

Les méthodes hybrides

Comment modéliser les phénomènes électroniques dans les systèmes complexes de grande taille ?

Nicolas Ferré et Xavier Assfeld

Résumé

Dans le but d'étudier certains phénomènes électroniques (réaction chimique, transition électronique) dans des systèmes moléculaires en interaction avec leur environnement, les chimistes théoriciens ont eu l'idée d'allier la précision de la mécanique quantique à la puissance des méthodes classiques de simulation pour former de nouvelles méthodes hybrides connues sous l'acronyme QM/MM. Cet article ne vise pas à décrire le bestiaire de toutes les méthodes existantes mais insiste plutôt sur la physique et la chimie qui sous-tendent ces approches. Les avantages, inconvénients et limitations caractérisant les principales approches QM/MM sont exposés et un exemple concret vient illustrer les potentialités de telles techniques. Le public visé est l'ensemble des chimistes souhaitant s'initier à faible coût à ces approches qui font dorénavant partie intégrante du panel de méthodes théoriques accessibles à tous et dont les applications fleurissent un peu partout dans la littérature.

Mots-clés

Mécanique quantique, mécanique moléculaire, méthodes hybrides, multi-échelle, environnement, polarisation.

Abstract

Hybrid methods: tools to study electronic phenomena in large molecular systems

QM/MM hybrid methods, combining the accuracy of Quantum Mechanics and the potency of Molecular Mechanics simulations, are issued from the desire of theoretician chemists to study electronic phenomena in large molecular systems. This article mainly focuses on the physics and chemistry on which these methods rely on, instead of just listing them. The advantages, flaws, and limitations of every family of methods are exposed. Finally, an illustrative example is given in order for the reader to apprehend the potentialities of such methods. This paper is oriented toward any chemist, theoretician or not, willing to learn the general features of these methods that are now widely spread in the scientific literature.

Keywords

Quantum mechanics, molecular mechanics, hybrid methods, multi-scale, surroundings, polarization.

Mis à part quelques exceptions en phase gazeuse à très faible pression (milieu interstellaire, haute atmosphère, expériences sous vide poussé...), les molécules qui nous entourent sont le plus souvent en interaction avec leur environnement. Ainsi, la majeure partie des réactions chimiques ou biochimiques ont lieu en solution ou au sein d'une macromolécule. Le rôle de l'environnement est souvent crucial. Des réactions chimiques, telles que la bromation de l'éthylène, sont pratiquement impossibles en phase gazeuse alors qu'elles se déroulent aisément en milieu polaire. De la même façon, des réactions biochimiques ne pourraient avoir lieu si les enzymes ne les catalysaient pas. La prise en compte de l'environnement dans les calculs de chimie théorique est donc indispensable pour obtenir des résultats réalistes (c'est-à-dire directement comparables à l'expérience), et ainsi faire des prédictions utiles et fiables.

L'environnement – s'entend le solvant ou la biomacromolécule – est un système de très grande taille (plusieurs milliers, voire dizaines de milliers d'atomes pour obtenir une description réaliste des interactions système-environnement). Même si les progrès de la chimie quantique sont indéniables (algorithmique, architecture des ordinateurs, nouvelle

méthode astucieuse...), nous ne pouvons à l'heure actuelle prétendre décrire de tels systèmes par ces méthodes (voir l'article de T. Leininger et J. Toulouse p. 13). En effet, s'il est possible de calculer ponctuellement l'énergie d'un système moléculaire comprenant plusieurs milliers d'atomes grâce aux méthodes à croissance linéaire, il est impensable de réaliser des millions de calculs similaires, qui sont pourtant nécessaires pour sonder toutes les conformations du système. L'exploration de cet espace conformationnel est généralement réalisée par les techniques de dynamique moléculaire ou les simulations de Monte Carlo (voir l'article de I. Demachy et J.-P. Piquemal p. 37), mais en utilisant un potentiel empirique de mécanique moléculaire. L'inconvénient majeur de ce type de modèle atomique est son incapacité à décrire les phénomènes électroniques (réaction chimique ou transition électronique), les électrons n'étant pas considérés explicitement. Nous nous trouvons donc devant une situation apparemment inextricable où l'usage des méthodes de chimie quantique est obligatoire et où il est primordial de réaliser énormément de calculs. Devant une telle situation, le scientifique cherche comme toujours à identifier les simplifications possibles qui permettent de résoudre le problème insoluble.

