

**Modélisation Multi-échelle:  
Modélisation des Macromolécules biologiques  
Séance 4 (1H30)**

Cours de Master M2 2016-2017

Isabelle Navizet

[Isabelle.navizet@u-pem.fr](mailto:Isabelle.navizet@u-pem.fr)

Laboratoire Modélisation et Simulation Multi-Echelle (MSME)

# Résumé des cours 1, 2 et 3

- Modélisation: Motivation
- Visualisation des protéines (VMD TP1)
- Champs de forces
- Protonation des protéines (H++ et VMD TP2)
- Algorithmes de minimisation
- Algorithmes de dynamique moléculaire (MD)

Mise en place d'une MD

## 1. Traitement du solvant

Solvant explicite et implicite

La majorité des réactions chimiques et biologiques ont lieu en solution, et les effets dus au solvant peuvent être très importants.

On peut les prendre en compte :

- soit de manière explicite en plaçant des molécules de solvant autour de la molécule
- soit de manière implicite, c'est-à-dire indirecte

Les solvants explicites

Dans ce cas on génère une cage de solvation autour de la molécule.

C'est-à-dire que l'on ajoute « tout simplement » et de manière aléatoire un nombre de molécules de solvant correspondant à la densité du solvant.

On (le logiciel) crée une boîte ou une sphère d'une dimension définie autour de la molécule que l'on remplit de molécules d'eau, par exemple.

## Les solvants implicites

Les calculs effectués avec un solvant explicite sont longs.

Une alternative consiste à prendre les effets du solvant sur la molécule comme une perturbation.

Le solvant est un ensemble de molécules plus ou moins polaires, c'est un diélectrique.

Un tel milieu est caractérisé par sa **permittivité ou constante diélectrique  $\epsilon$** .

$\epsilon$  est caractéristique de la réponse du milieu à un champ électrique. Plus le milieu est polaire, plus la permittivité est grande.

Dans cette approche, le soluté est placé dans une cavité entourée de molécules de solvant considérées comme un continuum diélectrique.

La partie « Electrostatique » vient du fait que le solvant (un milieu continu caractérisé par sa constante diélectrique) interagit avec la molécule (dipole).

Le moment dipolaire du soluté induit un moment dipolaire du solvant.

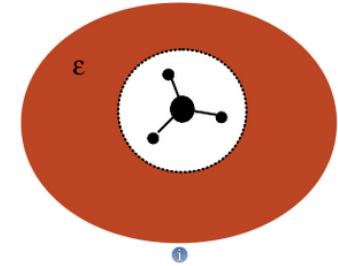
En retour, la polarisation du milieu induit une polarisation du soluté.

En chimie quantique, on parle de **méthodes PCM pour Polarizable Continuum Model**.

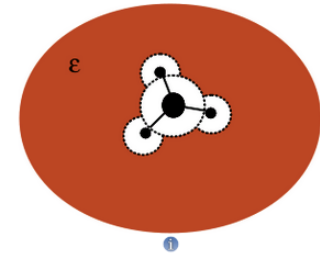
En mécanique classique, on parle de **General Born (GB)**.

**Les méthodes diffèrent notamment par la manière de définir les cavités.**

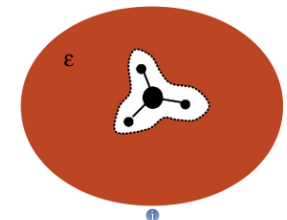
La plus simple consiste à placer la molécule dans une sphère



Les modèles PCM décrivent la cavité par un ensemble de sphères atomiques imbriquées les unes dans les autres.

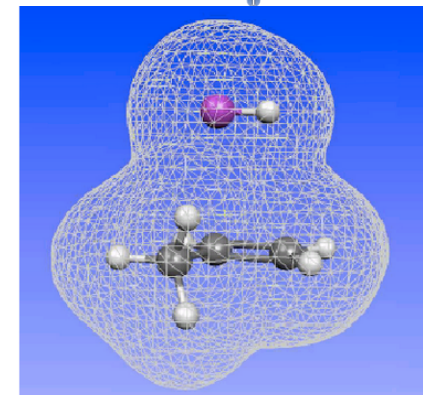


Les modèles IPCM et SCIPCM consistent à prendre une cavité qui a la forme de la densité électronique



La surface de la cavité est divisée en petits éléments = mosaïque de polygones (tessera=tuile).

L'énergie de solvatation (interaction soluté-solvant) est calculée en plaçant des charges ponctuelles polarisables au centre de chaque tessera.

