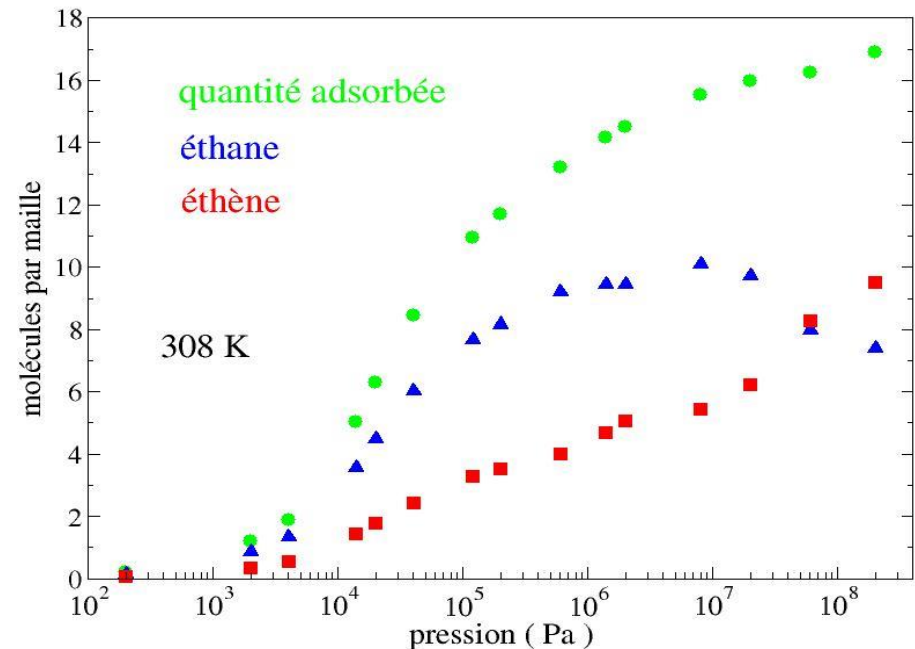
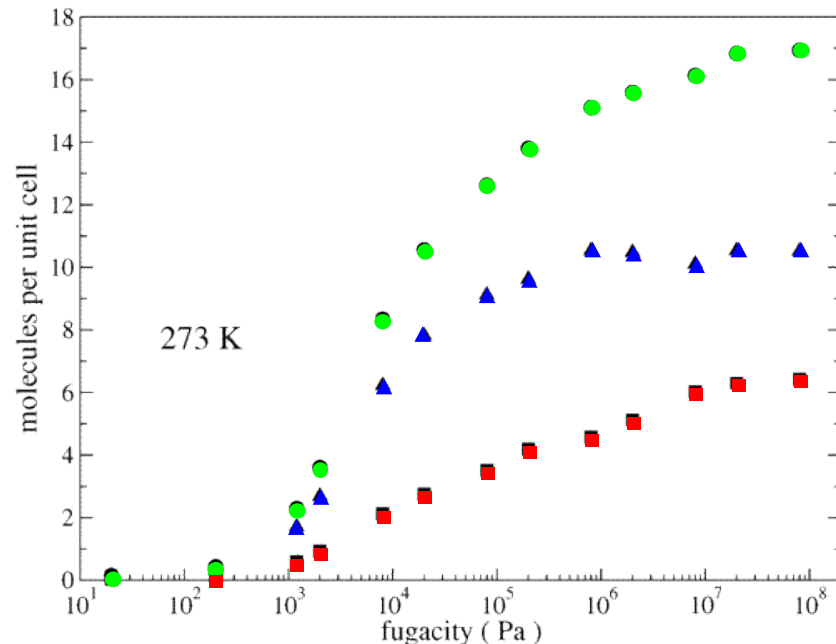
- Adsorption d'un mélange éthane/éthène
- Ensemble statistique : Ensemble grand canonique (μ_1, μ_2, V, T)
- Interaction entre deux molécules :
 - Molécules identiques : paramètres LJ du corps pur
 - Molécules de type différent : règles de mélange



$$\sigma_{12} = \frac{\sigma_1 + \sigma_2}{2} \quad \varepsilon_{12} = \sqrt{\varepsilon_1 \varepsilon_2}$$

2. Adsorption dans un matériau poreux – Exemple

- Mélange équimolaire éthane/éthène – ensemble grand canonique (μ_1, μ_2, V, T)
- Prédiction de la sélectivité d'adsorption à différentes températures



- Sélectivité dépendante de T et p :
 - A basse T et p : adsorption de l'éthane favorisée pour des raisons enthalpiques
 - A haute T et/ou p : adsorption de l'éthène favorisée pour des raisons entropiques

	éthane	éthène
$\Delta_r H^0$ (kJ.mol ⁻¹)	-31	-27
$\Delta_r S^0$ (J.K ⁻¹ .mol ⁻¹)	-181	-175

VI. Applications et exemples

1. Étude structurale et dynamique de fluides
2. Adsorption dans un matériau poreux
3. Étude du diagramme de phases de fluides

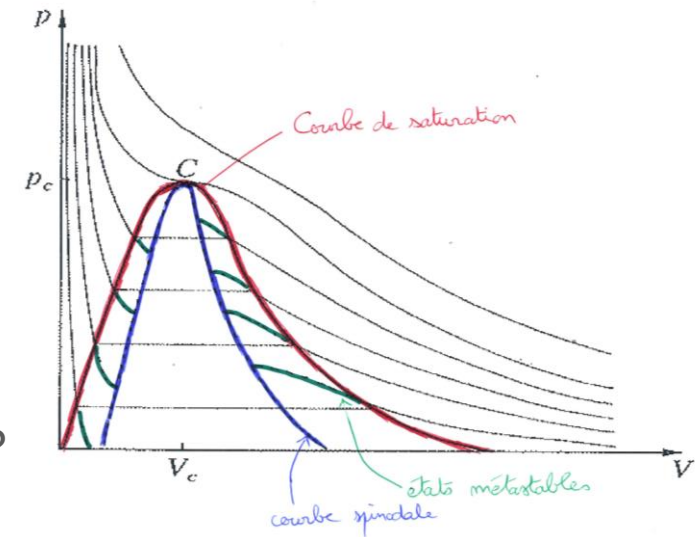
3. Étude du diagramme de phase de fluides – Position du problème

- Objectif : Etudier la transition de phase liquide/vapeur

- Tracé du diagramme de phases : $\rho_l(T)$ et $\rho_g(T)$
- Pression de vapeur saturante $p_{sat}(T)$

