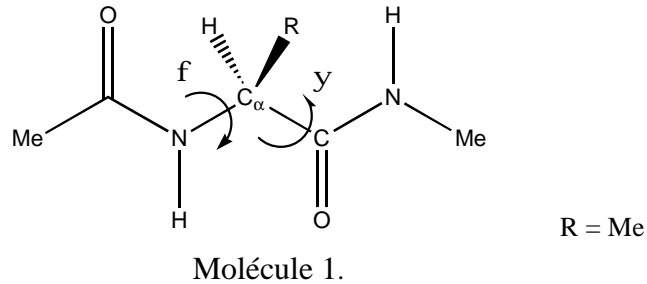

TD de Modélisation Moléculaire :
Analyse conformationnelle des oligopeptides (Ala)_n

Partie 1. Analyse conformationnelle des dérivés de (Ala)₂ minimisation de l'énergie en utilisant le champ de forces MMFF.



1.1 Modélisation des conformères Conf1 - Conf3 de la Molécule 1 à partir des structures typiques (hélice- α ; feuillet- β , et hélice collagène).

1.2 Minimisation d'énergie.

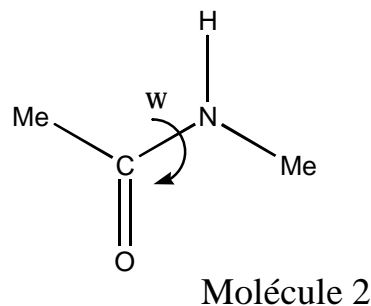
1.3 Analyse des résultats.

Conformères	E_{tot}	ϕ/ϕ initial	ϕ/ϕ final	N-H \cdots O=C (Å) final	Type de conformère
Conf1					
Conf2					
Conf3					

Questions:

- Quel est le conformère le plus stable ?
- La stabilité relative des conformères est-elle corrélée avec les distances N-H \cdots O=C ?
- Quelles sont les composantes de l'énergie corrélées à la stabilité d'un conformère donné ?

Partie 2. Calcul des barrières de rotation dans la Molécule 2



Questions:

- Quelle est la valeur de l'angle de torsion OC-NH correspondant à la conformation la plus stable ? Pourquoi ?
- Calculer la barrière de rotation. Quelle est son origine ?

Partie 3. Calculs d'énergie en fonction des deux angles de torsion ϕ , et ψ : Carte de Ramachandran de la Molécule 1.

But: Utiliser les champs de forces AMBER*, AMBER94*, MM2*, MMFF et OPLS pour des calculs de l'énergie en fonction des deux angles de torsion ϕ , et ψ : Comparer les résultats de calculs avec le tableau ci-dessous et sélectionner le champs de forces pertinent pour trier des conformères.

Questions:

- Trouver les minima locaux et le minimum global.
- Analyser les paramètres géométriques qui correspondent aux minima.
- Expliciter les paramètres de simulation des différents Champs de Forces utilisés

Partie 4. Simulations de dynamique moléculaire en phase gazeuse à 300K et 500K.

Effectuer des simulations de DM en phase gazeuse à 300K et 500K.

Questions:

- Avez vous remarqué des changements de conformation à 300 K ? à 500 K ?
- Comment changent les distances des liaisons hydrogènes N-H...O=C et les angles dièdres ϕ et ψ au cours du temps ?
- Quelles différences avez-vous observées entre les simulations à 300 K et à 500 K ?
- Pendant combien de temps observe-t-on la forme C₇ dans la simulation de dynamique moléculaire en partant du conformère C_{7,ax} à 300 K ? à 500 K ?

Partie 5. Simulations des oligomères (Ala)₈ en phase gazeuse en utilisant un champ de forces pertinent.

Modélisation de structures typiques: Hélice- α ; Feuillet- β et Hélice collagène.

	E _{tot} (kcal/mol)	L _H ^a (en Å)	N _H ^b
Hélice- α			
Feuillet- β ("extended chain")			
Hélice collagène			

^aL_H - distance N-H...O=C.

^bN_H - nombre d'atomes dans le "cycle" (N-H...O=C).

Questions

- Quel est le conformère le plus stable? Pourquoi ? Analyser les paramètres géométriques.
- Comparer les distances des liaisons hydrogène N-H...O=C dans les différents conformères.

- Quels sont les conformères susceptibles de former des liaisons hydrogène intermoléculaires avec d'autres oligopeptides ?

Annexe.

1) C.L. Brooks, D.A. Case "Simulations of Peptides and Conformational Dynamics and Thermodynamics" , *Chem. Rev.*, **1993**, (93), 2487-2502.

Table I. Relative Energies in the Alanine Dipeptide in Vacuum

authors	ref	method	C ₇ ^α	C ₇ ^β	C ₆	α _R
Hartree-Fock Results						
Gould and Kollman	33	HF/3-21G	0.0	2.8	1.1	
	33	HF/TZVP//HF/6-31G**	0.0	3.0	0.2	4.2 ^b
Bohm and Brode	31	HF/DZP	0.0	3.0	0.5	3.2
Head-Gordon et al.	30	HF/6-31+G*	0.0	2.6	0.2	
Frey et al.	32	HF/6-311G**	0.0		0.2	
Estimates of Correlated Energies						
Weiner et al.	29	HF/4-31G+DC ^a	0.0	2.2	1.9	
Head-Gordon et al.	30	MP2/6-31+G**//HF/6-31+G*	0.0	2.2	1.1	
Frey et al.	32	MP2/6-311G**//HF/6-311G**	0.0		1.3	
Frey et al.	32	MP2/6-311G**	0.0		1.7	
Gould and Kollman	33	MP2/TZVP//HF/6-31G**	0.0	2.1	1.5	4.0 ^b
St. Amant et al.		NLDF ^c	0.0	2.1	1.3	5.3 ^b
Empirical Potential Functions						
Zimmerman et al.	38	ECEPP	0.0	8.8	0.4	1.1
Roteman et al.	35	ECEPP/2	0.0	7.3	0.7	0.8
Weiner et al.	29	AMBER united atom	0.0	1.1	4.0	4.7
Schiffer et al.	39	AMBER all-atom	0.0	1.3	4.8	4.7
Jorgensen and Tirado-Rives	40	AMBER/OPLS	0.0	2.5	1.5	
Pettit and Karplus	41	"model 4"	0.0	0.3	4.8	
Tobias and Brooks	44	CHARMM-19	0.0	2.0	1.8	6.8
this work		CHARMM-22	0.0	2.2	1.0	5.4

^a DC is an empirical correction for dispersion, based on the AMBER molecular mechanics potential. ^b Geometry in which the (ϕ, ψ) angles were constrained to ($-60^\circ, -40^\circ$), and the geometry was minimized at the HF/6-31G** level. ^c Nonlocal density functional calculations, computed by A. St. Amant, W. Cornell, T. Halgen, and P. A. Kollman (personal communication). The Gaussian basis set was (7111/411/1*) for heavy atoms and (41/1*) for hydrogens; exchange and correlation was modeled with with the "Becke 88" gradient expansion for exchange and the "Perdew 86" model for correlation. Details will be published elsewhere.

2) M. Mezei, P.K. Mehrotra and D.L. Beveridge "Monte Carlo Determination of the Free Energy and Internal Energy of Hydration for the Ala Dipeptide at 25°", *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, (107), 2239-2245