

MINIMIZZAZIONE E ANALISI CONFORMAZIONALE

AA 2025-2026 CHIMICA COMPUTAZIONALE – DISTINTO

1

MECCANICA MOLECOLARE (MM)

I modelli di meccanica molecolare (MM) sono stati sviluppati, nell'ambito della chimica computazionale, in base alla necessità di **descrivere le strutture**, e le **proprietà molecolari**, in un modo sufficientemente **semplice** tale da richiedere **capacità** di calcolo **ragionevoli**.

Il campo d'applicazione della MM comprende sia piccole molecole di natura organica ed inorganica sia le macromolecole (proteine, acidi nucleici, polimeri). Normalmente la MM è applicata in vacuo, ma è anche possibile trattare gli effetti dovuti al solvente.

Obiettivo della MM è calcolare l'**energia associata** a ciascuna conformazione molecolare. Tali energie non vanno intese in senso assoluto poiché sono significative esclusivamente le differenze di energia calcolate fra due o più strutture.

Gli elettroni non sono trattati distintamente dai loro nuclei (come invece avviene con i metodi quanto-meccanici). Questo probabilmente costituisce il principale limite della MM, in quanto la simmetria di distribuzione elettronica per numerosi atomi non è affatto realistica.

2

LIMITI E VANTAGGI

Con tale approccio, inoltre, non è possibile descrivere in maniera dettagliata le situazioni di delocalizzazione elettronica o di coniugazione, tipiche dei sistemi aromatici.

Il diametro delle strutture pseudoatomiche è ricavato da misurazioni sperimentali o da calcoli *ab initio*.

In modo analogo si procede per la determinazione delle cariche atomiche parziali.

Mentre gli atomi sono considerati delle sfere cariche, i legami atomici sono trattati alla stregua di molle.

Le interazioni fra atomi sono quindi descritte secondo la teoria delle molle, basata sul calcolo delle energie potenziali proprie della meccanica classica. *Non è quindi possibile analizzare la rottura o la formazione di nuovi legami.*

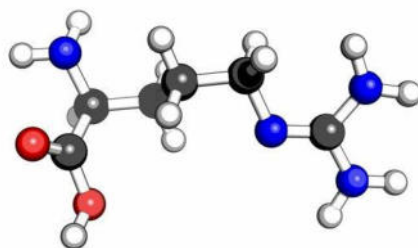
La trattazione matematica delle molle può essere impiegata per descrivere la capacità dei legami di accorciarsi allungarsi (stretching), flettersi (bending) e ruotare (torsion).

Però si possono analizzare molto bene sistemi medie dimensioni e si possono predire i comportamenti e le proprietà

3

CONFORMAZIONE

La conformazione è la geometria o disposizione spaziale degli atomi della molecola, che cambia in genere attraverso la rotazione (o torsione) attorno ai legami semplici



4

APPLICAZIONI DELLA MINIMIZZAZIONE O DELL'ANALISI CONFORMAZIONALE

Minimizzazione:

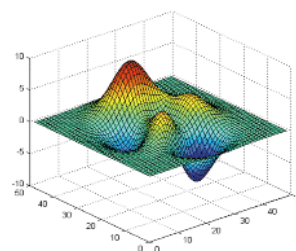
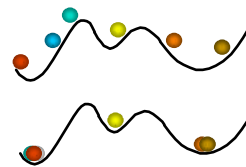
per preparare il sistema per altre simulazioni:

- rilassare le conformazioni ad energia più alta
- avere una geometria di partenza buona

Conformazioni iniziali differenti possono quindi condurre ad un unico minimo od individuare minimi energetici distinti