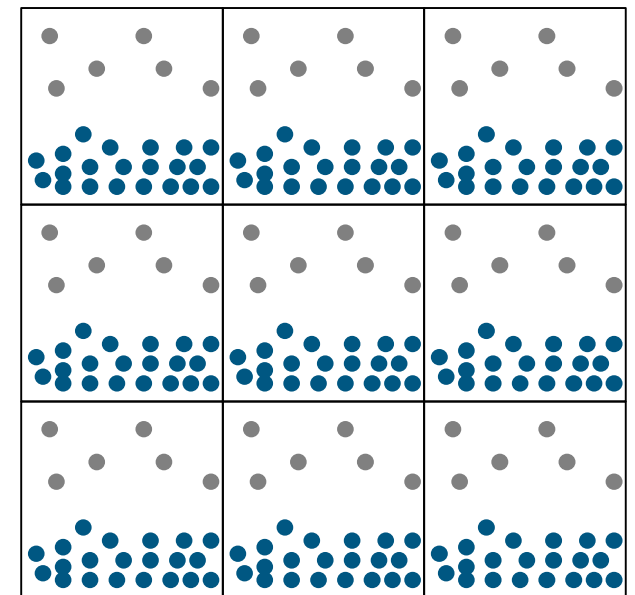
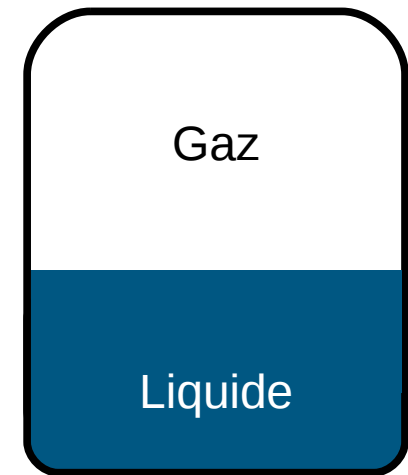
- Questions à se poser :

- Quelle description moléculaire : QM ? MM ?
- Dans quel ensemble statistique faire les simulations ?
- Quelle méthode utiliser : DM ? MC ?
- Quels paramètres utiliser dans la simulation ?
- Quelle taille utiliser pour le système (nombre de molécules) ?
- Comment créer une configuration initiale ?
-



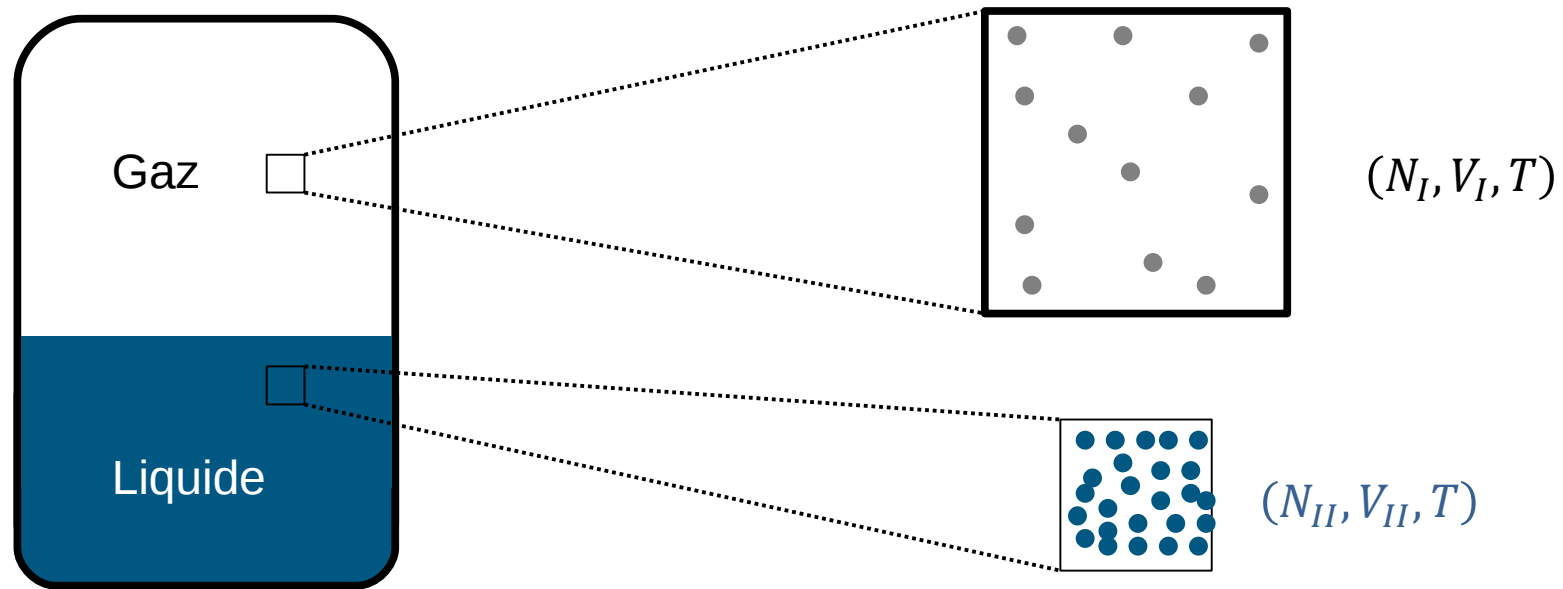
3. Étude du diagramme de phase de fluides – Méthode

- Approche « naïve » :
 - Ensemble (N, V, T)
 - 2 phases dans le système
 - DM ou MC
 - Calcul des propriétés thermodynamiques :
 - ✦ la pression dans les 2 phases $\rightarrow p_{sat}(T)$
 - ✦ La densité des deux phases : $\rho_l(T)$ et $\rho_g(T)$
- Mais effets d'interface très importants car taille du système petite
- Conséquences :
 - Résultats dépendant du point de départ
 - Phénomènes d'hystérésis



3. Étude du diagramme de phase de fluides

- Une solution : simulation MC dans l'ensemble de Gibbs :
 - Simulation simultanée de deux systèmes correspondant à chacune des phases
 - Volume et Nombre de particules total constant



$$N_I + N_{II} = N = C^{te}$$

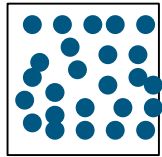
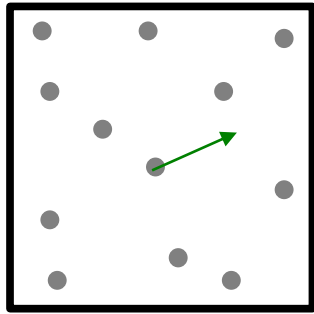
$$V_I + V_{II} = V = C^{te}$$

Probabilité d'une configuration :

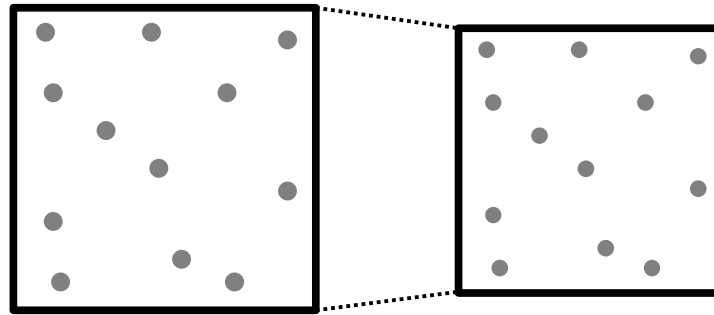
$$\mathcal{P}(\mathcal{C}_j) \propto \frac{N!}{N_I! N_{II}!} V_I^{N_I} V_{II}^{N_{II}} \exp\left(-\frac{E_I + E_{II}}{k_B T}\right)$$

