

Modélisation de la structure tridimensionnelle d'un peptide à partir de contraintes de distances obtenues par mesure de NOE

La pyoverdine G4R complexée au Gallium.

1. Introduction

1.1. Objectif de l'atelier :

L'objectif de cet atelier est d'explorer, sur un système moléculaire simple, le principe de la modélisation sous contraintes de distances. Les notions suivantes seront introduites :

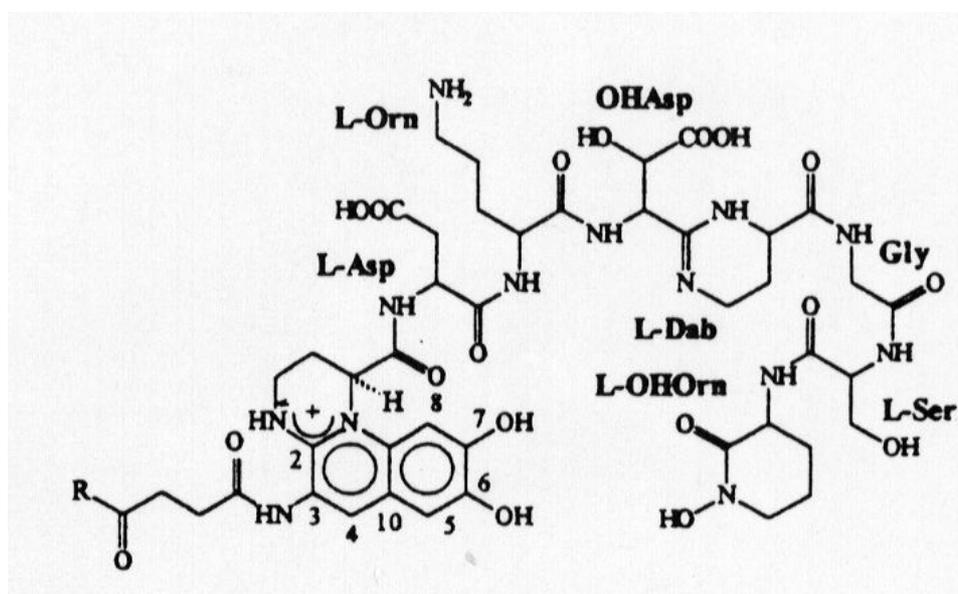
- Définition d'une topologie moléculaire pour un peptide non-standard.
- Définition d'une fonction cible à minimiser sous la forme d'un pseudo-potentiel.
- Appréciation du contenu en information de différents types de contraintes de distance.
- Protocole de recuit simulé pour la recherche du minimum de la fonction cible
- Evaluation de la qualité d'un model structural.

L'atelier est basé sur l'utilisation du logiciel XPLOR-NIH, une version du logiciel XPLOR, initialement développé par Axel Brünger et adapté au calcul de structure à partir de données RMN par le groupe de Ad Bax au NIH ¹. Ce logiciel polyvalent permet d'incorporer l'ensemble des données issues de mesures RMN comme les angles dièdres, les constantes de couplage, les données de relaxation paramagnétique ou encore les couplages dipolaires résiduels. Dans les évolutions les plus récentes, ce logiciel écrit en FORTRAN a été doté d'une interface PYTHON, qui permet son automatisation. Les notions développées dans cet atelier sont transposables dans tous les logiciels de modélisation de structure à partir de données RMN.

¹ Schwieters et al. The Xplor-NIH NMR molecular structure determination package. J Magn Reson (2003) vol. 160 (1) pp. 65-73

1.2. Contexte biologique :

Le fer est essentiel pour de nombreux microorganismes. Malgré l'abondance naturelle de ce métal, sa disponibilité est limitée par l'insolubilité du Fer(III) au pH physiologique. En effet, en présence d'oxygène, le Fer(II), soluble, est rapidement oxydé en Fer(III) qui précipite. Dans les bactéries, le fer est importé grâce à de petites molécules appelées sidérophores, qui sont sécrétées dans le milieu de culture et chélatent le Fer(III) avec une très forte affinité. La pyoverdine G4R est un sidérophore de la bactérie *Pseudomonas putida* dont la structure primaire, composée d'un heptapeptide associé à un chromophore (**Chr**) est montrée ci-dessous :



Chr-L-Asp-L-Orn-D- β -threo-OHA-L-Dab-Gly-L-Ser-L-cyclo-OHO

Asp : acide aspartique

Gly : glycine

Ser : sérine

Orn : ornithine

Dab : acide 2,4-diaminobutirique

OHA : acide hydroxyaspartique

OHO : N⁶-hydroxyornithine

La coordination de l'ion métallique implique les atomes d'oxygène O6 et O7 du chromophore (Chr), O_g et O_d de l'acide hydroxy-aspartique (résidu OHA 4) et O et O_e de l'hydroxy-ornithine C-terminale (OHO 4)².