Les chimistes théoriciens ont ainsi proposé d'allier les forces de la mécanique quantique et de la mécanique moléculaire dans des méthodes dites hybrides, regroupées sous l'acronyme général QM/MM (pour « quantum mechanics/molecular mechanics » en anglais). La première méthode de ce type a été proposée en 1976 [1] et la première similaire au niveau *ab initio* presque vingt ans plus tard [2]. Les travaux pionniers sur ces méthodes viennent d'être récompensés par le prix Nobel de chimie 2013 attribué à Martin Karplus, Michael Levitt et Arieh Warshel [3].

Le point de départ du développement des méthodes QM/MM repose sur l'évidence expérimentale que la majeure partie des phénomènes électroniques impliqués dans des processus chimiques est localisée dans l'espace. Une réaction chimique implique généralement peu d'atomes ; une transition électronique est souvent limitée à un chromophore. Partant de cette constatation, il a été proposé que le centre d'intérêt (portion du système où se déroule le phénomène électronique) soit décrit par une méthode permettant de considérer explicitement les degrés de liberté électroniques (et donc basée sur la mécanique quantique), alors que le reste du système (l'environnement !) est traité par une méthode qui prend en compte implicitement les électrons, donc moins coûteuse, telle que les champs de forces de la mécanique moléculaire. Au vu du bestiaire infernal des méthodes de chimie quantique (HF, PM3, PBE0, MPn, M06-2X, CC, CI, MCSCF, CASPT2...) et des champs de forces (AMBER, CHARMM, UFF, DREIDING, AMOEBA...), il existe évidemment un nombre conséquent de couplages QM/MM potentiels. Bien qu'elles aient un impact non négligeable sur le domaine d'applicabilité, ces différences triviales ne seront pas abordées ici. Nous allons par contre insister sur les différences fondamentales qui touchent aux interactions entre les deux sous-parties QM et MM, puisque de ces interactions découlent la physique et la chimie du système. Un exemple illustratif viendra conclure cet article pour convaincre le lecteur de l'intérêt de telles méthodes. Avant de poursuivre, il convient de noter que les méthodes QM/MM ne diffèrent des méthodes « standards » de la modélisation moléculaire (QM ou MM) que par la définition mixte de l'énergie totale du système. Aussi elles peuvent être utilisées avec n'importe quel outil, statique ou dynamique, d'exploration d'une surface d'énergie et donnent ainsi accès aux informations habituelles : énergies relatives, propriétés structurales, statistiques, électroniques...

QM/MM, QM:MM, QM-MM ?

Avant de nous lancer dans la description des interactions physiques qui s'exercent entre les deux fragments QM et MM, il est bon de sélectionner à partir de critères physiques quels atomes « sont QM » (sont traités par la mécanique quantique pour être corrects) et quels atomes « sont MM ». Deux cas sont à envisager :

- Les deux sous-systèmes ne sont pas chimiquement liés, comme par exemple le soluté en solution de la *figure 1a*. Les forces s'exerçant entre les deux fragments seront donc de type Keesom, Debye, London, liaison hydrogène..., c'est-à-dire des interactions que nous qualifions de physiques puisqu'étant relativement faibles. Dans ce cas, nous utiliserons l'acronyme QM:MM où les deux points « : » symbolisent ces interactions.
- Les deux systèmes sont chimiquement liés, comme par exemple les acides aminés qui définissent le site actif de l'enzyme de la *figure 1b*. Pour définir la partie QM, il faut