Ricerca conformazionale (conformational search):

per trovare il minimo globale e utilizzarlo per altre simulazioni

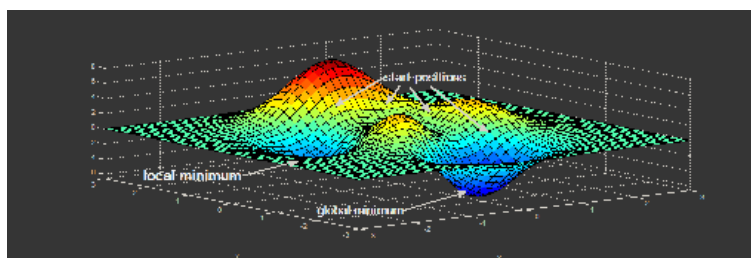


5

MINIMIZZAZIONE

Obiettivo delle minimizzazioni è l'individuazione di un percorso che, attraverso la variazione dei gradi di libertà molecolari, conduca, con il minor numero possibile di calcoli, dalla conformazione iniziale al **minimo locale più vicino**.

Gli algoritmi di minimizzazione generalmente localizzano il minimo più vicino alla struttura di partenza, mentre i minimi lontani, separati da barriere energetiche dalla geometria iniziale, sono di difficile individuazione poiché la loro ricerca implica un aumento del gradiente della funzione energia. Conformazioni iniziali differenti possono quindi condurre ad un unico minimo od individuare minimi energetici distinti.



6

ALGORITMI DI MINIMIZZAZIONE E APPLICABILITÀ

| | n. di atomi < 200 | | n. di atomi > 200 | |
|----------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| | Lontano dal minimo | Vicino dal minimo | Lontano dal minimo | Vicino dal minimo |
| <i>Steepest Descent</i> | ✓ | | ✓ | |
| <i>Conjugate Gradients</i> | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| <i>Newton-Raphson</i> | | ✓ | | |

Steepest descent (tecniche di discesa): metodo basato sull'energia. Lavora bene lontano dal minimo quando il gradiente è grande.

Conjugate gradients o Powell: metodo che usa il gradiente. Lavora meglio vicino al minimo; ricorda gli steps precedenti; Newton-Raphson o BFGS: Metodi basati sulle derivate seconde. Lavora bene solo vicino al minimo.

7

L'ANALISI CONFORMAZIONALE

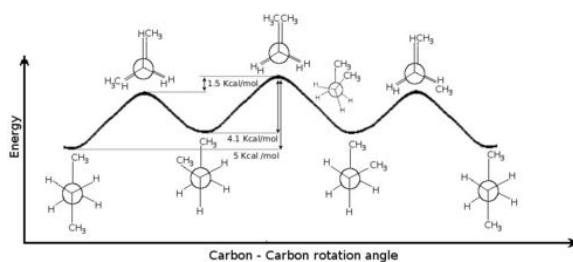
Sia le piccole molecole sufficientemente flessibili che, a maggior ragione, le macromolecole, costituiscono dei sistemi in grado di avere, alle normali condizioni di temperatura e pressione, vari isomeri conformazionali.

Di conseguenza, se non si hanno precise informazioni sulla conformazione di una molecola, è necessario studiarne i vari conformeri in relazione all'energia posseduta.

Si definisce **spazio conformazionale** molecolare l'insieme di tutte le possibili conformazioni assumibili da una molecola. In condizioni normali, solo le conformazioni a bassa energia sono popolate e quando queste non sono preventivamente conosciute, si rende necessario esplorarle tutte o, quantomeno, studiarne un numero significativamente elevato da descrivere lo spazio conformazionale.

Nella maggior parte dei casi questo significa esaminare in modo quasi dettagliato, le possibili combinazioni degli angoli diedri che caratterizzano la geometria della molecola.

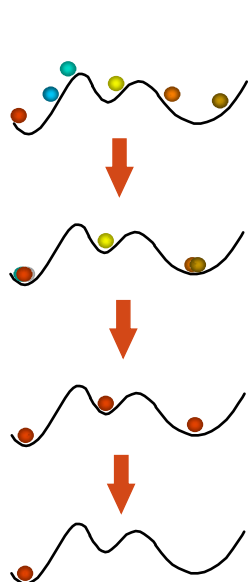
8



Indipendentemente dalla tecnica adottata, tre sono i passi in cui si articola l'analisi conformazionale:

- 1) generazione di un insieme di **geometrie iniziali** che descrivano adeguatamente lo spazio conformazionale molecolare;
- 2) **ottimizzazione** delle strutture raccolte;
- 3) **eliminazione**, attraverso il calcolo degli RMS, dei **duplicati** energetici in modo da ottenere un insieme di strutture uniche e corrispondenti ai minimi della funzione energia potenziale.