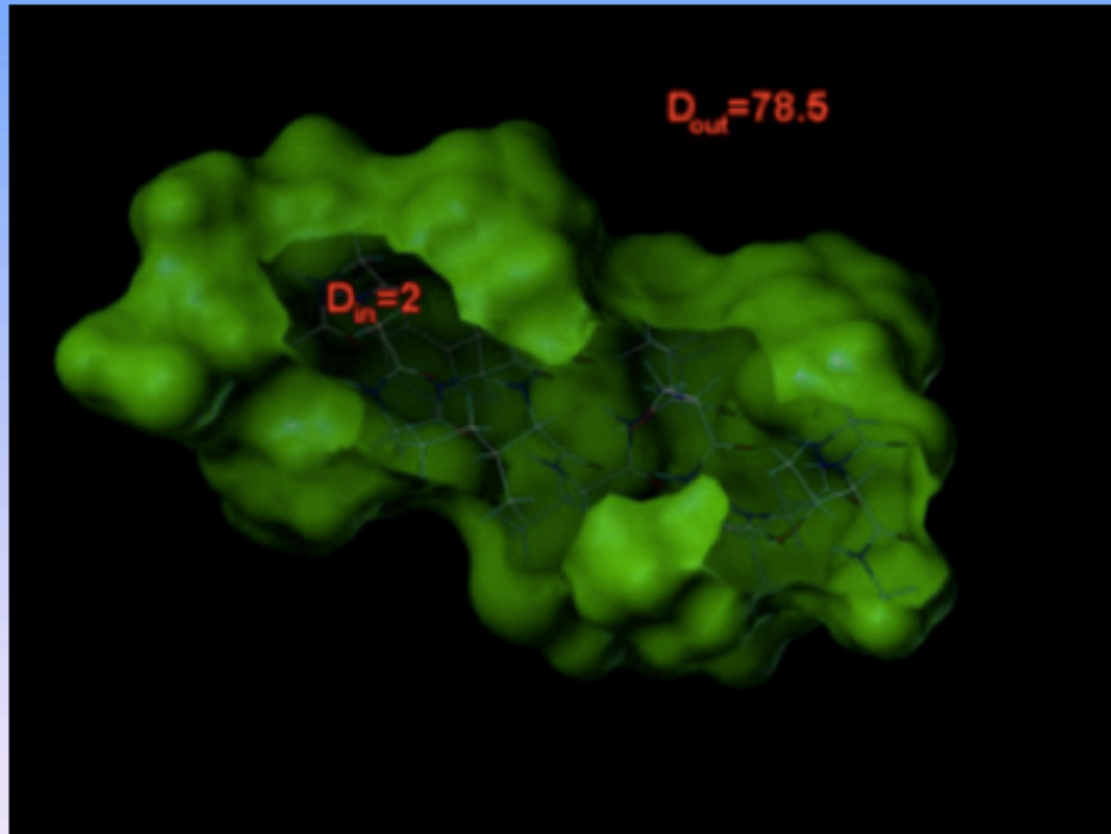


**For MD ?**

**Introduction to Amber The theory and practice of biomolecular simulations using the Amber suite of programs Dr. Vladislav Vassiliev NCI National Facility**

<http://slideplayer.com/slide/2420323/>

# *Continuum solvation models*



Continuum model treat the solvent as a continuous medium having the average properties of the real solvent and surrounding the solute beginning at or near its van der Waals or Solvent-accessible surface.