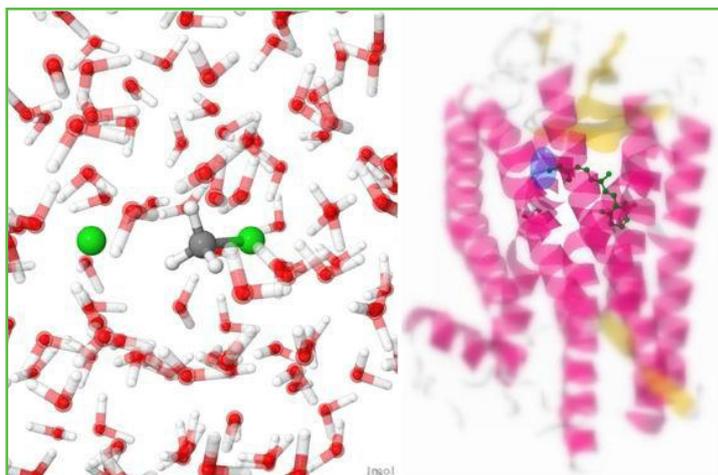


Figure 1 - (a) Séparation QM:MM entre un soluté (une molécule de chlorométhane impliquée dans une réaction SN2) et son solvant (eau) ; (b) séparation QM-MM entre un chromophore (en boules et bâtons) et son environnement (la partie bleue délimite la frontière).

donc formellement couper des liaisons chimiques fortes. Nous utiliserons l'acronyme QM-MM où le tiret « - » symbolise la ou les liaison(s) coupée(s).

L'acronyme QM/MM sera employé pour décrire n'importe quel type de méthode suivant l'habitude de la chimie quantique d'utiliser le slash « / ».

Interactions QM/MM

Avant de regarder en détail les interactions entre les deux sous-systèmes, commençons par faire l'inventaire des objets et de leurs interactions au sein de chaque partie.

La partie MM est représentée par un ensemble d'atomes (des masses ponctuelles) connectés les uns aux autres. On distingue deux types d'interactions atomiques : les termes liés (liaison, angle entre deux liaisons, torsion autour d'une liaison) et les termes non liés (électrostatique, van der Waals) (pour plus de détails, voir l'article de I. Demachy et J.-P. Piquemal p. 37). Outre l'absence de représentation explicite des électrons, la caractéristique principale de ce modèle est la définition d'une connectivité entre les atomes, prédéfinie et non modifiable.

La partie QM est représentée par un ensemble de noyaux et d'électrons (des masses ponctuelles et chargées électriquement). En l'absence de champs externes, on se limite généralement aux interactions de type coulombien entre ces particules. La résolution du problème quantique passe par la définition d'opérateurs quantiques effectifs modélisant ces interactions électrostatiques.

Concernant les interactions entre les parties QM et MM, on en distingue trois types, en fonction de l'influence que l'environnement exerce sur le centre d'intérêt.

Effets stériques

L'environnement crée des contraintes géométriques sur la partie QM. Dans le cas des méthodes QM:MM, les interactions non liées sont les seules capables d'induire une répulsion entre un atome QM et un atome MM. Elles définissent des zones de l'espace interdites à la partie QM et par voie de conséquence, imposent des modifications géométriques au centre d'intérêt. Pour les méthodes QM-MM, les termes liés impliquant les atomes classiques proches

de la partie QM sont aussi responsables de déformations géométriques importantes. Par exemple, la conformation d'un résidu d'acide aminé au sein d'une protéine est souvent très différente de celle que l'acide aminé adopterait s'il était seul en solution. Il faut noter ici qu'il est obligatoire d'affecter à chaque atome de la partie QM des paramètres pour calculer les interactions QM/MM de van der Waals, généralement ceux fournis par le champ de forces utilisé pour la partie MM. De ce fait, la partie QM contient également des paramètres empiriques. Lorsque seules ces interactions sont considérées, on parle d'intégration mécanique (ME pour « mechanical embedding » en anglais) dans le sens où la partie QM est intégrée mécaniquement dans la partie MM. Notons que dans ce cas, la fonction d'onde de la partie quantique (et donc ses propriétés) est affectée indirectement par son environnement, à travers la géométrie imposée par la partie MM. On peut se contenter d'une telle description dans le cas d'environnements peu polaires.