² Atkinson RA et al. *Biochemistry*, **37**, p 15965

1.3 Relaxation et mesure de distance

L'effet Overhauser nucléaire (ou NOE) est lié à la relaxation croisée entre les protons d'une même molécule. Cette interaction conduit au transfert d'une quantité d'aimantation d'un proton à son voisin. La vitesse de ce transfert σ_{ij} varie en fonction de l'inverse de la puissance sixième de la distance inter-proton r_{ij} , ainsi que de la dynamique du système, caractérisée par un temps de corrélation de rotation τ_c . Ce phénomène est révélé à l'aide de spectres multidimensionnels comprenant des périodes d'échange d'aimantation de type NOESY ou ROESY. Dans la pratique, les échanges d'aimantation interviennent entre deux protons si la distance qui les sépare est inférieure à 6 Å. Dans le cas où le temps de corrélation est tel que $\omega\tau_c \gg 1$, on peut utiliser une expression simplifiée de la vitesse de relaxation croisée:

$$\sigma_{ij} = -A_d \frac{\tau_c}{r_{ij}^6} \quad (1)$$

A_d est une constante associée à l'interaction dipolaire ($A_d = 56,92 \cdot 10^{-38} \text{ Å}^6 \text{ ns}^{-2}$). La quantification de σ_{ij} se fait idéalement en observant l'évolution de l'intensité d'un pic de corrélation NOESY en fonction du temps de mélange. Cette évolution suit une loi multi-exponentielle du fait de la diffusion de l'aimantation dans le réseau de spins. Ceci rend difficile cette analyse, à moins de traiter le système de spins dans son intégralité à l'aide de la matrice de relaxation. On préfère généralement utiliser des approches semi-quantitatives, où la valeur de σ_{ij} est estimée à partir de la pente initiale de l'évolution de l'intensité d'un pic NOE en fonction du temps. Les distances inter-protons r_{ij} sont alors obtenues à l'aide de l'expression suivante :

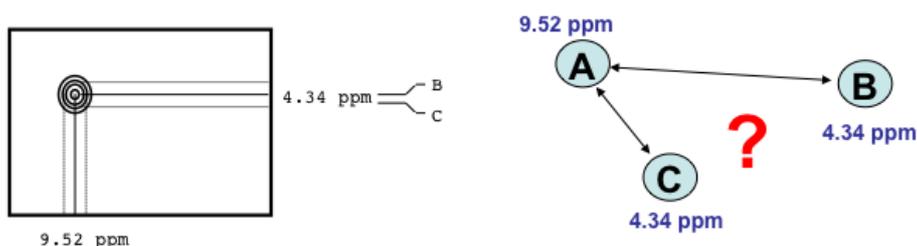
$$\frac{r_0^6}{r_{ij}^6} = \frac{\sigma_{ij}}{\sigma_0} = \frac{V_{ij}^{NOE}(\tau_m)}{V_0^{NOE}(\tau_m)} \quad (2)$$

Où $V_{ij}^{NOE}(\tau_m)$ correspond au volume du pic de corrélation NOE entre les protons i et j au temps de mélange τ_m . Ce temps est choisi de façon suffisamment court, de façon à conserver une relation linéaire entre $V_{ij}^{NOE}(\tau_m)$ et σ_{ij} . $V_0^{NOE}(\tau_m)$ est le volume d'un pic NOE entre deux protons séparés par une distance connue r_0 .

Lorsque un pic de corrélation NOE est observé entre deux groupes de protons indissociables ou bien entre un proton et un autre groupe de protons (comme par exemple les trois protons d'un groupe méthyl), il est nécessaire de définir la façon de calculer une valeur moyenne de la distance. Il est possible d'utiliser soit une moyenne arithmétique, qui ne correspond pas à la réalité physique du transfert d'aimantation, soit une moyenne telle que :

$$\bar{r} = \left[\frac{1}{n_{ij}} \sum_{ij} \frac{1}{r_{ij}^6} \right]^{-1/6} \quad (3)$$

On notera que cette expression favorise la contribution des distances courtes dans la moyenne. Cette propriété est utilisée pour traiter le problème de l'ambiguïté de l'attribution des pics NOE, lorsque plusieurs protons résonnent aux fréquences correspondantes aux coordonnées du pic NOESY.