3. Étude du diagramme de phase de fluides – Ensemble de Gibbs

Translation, rotation



Changement de volume simultané



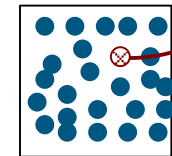
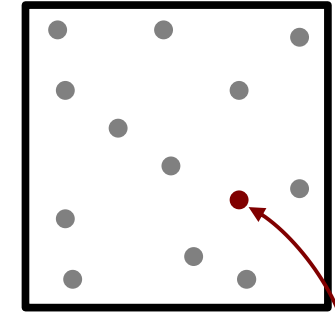
$$V_I = V_I - \delta V$$



$$V_{II} = V_{II} + \delta V$$

Assure l'égalité des pressions des deux boîtes

Transfert de molécule



Assure l'égalité des potentiels chimiques

$$P(\mathcal{C}_i \rightarrow \mathcal{C}_k) = \min \left(1, \exp \left(-\frac{\Delta(E_I + E_{II})}{k_B T} \right) \right)$$

$$P(\mathcal{C}_i \rightarrow \mathcal{C}_k) = \min \left(1, \frac{N_{II} V_I}{(N_I + 1) V_{II}} \exp \left(-\frac{\Delta(E_I + E_{II})}{k_B T} \right) \right)$$

$$P(\mathcal{C}_i \rightarrow \mathcal{C}_k) = \min \left(1, \left(\frac{V_I - \delta V}{V_I} \right)^{N_I} \left(\frac{V_{II} + \delta V}{V_{II}} \right)^{N_{II}} \exp \left(-\frac{\Delta(E_I + E_{II})}{k_B T} \right) \right)$$

3. Étude du diagramme de phase de fluides – Résultats

Évolution de la densité dans les deux boîtes à une température donnée :

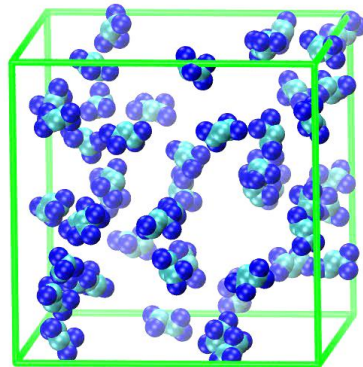
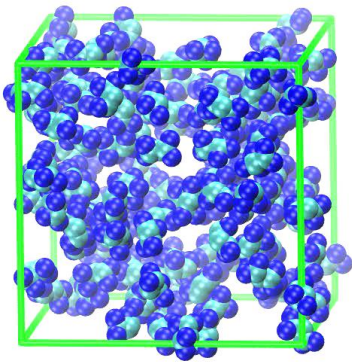
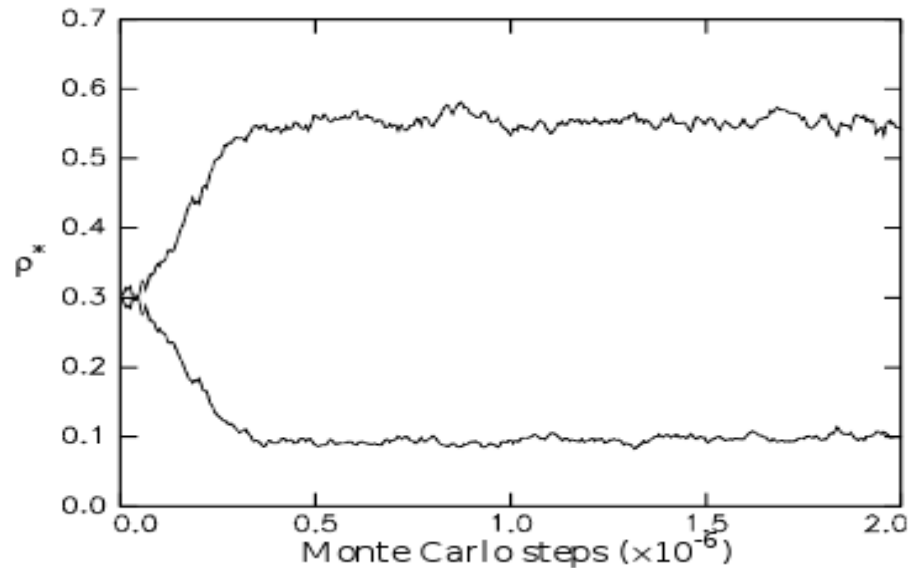
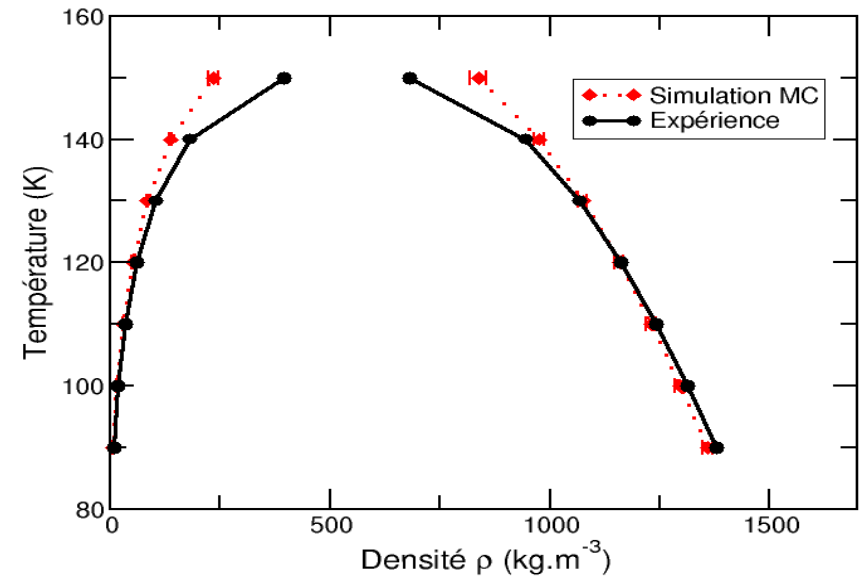


Diagramme de phase liquide/vapeur de l'Argon (potentiel Lennard-Jones)



- Remarques :
 - Problèmes pour reproduire la transition de phase proche du point critique : limitation des potentiels de paires
 - Etude de mélanges possibles