9



STEPS

- Geometrie di partenza generate sistematicamente o casualmente
- Minimizzazione dell'energia
- Eliminazione dei duplicati
- Scelta di una struttura rappresentativa per ogni minimo
- Minimo globale

10

METODI DI RICERCA CONFORMAZIONALE

I metodi di ricerca conformazionale possono essere divisi in varie categorie:

1. algoritmi di ricerca sistematica
2. metodi di costruzione di modelli (model-building)
3. approcci stocastici random (Monte Carlo)
4. dinamica molecolare

11

RICERCA SISTEMATICA

Quindi come suggerisce il nome, una ricerca sistematica esplora lo spazio conformazionale facendo regolari e prevedibili cambiamenti sulle conformazioni. La più semplice ricerca conformazionale sistematica, chiamata anche **grid search** (ricerca su griglia), consiste nei seguenti passi:

1. si identificano tutti i **legami** che possono ruotare nella molecola: le lunghezze di legame e gli angoli rimangono fissi.
2. ognuno di questi legami viene **sistematicamente** ruotato usando un incremento fisso fino a raggiungere i 360°.
3. tutte le conformazioni così generate sono soggette a **minimizzazione** dell'energia.
4. la ricerca termina quando tutte le possibili combinazioni degli angoli di torsione sono state generate e minimizzate

Il principale problema del campionamento sistematico è che il **numero** delle conformazioni necessarie ad una descrizione adeguata dello spazio conformazionale molecolare diventa estremamente elevato.

12

SEMPLIFICAZIONI

Per ridurre l'entità delle conformazioni da raccogliere sono disponibili varie strategie, per esempio:

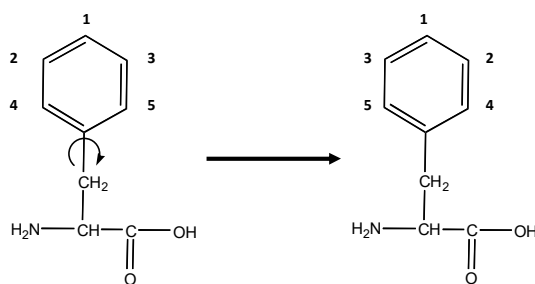
- 1) Limitare, in particolare per i **sostituenti simmetrici**, gli intervalli di rotazione al minimo indispensabile. Ad esempio, per un gruppo fenilico è sufficiente un valore compreso tra 0° e 180° anziché un intero angolo giro di 360° .
- 2) Bloccare o **non trattare** del tutto quei gruppi la cui rotazione non fornisce informazioni utili. È il caso, ad esempio, dei gruppi metilici.
- 3) Suddividere la molecola in un certo numero di **frammenti** da analizzare poi separatamente (**model-building**).

Oppure si possono adottare degli opportuni filtri:

Il più semplice tipo di filtro è l'introduzione di un valore di soglia per l'**energia** (cutoff) in modo da scartare automaticamente tutti quei conformeri la cui energia superi il valore di cutoff.

13

ES SIMMETRIA



14

IL METODO CASUALI (RANDOM): DI MONTE CARLO

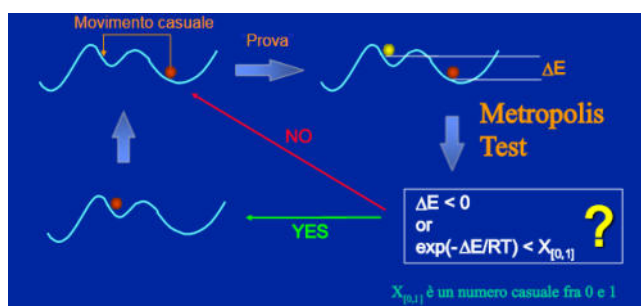
Si basa sull'assunto che per campionare le popolazioni di conformeri localizzate nelle regioni a bassa energia dello spazio conformazionale è sufficiente studiare la **variazione** di un **numero limitato di gradi di libertà**. Poiché le distanze e gli angoli di legame possono avere soltanto limitate deformazioni, sono le variazioni degli angoli diedri che principalmente differenziano i vari conformeri.

