

## TP dynamique moléculaire – interaction ligand/récepteur.

Objectifs : notions de champs de force, dynamique moléculaire, calcul d'énergie libre

Logiciels AMBER, VMD ou Chimera

### 1/ Préparation des fichiers

Dans un shell lancer le logiciel tleap:

```
tleap -s -f /home/modmol/SOFT/amber9/dat/leap/cmd/leaprc.ff03
```

puis dans tleap taper les commandes suivantes:

```
rec = loadpdb 1DZK_A_rec.pdb
check rec
saveamberparm rec rec.top rec.crd
loadamberparams 1DZK_A_lig.frcmod
source leaprc.gaff
PRZ = loadmol2 1DZK_A_lig.mol2
check PRZ
saveamberparm PRZ lig.top lig.crd
cpx = loadpdb 1DZK_A_cpx.pdb
saveamberparm cpx cpx_sansH2O.top cpx_sansH2O.crd
solvatebox cpx TIP3PBOX 10
charge cpx
addions cpx Na+ 16
saveamberparm cpx cpx.top cpx.crd
quit
```

### 2/ protocole de simulation de dynamique moléculaire:

a) minimisation de la boîte d'eau:

```
sander -O -i min.in -o min.out -p cpx.top -c cpx.crd -r cpx_min.crd -ref cpx.crd
```

b) minimisation du complexe:

```
sander -O -i min2.in -o min2.out -p cpx.top -c cpx_min.crd -r cpx_min2.crd -ref cpx_min.crd
```

c) minimisation de l'ensemble du système:

```
sander -O -i min3.in -o min3.out -p cpx.top -c cpx_min2.crd -r cpx_min3.crd
```

d) étape de thermalisation:

```
sander -O -i therm.in -o therm.out -p cpx.top -c cpx_min3.crd -r cpx_therm.crd
```

e) étape d'équilibration:

```
sander -O -i eq.in -o eq.out -p cpx.top -c cpx_therm.crd -r cpx_eq.crd
```

f) étape de production:

```
sander -O -i prod.in -o prod.out -p cpx.top -c cpx_eq.crd -r cpx_prod.crd -x cpx_traj.mdcrd
```

### 3/ analyse structurale et énergétique de l'interaction ligand récepteur

a) analyse structurale au cours de la simulation de dynamique moléculaire du complexe.

```
ptraj < ptraj.in
```

b) analyse énergétique MMGBSA:

```
mkdir CRD
```

```
mm_pbsa.pl mmgbbsa_crd.in
```

```
mm_pbsa.pl mmgbbsa_gb.in
```

Données: on estime le terme entropique (TS) à  $\sim 12.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$  et  $K_{\text{dexperimental}} = 800 \text{ nM}$