VI. Applications et exemples

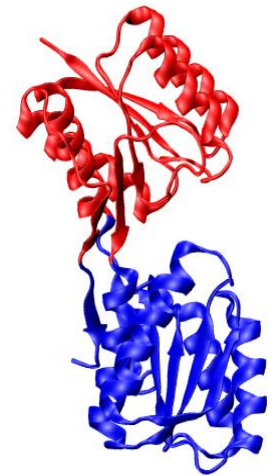
1. Étude structurale et dynamique de fluides
2. Adsorption dans un matériau poreux
3. Étude du diagramme de phases de fluides
4. Simulation moléculaire de biomolécules

4. Simulation de biomolécules : la simulation en biologie

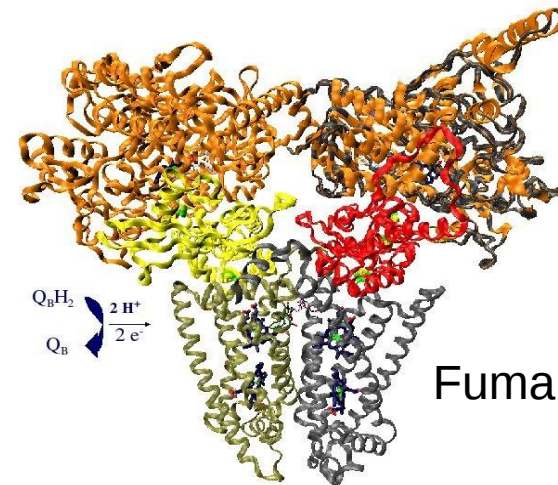
- L'étude des systèmes biologiques est l'un des domaines dans lesquels la simulation moléculaire s'est le plus développé
- Affinement de structures expérimentales (RX ou RMN) :
 - Exploration conformationnelle
- Études des propriétés à l'équilibre :
 - Flexibilité des molécules (enzymes, protéines structurales,...)
 - Calcul de constantes d'équilibre de formation de complexes (« docking »)
- Études des aspects dynamiques :
 - repliement
 - Mouvement liés à la fonction



Fibronectine



D-ribose Binding Protein



Fumarate reductase

4. Simulation de biomolécules : spécificités

- Taille des systèmes :

- Protéines : 500 à 10000 atomes
- ADN : ~800 atomes pour un décimère (10 paires de bases successives)
- Molécules instables quand non solvatées

Description en mécanique moléculaire requise
(au moins pour l'échantillonnage)

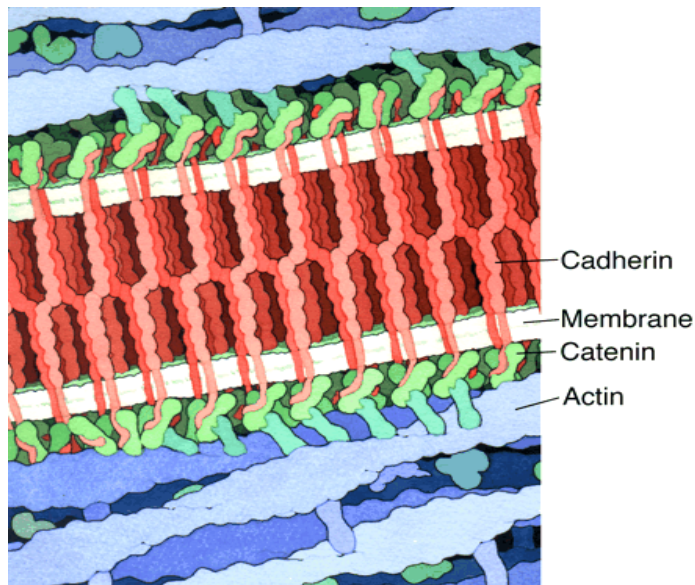
- Échelles de temps des phénomènes biologiques :

- Fluctuations atomiques : fs-ps
- Fixation d'un ligand : ns-ms
- Mouvement de domaines protéiques : ms-s
- Repliement protéique : s-h

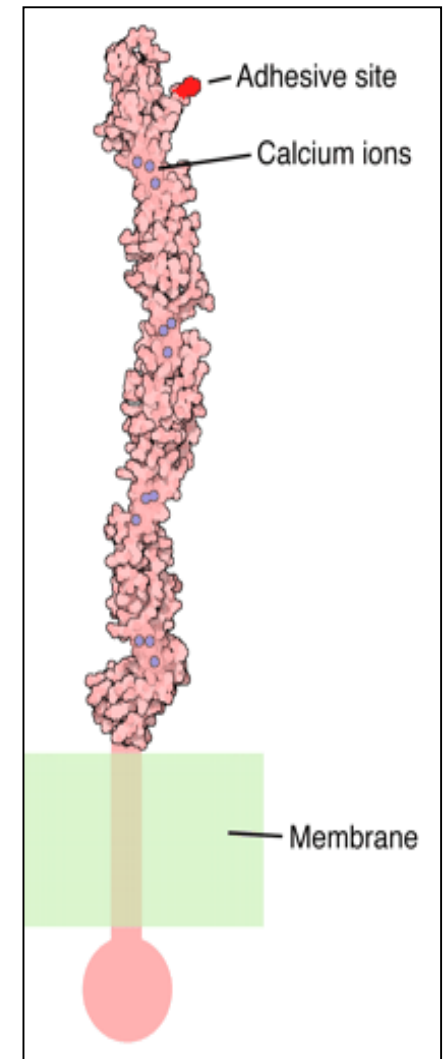
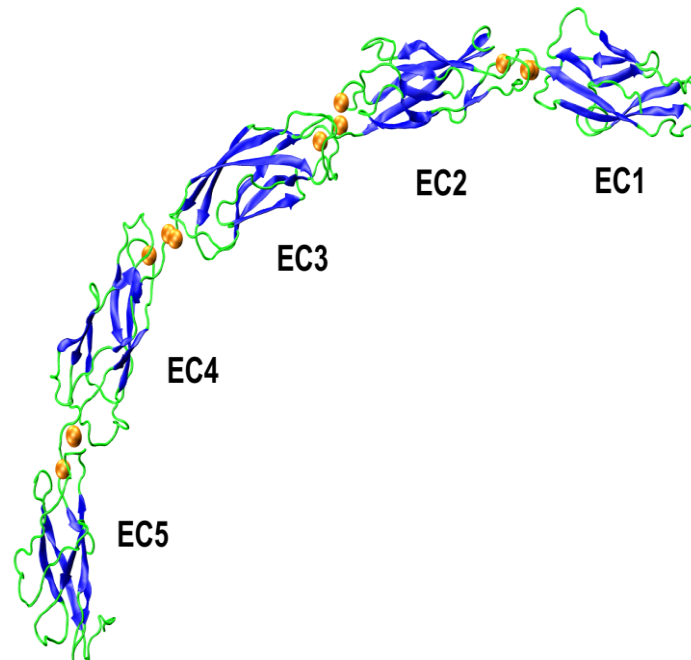
Différentes échelles de temps, certaines *a priori* incompatibles
avec la simulation moléculaire