Effets électrostatiques

Très fréquemment, la distribution de charges de la partie MM n'est pas isotrope. Certaines zones de l'espace regroupent un excès ou un défaut de charges. Cette anisotropie de charges modifie le potentiel externe ressenti par les électrons de la partie QM, ce qui se traduit par la polarisation de son nuage électronique et par conséquent, par un changement profond de ses propriétés électroniques. La géométrie est ainsi perturbée directement par l'interaction entre les noyaux et les charges classiques, mais aussi indirectement par la modification de la fonction d'onde électronique. L'interaction électrostatique est donc une contribution essentielle qui doit être considérée, évidemment, dans le calcul de l'énergie totale, mais aussi dans l'opérateur qui permet d'obtenir la fonction d'onde. Lorsque cette contribution électrostatique est prise en compte, en plus des contraintes stériques évoquées au paragraphe précédent, on parle d'intégration électrostatique (EE, pour « electronic embedding » ou « electrostatic embedding » en anglais, la différence entre les deux provenant de la modification de l'opérateur effectif ou non). Enfin, il faut noter qu'à ce niveau de description, la distribution de charges de la partie MM n'est pas affectée par la perturbation qu'elle crée dans la partie QM. En d'autres termes, l'intégration électrostatique inclut une réponse QM à la prise en compte des interactions QM/MM, mais exclut une réponse MM.

Effets polarisants

Nous venons de voir que l'approche précédente n'autorise pas la partie MM à s'adapter (électrostatiquement) aux modifications électroniques que subit la partie QM lors du processus étudié. Pourtant, en toute rigueur, la distribution de charges de la partie QM doit en retour polariser la partie MM. Ce processus de polarisation/polarisation en retour doit être conduit jusqu'à convergence, ce qui allonge les temps de calcul. Pour pouvoir polariser la partie MM, il faut que celle-ci soit polarisable – La Palice n'aurait pas dit mieux. Ceci peut être réalisé soit avec des champs de forces spéciaux (AMOEB, TCPEP, SIBFA, par exemple – voir l'article de I. Demachy et J.-P. Piquemal p. 37), soit avec un continuum polarisable représentant les électrons de la partie MM. Lorsque ce niveau d'intégration est atteint, on parle d'intégration polarisable (PE pour

« polarizable embedding » en anglais). Bien que le niveau PE soit certainement le plus réaliste, il n'est encore que très rarement utilisé en faveur du niveau EE. Ceci n'est pas forcément dû au léger surcoût calculatoire, mais plus à la façon dont les paramètres des champs de forces sont établis. En effet, la plupart des champs de forces définissent des charges atomiques partielles afin de reproduire les propriétés des phases condensées (liquide pour les solvants par exemple). De ce fait, les charges MM sont implicitement polarisées et le niveau EE est suffisant. Les rares exemples pour lesquels il est crucial d'effectuer les calculs au niveau PE sont les cas où le champ de forces est construit à partir de données relatives à la phase gazeuse et les cas où la partie QM est sujette à d'importantes variations électroniques, comme par exemple les réactions de Menshutkin (SN2 où l'état initial est neutre et l'état final est zwitterionique) ou les transitions entre états de structures électroniques bien différentes.

Mis à part quelques astuces algorithmiques, les effets décrits ci-dessus suffisent à discriminer les méthodes QM/MM. Les méthodes QM-MM possèdent quant à elles un niveau supplémentaire qui permet de les différencier : la jonction entre les fragments MM et QM. En effet, dans ces méthodes, des liaisons covalentes sont formellement coupées arbitrairement afin de définir la partie QM. Les atomes frontières n'ont donc pas toutes leurs valences saturées et cela entraîne des conséquences non négligeables sur la qualité de la fonction d'onde. Une autre conséquence de ces coupures est la possible variation de charge du système total. En effet, si la partie quantique possède nécessairement une charge électrique entière de par les charges élémentaires portées par les particules que sont les électrons et les noyaux, il faut que la somme des charges atomiques partielles de la partie MM vienne la compléter afin de reproduire la charge totale du système complet. Si cette condition n'est pas réalisée, les résultats de la modélisation peuvent être « jetés ». Enfin, il faut s'assurer que les deux parties QM et MM réagissent comme une seule et même entité, impliquant qu'elles restent connectées. Plusieurs astuces ont été proposées pour palier cette difficulté et nous les classons en trois catégories, schématisées dans la *figure 2*.