il metodo più noto è quello di Monte Carlo. Si articola in vari passi:

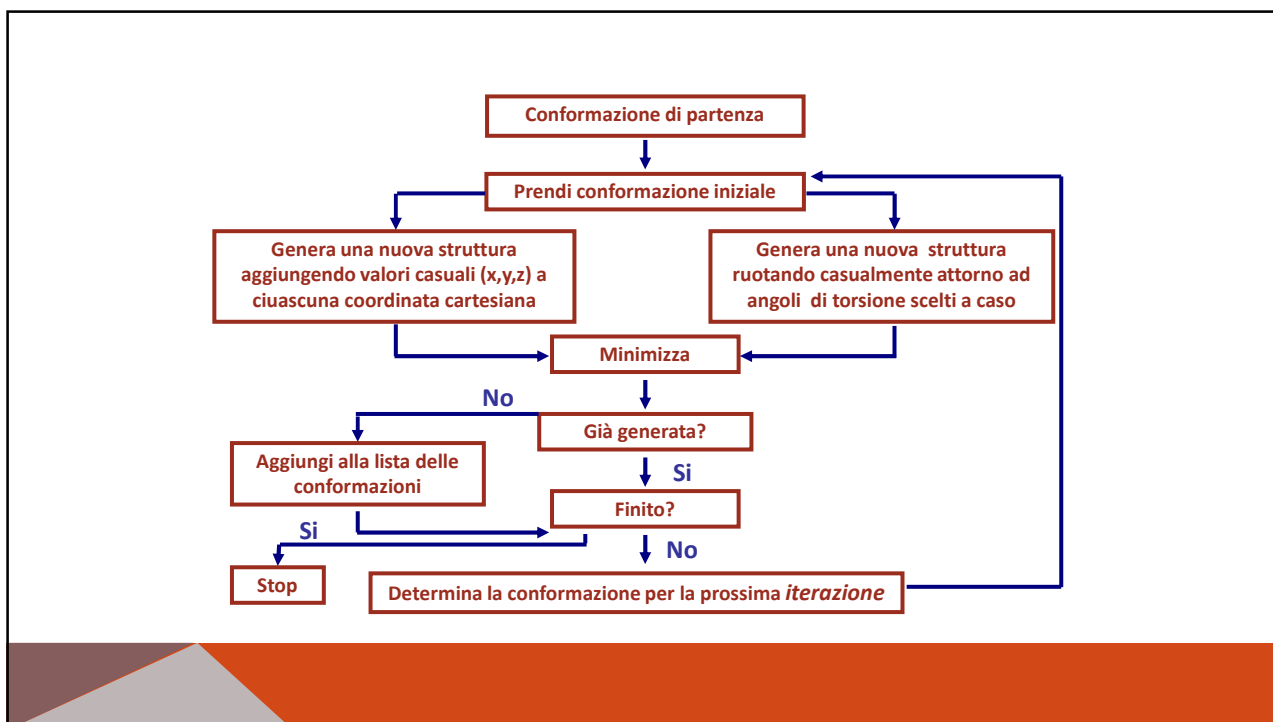
- scelta della geometria iniziale
- variazione **casuale** delle coordinate molecolari
- ottimizzazione**: la struttura generata al passo precedente è minimizzata (usualmente in meccanica molecolare) ed eliminata qualora la sua energia non rientri in una finestra di ampiezza prefissata e riferita al minimo globale temporaneo.
- comparazione** con le strutture precedentemente raccolte: la nuova struttura è sovrapposta a tutte le altre precedentemente raccolte per stabilirne, mediante RMS, l'unicità. In caso positivo essa viene salvata in quanto rappresenta effettivamente un nuovo minimo energetico, e rigettata come duplicato in caso contrario.