4. Simulation de biomolécules : exemple de l'étude d'une cadhérine

- E-cadhérine : protéine trans-membranaire impliquée dans les phénomènes d'adhésion entre cellules
- Activité régulée par la présence d'ions calcium
- 3 ions Ca^{2+} observés dans les structures RX entre chaque sous-domaines



Goodsell, D.S. – *The oncologist* 2002; 7 : 467-468

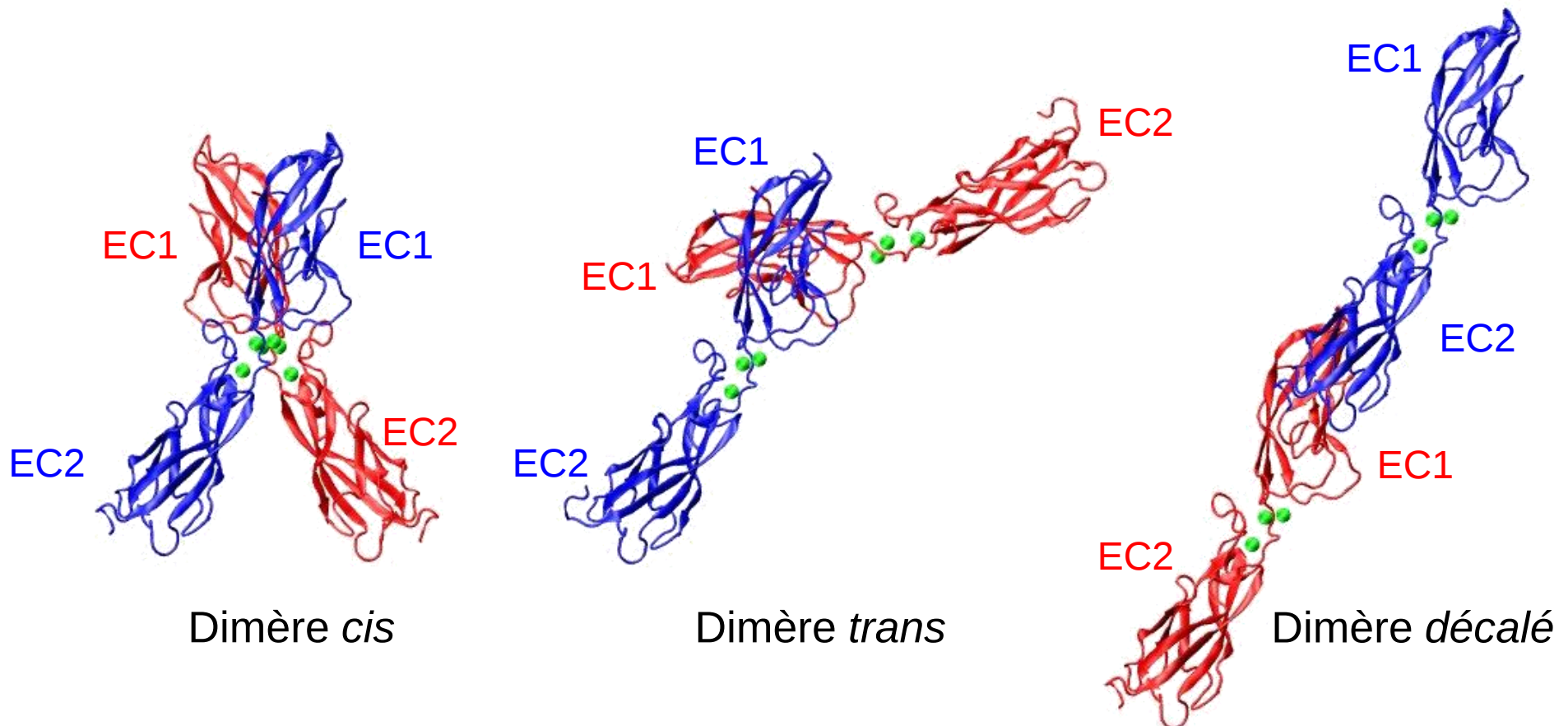


Goodsell, D.S.
The oncologist
2002; 7 : 467-468

4. Simulation de biomolécules : exemple de l'étude d'une cadhérine

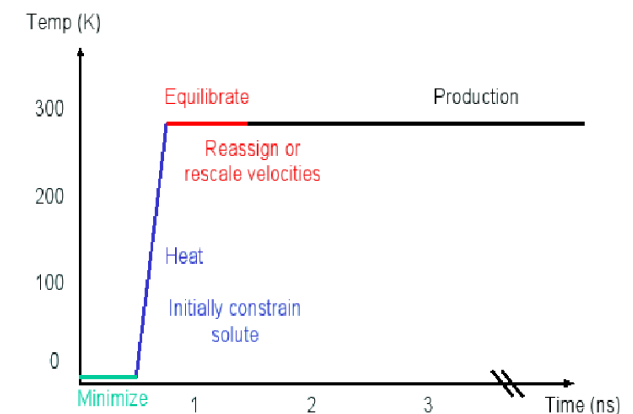
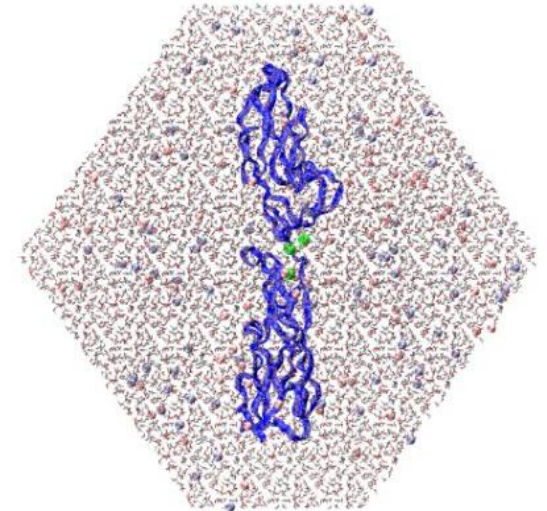
- Problématiques de l'étude :

- Comprendre le rôle des ions calcium pour la fonction de la cadhérine
- Quelle est la structure du complexe responsable de l'adhésion ?