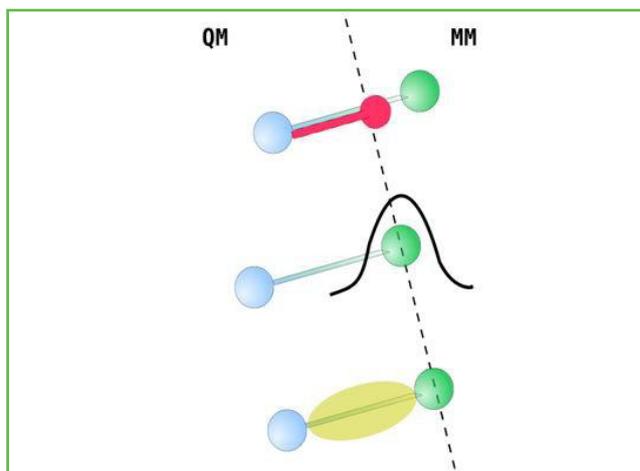


Figure 2 - Représentations schématiques de la frontière QM-MM entre un atome QM (en bleu) et un atome MM (en vert). En haut : atome de saturation (en rouge) ; au milieu : atome de connexion ; en bas : densité électronique gelée (se reporter au paragraphe « Jonctions QM-MM » pour plus de détails).

Jonctions QM-MM

Quel que soit le schéma de coupure envisagé, il faut que l'atome frontière quantique possède également des paramètres classiques pour les termes liés qui vont maintenir les deux fragments ensemble. La pratique la plus commune consiste à inclure des termes MM d'interaction entre atomes liés dès qu'un atome MM au moins est impliqué dans l'interaction. Cependant, cette pratique nécessite de définir une connectivité dans le sous-système quantique qui peut s'avérer incompatible avec le processus chimique étudié. Il est alors utile de maximiser la taille du sous-système QM pour que les termes liés entre atomes QM et MM gardent leur validité. Notons que cette extension est généralement limitée par des considérations de faisabilité informatique.

Atomes de saturation

Le moyen le plus simple d'aborder le problème est de saturer la valence libre de l'atome frontière quantique en insérant un atome monovalent supplémentaire placé entre les atomes frontières QM et MM (figure 2, en haut). Généralement, l'hydrogène est l'élément de choix. Les avantages d'une telle méthode résident principalement dans la facilité relative de sa mise en œuvre. Il faut cependant souligner que l'ajout d'atomes excédentaires entraîne des complications dans la gestion du nombre de degrés de liberté du système lors du calcul du gradient nécessaire pour les optimisations de géométrie ou les simulations de dynamique moléculaire. De plus, si la polarité d'une liaison simple C-C peut être plus ou moins correctement représentée par une liaison C-H, il n'en est pas de même pour des liaisons polaires C-O ou C-N par exemple. Des tentatives d'utilisation d'atomes d'halogène ou de groupements (CH₃ par exemple) ont été proposées afin de palier cette limitation sans toutefois déboucher sur une méthode générale. Enfin, il n'est pas possible de couper de manière satisfaisante une liaison multiple avec cette approche.

Atomes de connexion

La deuxième grande famille élimine le problème des degrés de liberté artificiels en supprimant les atomes additionnels. La partie quantique incorpore le deuxième atome de la liaison de séparation QM/MM qui devient un atome « quanto-classique », c'est-à-dire possédant à la fois les paramètres quantiques (fonctions de base, charge nucléaire, paramètres semi-empiriques) et classiques (paramètres du champ de forces) (figure 2, au milieu). Ceci ne peut être réalisé qu'à l'aide d'une intense paramétrisation de ces atomes de connexion. Cette méthode est facilement applicable au cas *ab initio* grâce à la méthodologie des pseudo-potentiels. Peu de types atomiques ont été à ce jour paramétrés de par la forte dépendance au niveau de théorie classique ou quantique utilisé, ce qui limite beaucoup les applications.