15

Prima di avviare una simulazione di Monte Carlo è quindi necessario stabilire il numero massimo di conformazioni di minima energia da campionare ed entro quale intervallo energetico dal minimo globale debbano cadere.



16



17

RICERCA CONFORMAZIONALE CON DINAMICA MOLECOLARE

- La ricerca conformazionale usando una simulazione di Dinamica Molecolare è in genere eseguita usando una **temperatura** che permette di esplorare meglio lo spazio conformazionale superando **barriere di energia** anche elevate (simulated annealing)
- - si parte da una qualsiasi conformazione iniziale
 - si inizia la simulazione MD e si completa la fase di equilibrizzazione
 - si completa la simulazione per un periodo di tempo abbastanza lungo
 - si selezionano e si memorizzano conformazioni **ad intervalli regolari** di tempo e le minimizzano ottenendo una serie di conformeri da controllare per eventuali duplicati

18

TERMINE DELLA RICERCA

E' necessario avere dei criteri per decidere quando il calcolo di minimizzazione è sufficientemente vicino ad un minimo in modo da poter essere terminato.

Ci sono vari criteri tra cui scegliere (o applicare quello che si verifica per primo). Ci si ferma quando:

- si raggiunge un massimo numero di iterazioni
- quando la differenza di energia tra due passi successivi è minore di una certa tolleranza
- quando la differenza tra due conformazioni successive è piccola.

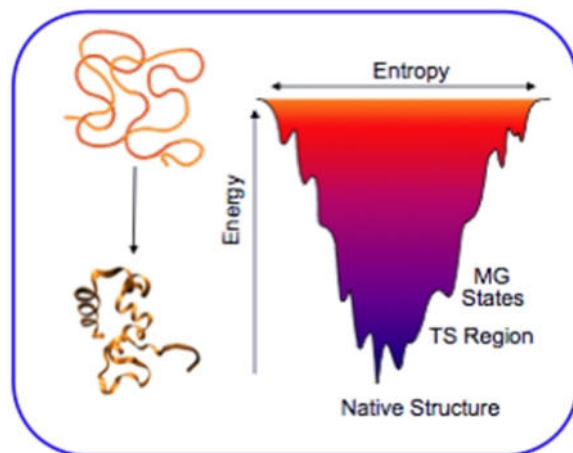
Quando viene raggiunto il numero massimo di iterazioni impostate si deve controllare che il minimo globale sia stato identificato più volte, in questo modo si è sicuri di aver analizzato tutto lo spazio conformazionale.