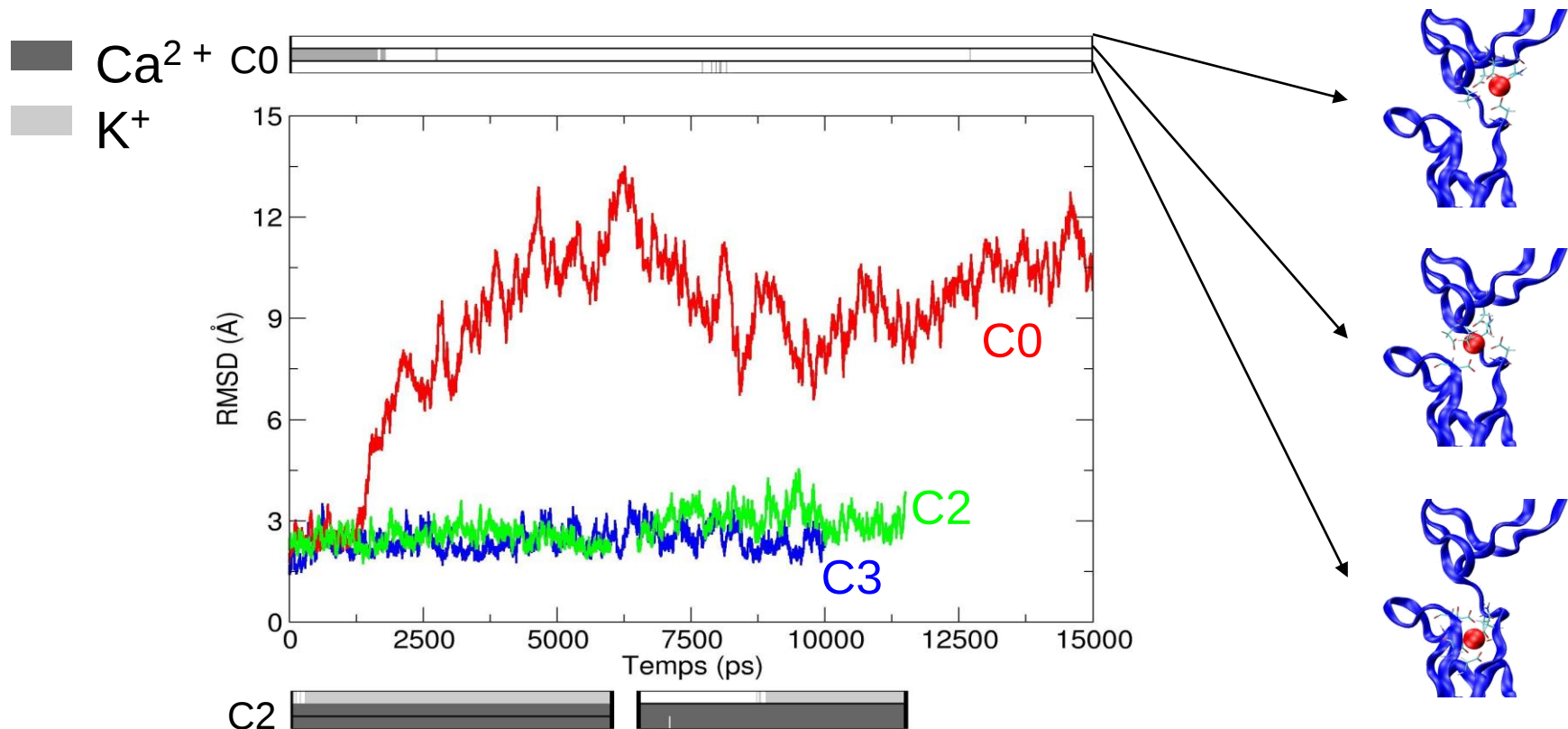


4. Simulation de biomolécules : exemple de l'étude d'une cadhérine

- Structure initiale :
 - Structure RX ou RMN (Protein Data Bank)
 - Calcul de l'état de protonation des acides aminés protonables
 - ~ 3000 atomes
- Solvatation dans une boîte d'eau :
 - ~ 80000 atomes
- Ajout de contre-ions pour neutraliser la charge totale de la protéine
- Choix du champ de force et des conditions de simulation (température, pression, rayons de coupure,...)
- Protocole d'équilibration :
 - Adaptation des molécules du solvant autour de la protéine (minimisation sous contrainte)
 - Relâchement des contraintes et chauffage progressif



4. Simulation de biomolécules : exemple de l'étude d'une cadhérine

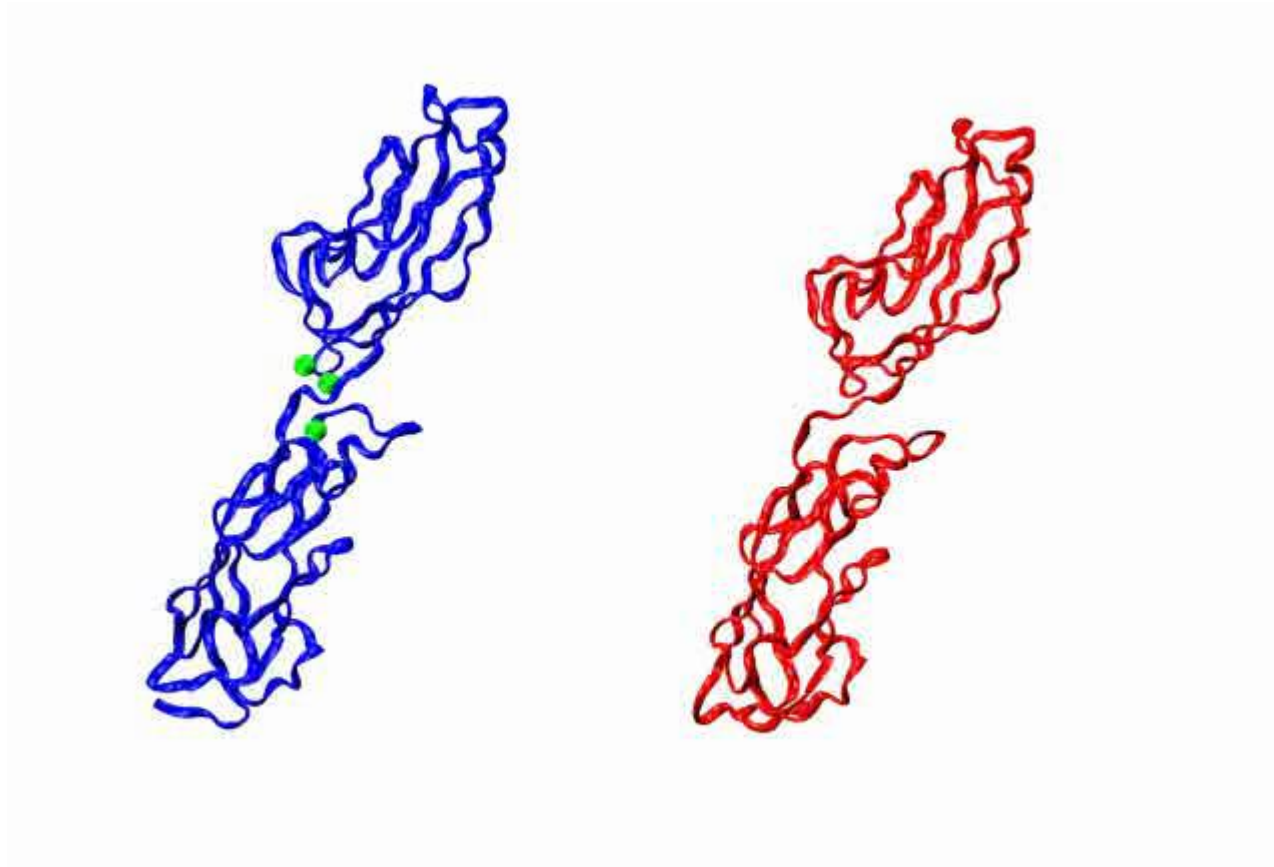


- *RMSD* : mesure de la « différence » entre deux structures :