Densités électroniques gelées

Enfin, le troisième ensemble d'approches employées pour gérer le problème de la jonction QM-MM englobe les méthodes qui permettent de geler la densité électronique localisée sur la jonction. La densité électronique est généralement obtenue à l'aide d'orbitales (soit hybrides, soit

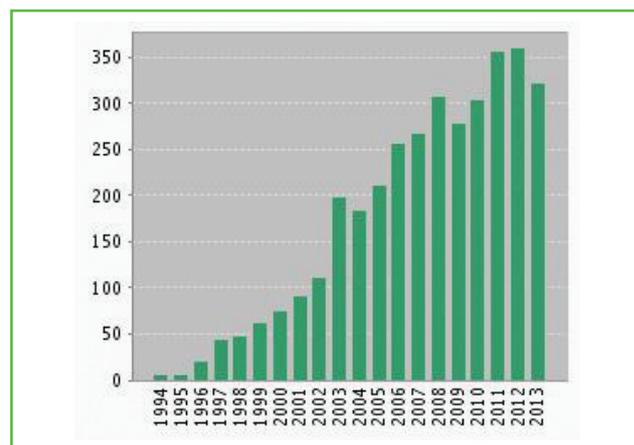


Figure 3 - Nombre d'articles dont un des mots-clés est « QM/MM » en fonction de l'année de publication. Source : Web of Knowledge.

de liaison strictement localisées) déterminées sur des petites molécules modèles qui possèdent la liaison en question (principe de transférabilité). Il est alors possible de couper n'importe quel type de liaison covalente localisable (P-O dans l'ADN par exemple), et même de placer la coupure sur la liaison peptidique, ce qui représente un avantage certain pour l'étude des protéines. L'universalité apparente de cette approche implique cependant une complexité au niveau théorique et algorithmique, qui reste heureusement invisible à l'utilisateur.

Exemple illustratif

Le nombre d'articles publiés dont tout ou partie de la méthodologie est basée sur l'utilisation d'une ou plusieurs techniques QM/MM n'a cessé de croître (figure 3), démontrant qu'un modèle associant des niveaux théoriques quantiques et classiques permet certainement de mettre en évidence le rôle joué par l'environnement sur les processus électroniques localisés. Pour illustrer la diversité de ces applications, nous avons choisi un exemple à la croisée de la biologie, de la physique et de la chimie.

Photoisomérisation du chromophore rétinol dans la rhodopsine

La rhodopsine est une protéine transmembranaire qui intervient dans la cascade d'événements impliqués dans le processus de la vision. Plus spécifiquement, cette protéine abrite dans une cavité le chromophore rétinol (figure 4), une base de Schiff protonée dans une conformation dénommée 11-*cis*.

L'absorption d'un photon de longueur d'onde $\lambda \approx 500$ nm entraîne une photoisomérisation du rétinol grâce à un processus non radiatif impliquant deux états électroniques de même symétrie de spin (intersection conique). Ce processus photochimique permet d'activer la rhodopsine, qui en retour initie un enchaînement de processus biochimiques. Sa vitesse (200 fs) et son rendement (2/3) sont tels qu'ils permettent d'affirmer qu'un seul photon suffit pour générer un signal visuel. Par ailleurs, la même réaction se produisant en milieu liquide (méthanol) est beaucoup plus lente et son rendement est largement inférieur. À l'évidence, l'environnement joue un rôle primordial dans l'efficacité de la photoisomérisation du rétinol (on peut également mentionner son rôle dans la

sélectivité de la liaison CC impliquée dans l'isomérisation). Une approche de type QM-MM est particulièrement adaptée, dès lors que l'hypothèse que l'énergie d'excitation reste localisée dans le chromophore. Initiée il y a une dizaine d'années par le groupe de M. Olivucci [4], la démarche méthodologique et son utilisation peuvent être résumées par les principaux points suivants :