# *Implicit Solvation Methods in Amber: The Generalized Born/Surface Area Model*

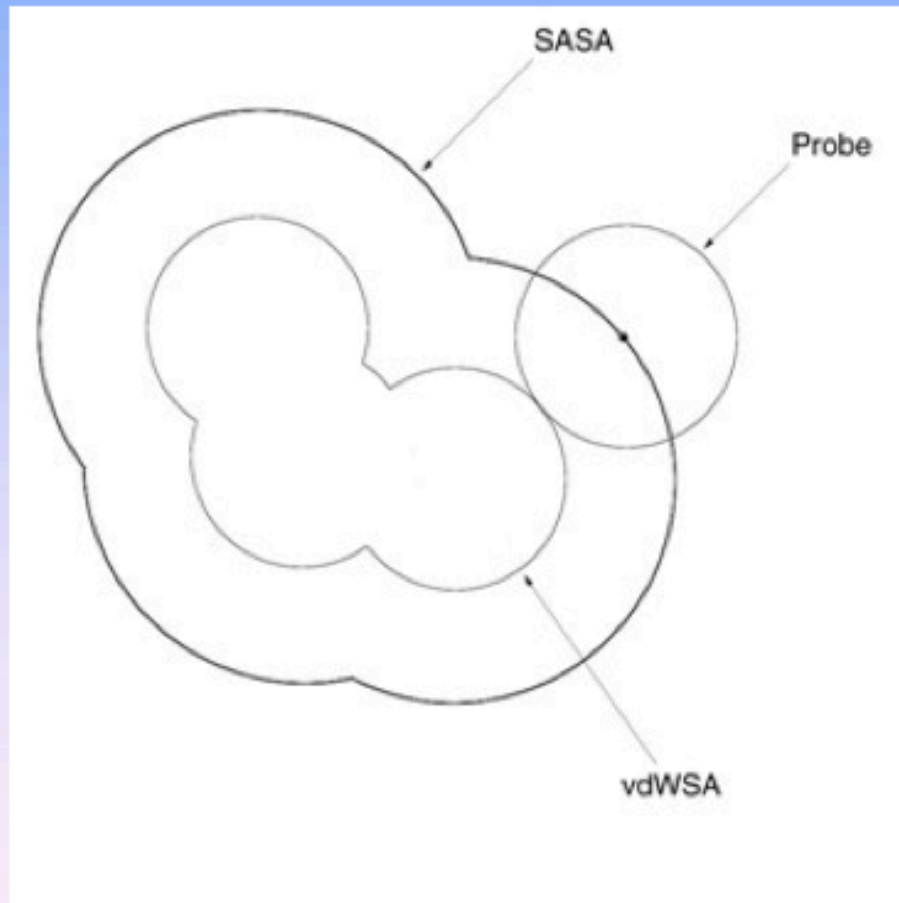
*To estimate the total solvation free energy of a molecule,  $\Delta G_{solv}$ , one typically assumes that it can be decomposed into the "electrostatic" and "non-electrostatic" parts:*

$$\Delta G_{solv} = \Delta G_{el} + \Delta G_{nonel}$$

**where  $\Delta G_{nonel}$**  is the free energy of solvating a molecule from which all charges have been removed (i.e. partial charges of every atom are set to zero), and  **$\Delta G_{el}$**  is the free energy of first removing all charges in the vacuum, and then adding them back in the presence of a continuum solvent environment.

**$\Delta G_{nonel}$**  comes from the combined effect of **two** types of interaction: the **favorable van der Waals attraction** between the solute and solvent molecules, and the **unfavorable** cost of breaking the structure of the solvent (water) around the solute.

# *Implicit Solvation Methods in Amber: The Generalized Born/Surface Area Model*



## *Calculating $\Delta G_{nonel}$ :*

In the Amber code  $\Delta G_{nonel}$  is taken to be proportional to the total **solvent accessible surface area (SASA)** of the molecule, with a proportionality constant derived from experimental solvation energies of small non-polar molecules, and uses a fast **L**inear **C**ombinations of **P**airwise **O**verlaps (LCPO) algorithm [*J. Comput. Chem.* **20**, 217-230 (1999)] to compute an *analytical* approximation to the surface accessible area of the molecule.

$$\Delta G_{nonel} = \lambda \bullet Area + b$$

# *Implicit Solvation Methods in Amber: The Generalized Born/Surface Area Model*

## *Calculating $\Delta G_{el}$ :*

Within Amber GB models, each **atom** in a molecule is represented as a **sphere** of **radius  $\rho_i$** , with a **charge  $q_i$**  at its center; the interior of the atom is assumed to be filled uniformly with a material of dielectric constant of 1. The molecule is surrounded by a solvent of a high dielectric  $\epsilon_w$  (80 for water at 300 K)

$$\Delta G_{el} \approx \Delta G_{gb} = -\frac{1}{2} \sum_{ij} \frac{q_i q_j}{f_{gb}(r_{ij}, R_i, R_j)}$$

where  $r_{ij}$  is the distance between atoms  $i$  and  $j$ , the  $R_i$  are the so-called *effective Born radii* of atoms  $i$  and  $j$ , and  $f_{gb}$  is a certain smooth function of its arguments.

A common choice of  $f_{gb}$  is

$$f_{gb} = \left[ r_{ij}^2 + R_i R_j \exp\left( -\frac{r_{ij}^2}{4R_i R_j} \right) \right]^{1/2}$$