$$RMSD(t) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(0))^2}$$

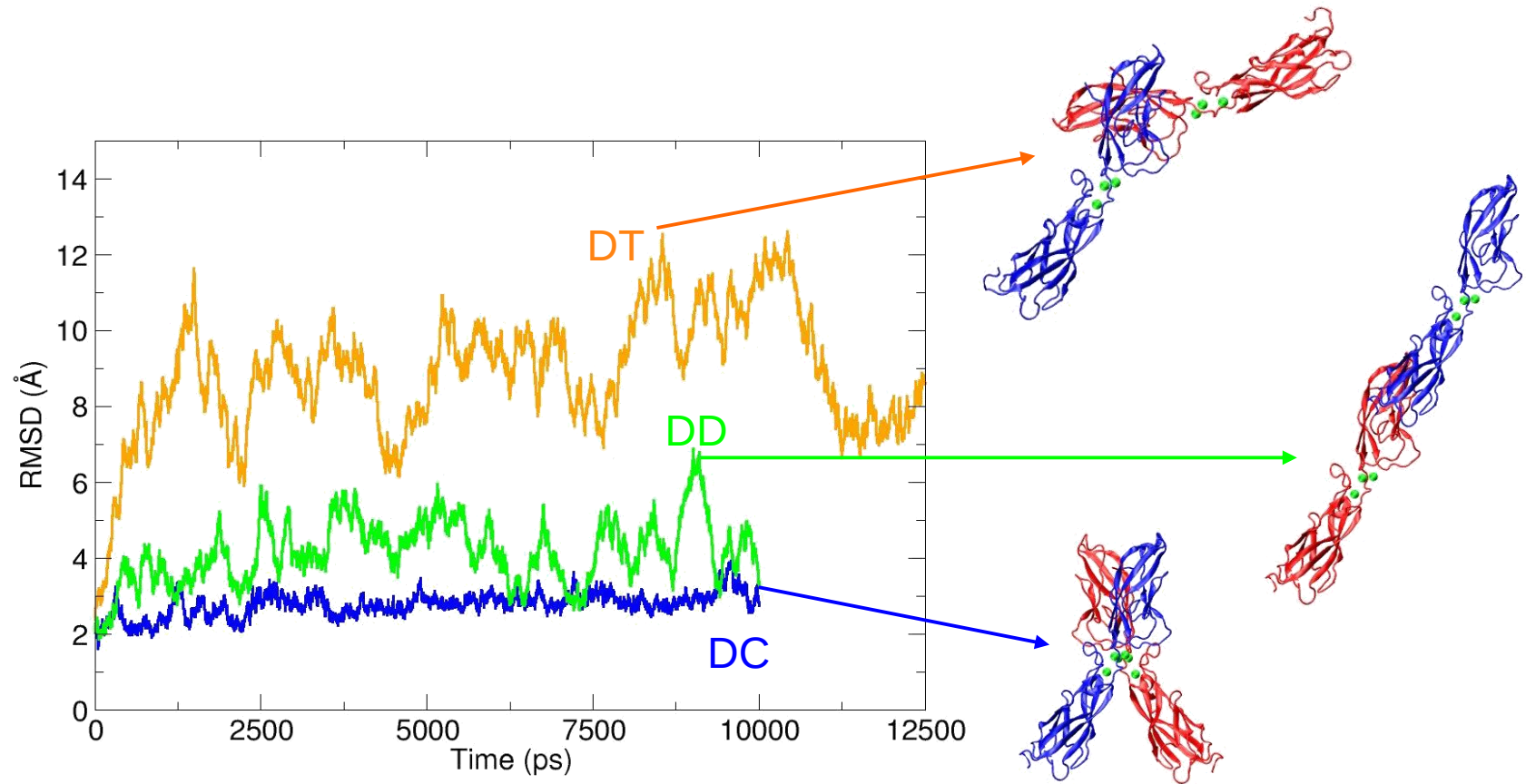
- Taux d'occupation des sites de fixation du calcium : mesure de distances entre les ions et le site cristallographique

4. Simulation de biomolécules : exemple de l'étude d'une cadhérine



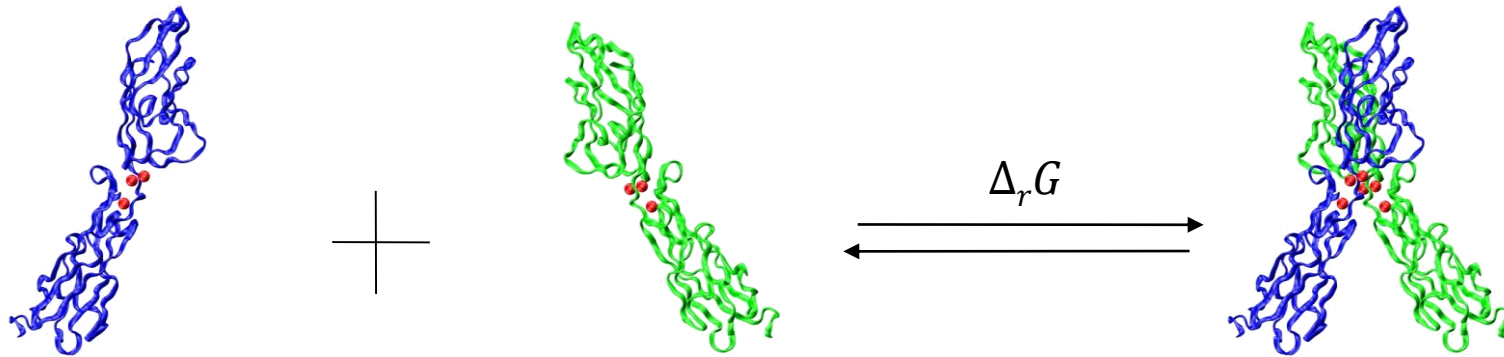
- La modification structurale consiste en un mouvement relatif des deux domaines
- Les ions calcium permettent de rigidifier l'édifice structural

4. Simulation de biomolécules : exemple de l'étude d'une cadhérine



- Importante modification de la structure du dimère cis : la structure cristallographique n'est pas représentative de la structure en solution
- Attention : le *RMSD* est une mesure « structurale » mais ne donne aucune information thermodynamique