- Coupure QM-MM entre le rétinol et la lysine par la méthode de l'atome de saturation. Paramétrisation du modèle (termes liés, van der Waals, charges MM à la frontière, exclusion du contre-ion de la partie QM, positionnement et modèle des molécules d'eau dans la cavité) pour un niveau de théorie CASPT2//CASSCF/Amber. Cette procédure permet de reproduire l'énergie d'excitation verticale de la rhodopsine avec une erreur inférieure à 5 kcal/mol.
- Exploration des surfaces d'énergie potentielle et détermination des points topologiques importants (intersection conique). La taille et la chiralité de la cavité « préparent » la photoisomérisation à l'aide de trois mécanismes : conformation du rétinol pré-twistée, distance chromophore-contre-ion optimale, orientation du rétinol par rapport aux acides aminés de la protéine. De plus, la réserve énergétique, calculée comme la différence d'énergie entre l'état initial du système et le premier intermédiaire stable (batho-rhodopsine), est estimée à 20 kcal/mol. Cette dernière sert à activer la prochaine étape du processus de la vision.
- Exploration dynamique de l'état excité : analyse de trajectoires de quelques centaines de fs. Le rétinol s'accommode de la taille réduite de la cavité grâce à un mécanisme de photoisomérisation qui s'apparente à un mouvement de pédale de bicyclette. La région d'intersection conique permettant le retour à l'état électronique fondamental est accédée après 100 fs en moyenne.

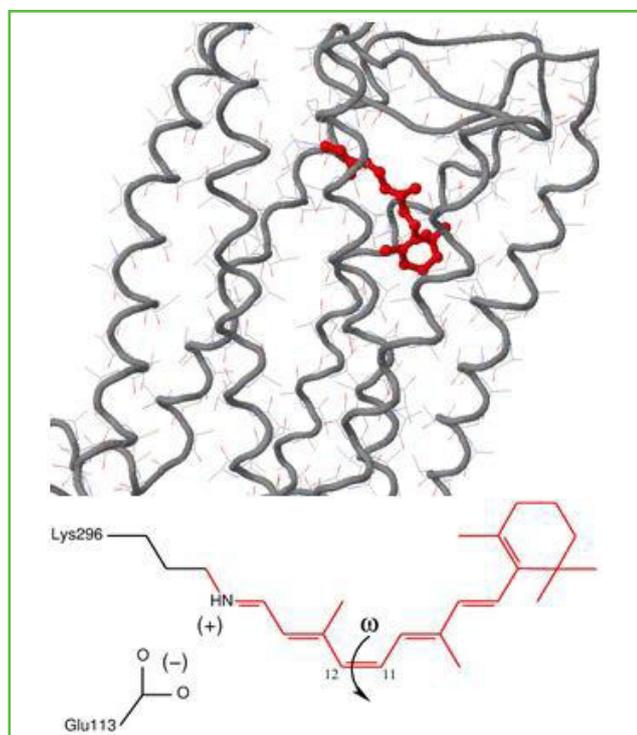


Figure 4 - Représentation schématique de la rhodopsine (en haut) et de son chromophore (en bas), le rétinol ; ω désigne le principal angle de torsion qui varie au cours de la réaction de photoisomérisation.

- L'efficacité de la vision est altérée par des signaux parasites, interprétés comme des isomérisations thermiques et non photochimiques du chromophore. Ces réactions peuvent suivre deux chemins caractérisés par des états de transition dont les propriétés électroniques et structurales sont différentes. Les calculs QM/MM ont montré que la barrière énergétique la plus faible correspond à l'état de transition dont la structure électronique est similaire à celle de l'état excité, en lieu direct avec la proximité de l'intersection conique.

D'autres points ont été (caractérisation de l'espace de branchement, effets de mutations *in silico*, comparaison de plusieurs protéines de la famille des rhodopsines...) et sont encore à l'étude. En particulier, les mécanismes responsables de l'efficacité de la photoisomérisation ne sont pas complètement élucidés car ils nécessitent des traitements statistiques impliquant l'obtention de centaines de trajectoires QM-MM, très coûteuses en temps et en ressources informatiques. Nul doute que l'avènement des dernières générations de calculateurs haute performance et les récentes avancées méthodologiques permettront de réaliser prochainement ces simulations.