19

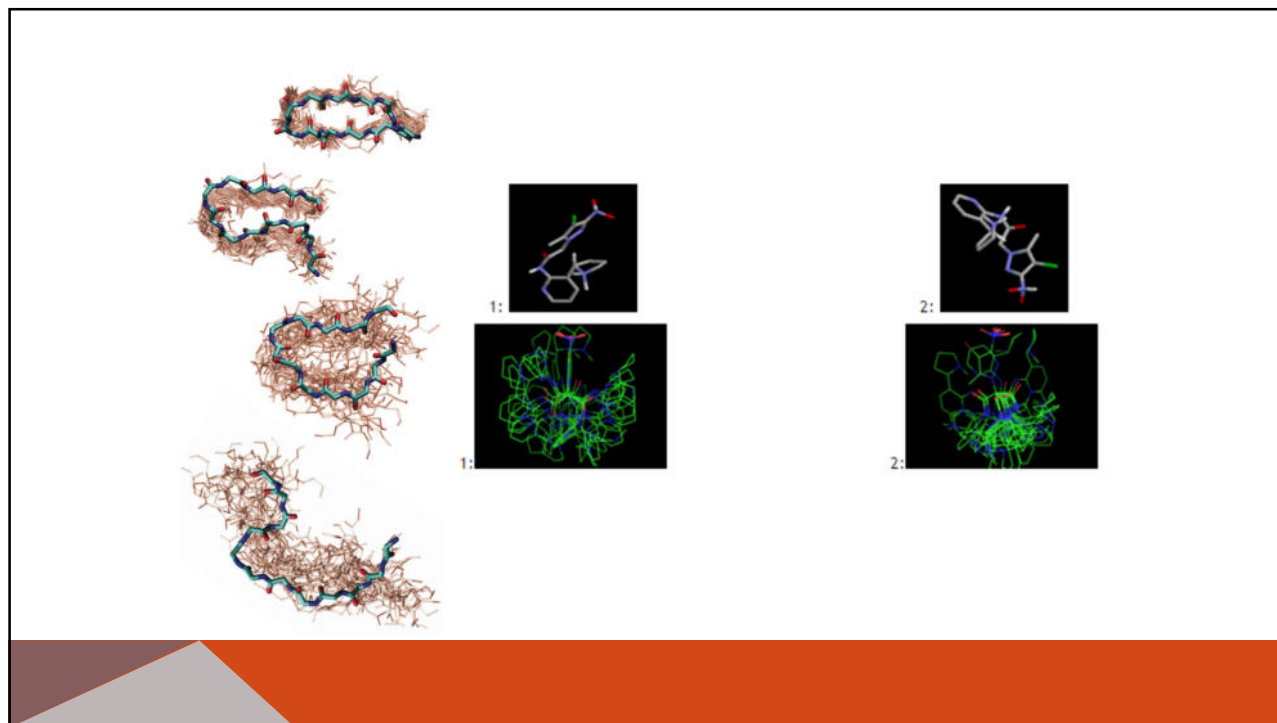
```
Input structure with title on the next line is given SerNo:      4
EMAC4001-SE
Auto summary for input structure      4:
Total number of structures processed =      800
Conformations with poor convergence marked with a *
Conformation      1 (      230.9111      kJ/mol) was found      51 times
Conformation      2 (      230.9653      kJ/mol) was found      42 times
Conformation      3 (      231.1445      kJ/mol) was found      44 times
Conformation      4 (      231.2080      kJ/mol) was found      46 times
Conformation      5 (      231.3970      kJ/mol) was found      54 times
Conformation      6 (      231.4592      kJ/mol) was found      45 times
Conformation      7 (      231.6482      kJ/mol) was found      48 times
Conformation      8 (      231.7076      kJ/mol) was found      55 times
Conformation      9 (      236.3493      kJ/mol) was found      58 times
Conformation     10 (      236.4869      kJ/mol) was found      64 times
Conformation     11 (      236.7639      kJ/mol) was found      54 times
Conformation     12 (      236.8970      kJ/mol) was found      65 times
Conformation     13 (      237.0059      kJ/mol) was found      47 times
Conformation     14 (      237.0965      kJ/mol) was found      37 times
Conformation     15 (      237.4203      kJ/mol) was found      38 times
Conformation     16 (      237.5200      kJ/mol) was found      52 times
*** Note only      1 (MAXMCM_SAVE) structures
written to the output structure file. As requested.
*** MC Statistics ***
Percent of minimized structures within energetic window: 100.0000
Average number of duplicates:      50.00000
Duplication standard deviation:      8.221922
1063 structures generated
  217 rejected by ring closure
   47 rejected by van der Waals
   784 duplicate minimised structures
```

20

MACROMOLECOLE



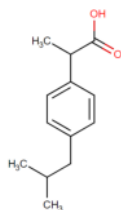
21



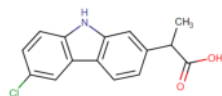
22

ESEMPIO ANALISI CONFORMAZIONALE

IBUPROFENE



CARPROFENE



https://unicadrsi-my.sharepoint.com/:f:/g/personal/simona_distinto_unica_it/1gBre1ZfwsziTLJ9NWUAI4XPAVpQq4Y0hDjPluuNGi5jEGs?e=DTERsQ

Notate qualche differenza? Perché?