4. Simulation de biomolécules : exemple de l'étude d'une cadhérine



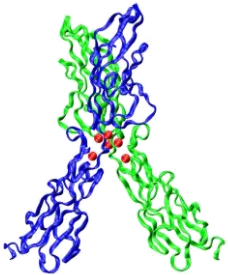
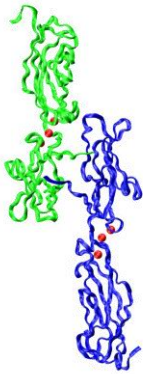
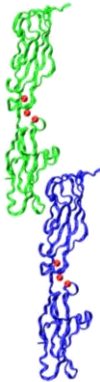
- Evaluation de l'énergie libre de liaison par la méthode MM/PBSA:
 - Extraction de configurations des trajectoires de DM
 - Calcul de l'enthalpie (donnée par le champ de force) de chacun des systèmes (monomère et dimères) : $H \simeq U = \langle E \rangle_{NPT}$
 - Calcul de l'entropie de chacun des systèmes dans une approximation harmonique
 - ✦ Calcul des fréquences de vibration (Modes normaux)
 - ✦ Utilisation des formules classiques de thermodynamique statistique :

$$S = S_{trans} + S_{rot} + S_{vib}$$

- Bilan :

$$\Delta_r G = (H_{dim} - TS_{dim}) - 2 \times (H_{mon} - TS_{mon})$$

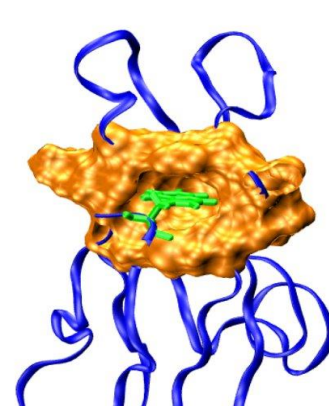
4. Simulation de biomolécules : exemple de l'étude d'une cadhérine

	Dimère <i>cis</i> DC	Dimère <i>trans</i> DT	Dimère <i>décalé</i> DD
			
$\Delta_r H$ (kcal.mol ⁻¹)	-84	-74	-44
$-T\Delta_r S$ (kcal.mol ⁻¹)	55	34	38
$\Delta_r G$ (kcal.mol ⁻¹)	-29	-40	-6

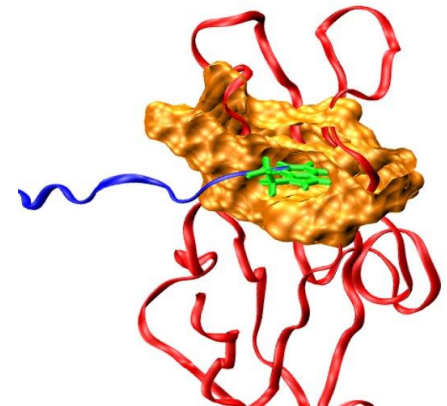
- Le dimère trans est le plus stable et pourrait donc être celui qui joue un rôle prépondérant dans l'adhésion cellulaire

4. Simulation de biomolécules : exemple de l'étude d'une cadhérine

- Limitations des simulations moléculaires de systèmes biologiques
 - Taille du système important
 - Temps de calcul important (100000 atomes $\approx 10\text{ns/jour}$ sur 128 processeurs)
 - Limitation du temps accessible à quelques μs
- Risque de rupture de l'hypothèse d'ergodicité si deux bassins de la SEP sont séparés par une barrière énergétique élevée
- Simulation d'évènements rares difficiles à observer :
 - Exemple sur la cadhérine - mécanisme d'échange de brins
- Solutions :
 - Diminuer le nombre de particules :
 - ✦ Simulations gros-grains
 - ✦ Solvatation implicite
 - Dynamiques moléculaires biaisées



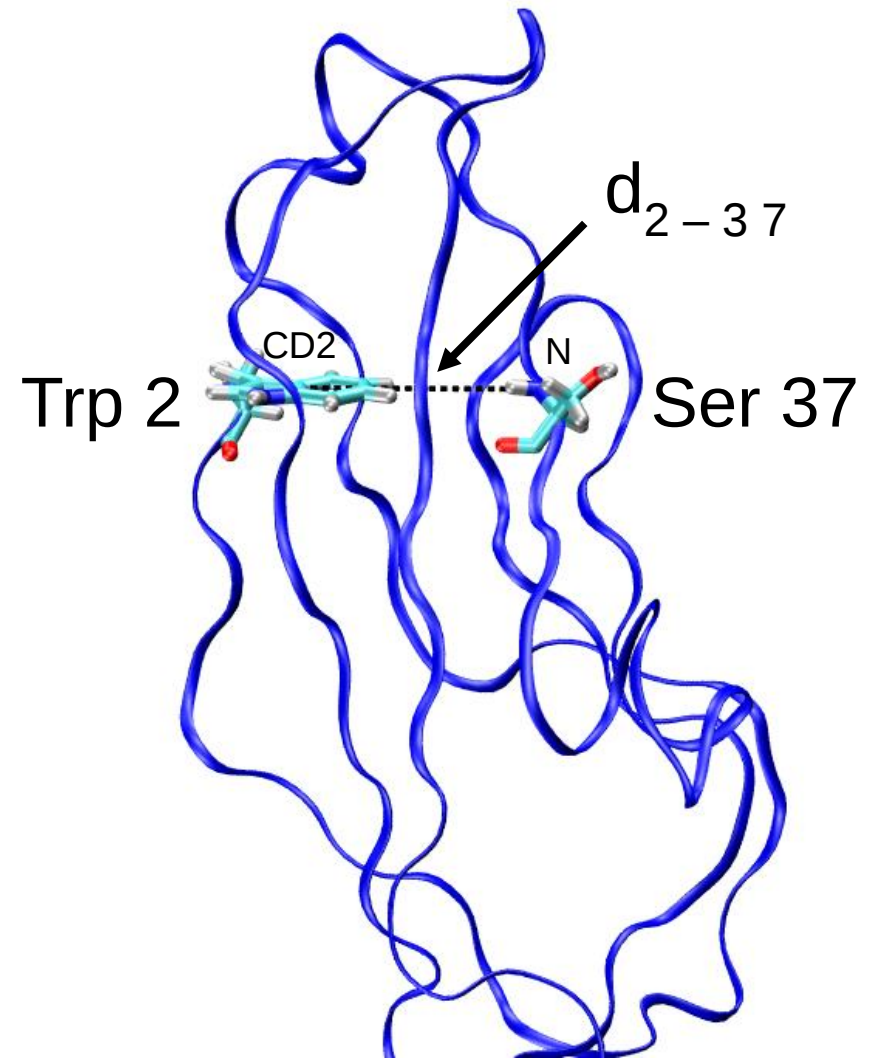
Monomère



Dimère *trans*

4. Simulation de biomolécules : exemple de l'étude d'une cadhérine

- Choix d'une « coordonnée de réaction » : d_{2-37}
- Augmentation de d_{2-37} dans des simulations successives (DM ou MC)
- Modification du champ de force pour contraindre la valeur de la coordonnée de réaction :
$$V_{cont} = k(d_{2-37} - d_{2-37}^0)^2$$
- Possibilité de déterminer des profils d'énergie libre en fonction de la coordonnée de réaction



4. Simulation de biomolécules : exemple de l'étude d'une cadhérine