Conclusion

Les méthodes QM/MM ne sont pas et ne parviendront certainement jamais à l'état de boîte noire : il ne suffit pas « d'appuyer sur le bouton » ! S'il est facile de coupler par la pensée une méthode QM et un champ de forces MM, le nombre de paramètres sur lequel repose ce couplage est tel qu'il est nécessaire d'acquérir une certaine expertise dans ces deux sous-disciplines de la chimie théorique que sont la chimie quantique et la modélisation moléculaire. De fait, l'intérêt pour ces approches QM/MM implique une interdisciplinarité qui rend l'utilisation de ces méthodes si enrichissante ! Chaque calcul doit faire l'objet de nombreuses vérifications, comme par exemple la charge électrique totale évoquée plus haut. D'autre part, il ne faut pas oublier que ces méthodes ont toutes la même limitation, celle de ne pas prendre en compte le transfert de charge entre les parties QM et MM. La définition de la partie QM est donc elle aussi primordiale. Enfin, ces méthodes reposent sur l'hypothèse que les phénomènes électroniques sont localisés et ne peuvent par conséquent pas être appliqués aux conducteurs électriques (nanotubes de carbone par exemple). Cependant, elles sont aujourd'hui très largement employées dans la communauté pour traiter des problèmes de réactivité en chimie de coordination, en biochimie, en chimie en solution, en chimie sur des surfaces, mais aussi pour décrire la photophysique et la photochimie de macromolécules comme la rhodopsine ou les protéines fluorescentes. Les champs d'applications sont divers et variés et les horizons vont encore s'élargir avec l'émergence de méthodes QM/MM adaptatives pour lesquelles la constitution de la partie QM évolue avec la dynamique du système. Mais ceci est une autre histoire...

Références

- [1] Warshel A., Levitt M., Theoretical studies of enzymic reactions: Dielectric, electrostatic and steric stabilization of the carbonium ion in the reaction of lysozyme, *J. Mol. Biol.*, **1976**, *103*, p. 227.
- [2] Assfeld X., Rivail J.-L., Quantum chemical computations on parts of large molecules: The *ab initio* local self consistent field method, *Chem. Phys. Lett.*, **1995**, *263*, p. 100.
- [3] Assfeld X., De la modélisation vers la simulation: le prix Nobel de chimie 2013, *L'Act. Chim.*, **2013**, *380*, p. 6.

- [4] Andrniow T. *et al.*, Structure, initial excited-state relaxation, and energy storage of rhodopsin resolved at the multiconfigurational perturbation theory level, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, p. 17908 ; Schapiro I. *et al.*, The ultrafast photoisomerizations of rhodopsin and bathorhodopsin are modulated by bond length alternation and HOOP driven electronic effects, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, p. 3354 ; Gozem S. *et al.*, The molecular mechanism of thermal noise in rod photoreceptors, *Science*, **2012**, *337*, p. 1225.

Pour en savoir plus

- Combined QM/MM calculations in chemistry and biochemistry, M.-F. Ruiz-Lopez (ed), *Theochem*, Special issue, **2003**, 632.
- Theoretical treatment of large molecular systems, X. Assfeld, J.-L. Rivail (eds), *Theochem*, Special issue, **2009**, 898.



N. Ferré

Nicolas Ferré

est professeur à l'Institut de Chimie Radicale, Aix-Marseille Université*.

Xavier Assfeld

est professeur au laboratoire Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes, Université de Lorraine**.



X. Assfeld

* Institut de Chimie radicale (UMR 7273 CNRS), Équipe Chimie théorique, Aix-Marseille Université, Avenue Escadrille Normandie-Niemen, F-13397 Marseille Cedex 20.
Courriel : nicolas.ferre@univ-amu.fr

** Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes (UMR 7565 CNRS), Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine, F-54506 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex.
Courriel : xavier.assfeld@univ-lorraine.fr

Enfin!

Un spectromètre de masse destiné au chimiste
L'expression CMS
(Compact Mass Spec)

Advion

20 ans d'expérience en spectrométrie de masse

www.expressioncms.com
info@advion.com

Simple et multitâche

- ✓ **Suivi de réactions**
Identification directe des spots CCM en 30 secondes
- ✓ **Identification de composés**
Identification rapide du composé en moins de 30 secondes par FIA/CMS
- ✓ **Purification de produits**
Purification par masse à partir de l'analyse SFC, Flash ou LCPrep
- ✓ **Identification d'impuretés**
Sensibilité LC/MS sur tout système U(H)PLC

peu onéreux à l'usage

**Compact
Rapide
Simple
& Abordable!**