Dans ce cas, les protons C et B sont regroupés, et l'information de distance est entrée sous la forme de la moyenne des deux distances A-C et A-B, calculée avec l'expression (3). Cette valeur moyenne sera juste, quelque soit la géométrie du système et la présence d'une distance erronée ne gênera pas la convergence du calcul de structure.

1.4 Principe de la modélisation sous contrainte de distances par simulation de dynamique moléculaire

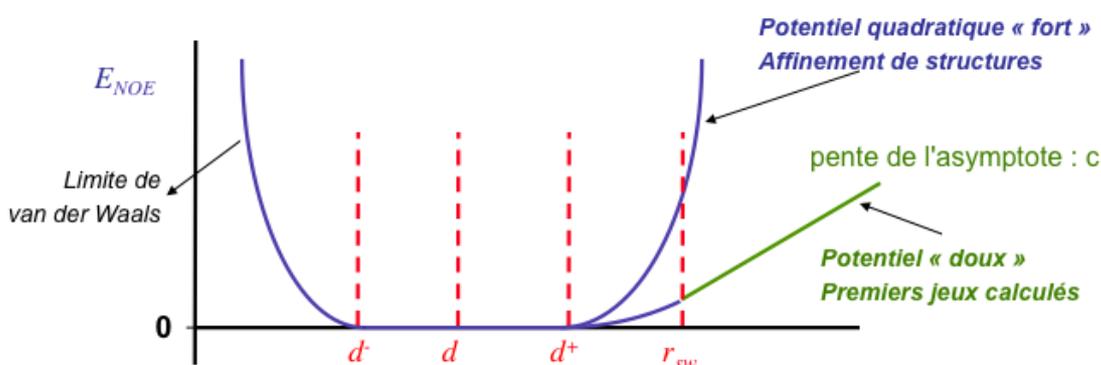
Déterminer le repliement tridimensionnel d'un peptide ou d'une protéine à partir d'un jeu de distances expérimentales est un problème d'optimisation complexe³. La fonction cible à optimiser doit rendre compte à la fois du respect de la géométrie moléculaire, comme les angles et les longueurs de liaison, ainsi que des contraintes expérimentales, comme les distances inter-proton. Les NOEs n'étant observés qu'entre des protons situés à faible distance les uns des autres, les distances expérimentales ne constituent qu'une information fragmentaire sur le repliement global du peptide. C'est pourquoi elles sont généralement complétées par d'autres types de contraintes comme des valeurs d'angles dièdres obtenus à partir des valeurs de déplacement chimiques ou de couplages scalaires ou encore des orientations de vecteurs inter-nucléaires obtenues à partir de l'analyse de couplages dipolaires résiduels.

Une approche efficace consiste à utiliser une trajectoire de simulation de dynamique moléculaire pour explorer l'espace conformationnel accessible à un peptide donné. Les contraintes expérimentales sont prises en compte sous la forme d'une fonction potentielle qui est minimale lorsque les valeurs calculées à partir du modèle sont en accord avec les valeurs expérimentales. C'est par exemple le cas, si on choisit un potentiel quadratique du type :

$$E_{NOE} = K \left(r_{\text{exp}} - r_{\text{mod}} \right)^2 \quad (4)$$

³ Nominé Y et Kieffer B "Déterminer la structure d'une protéine par RMN: un problème d'optimisation complexe" L'actualité chimique - 2012

Où K est une constante de force que l'on peut ajuster. Les travaux de Michael Nilges ont montré que le potentiel quadratique pose des problèmes pour la convergence, lorsque la conformation initiale est loin de la solution, ce qui se traduit par des contributions très importantes des distances NOE à l'énergie potentielle. Ce potentiel est remplacé par un potentiel dit "SOFT", qui tend vers un potentiel linéaire dans le cas où l'écart entre la distance mesurée et celle du modèle est importante ⁴. Dans les évolutions très récentes, ce potentiel est remplacé par une fonction log normale ⁵.



Le potentiel quadratique (POTENTIAL=SQUARE) s'écrit sous la forme:

$$E_{NOE}^{SQUA}(r) = C.S\Delta^{\exp} \text{ avec } \Delta = \begin{cases} r - d - d^+ & r > d + d^+ \\ 0 & d - d^- < r < d + d^+ \\ d - d^- - r & r < d - d^- \end{cases} \quad (5)$$

\exp est un exposant dont la valeur est définie par la variable SQEXPONENT. Les paramètres S et C sont des constantes d'énergie dont les valeurs sont définies par les variables SCALE et SQCONSTANT respectivement.

Le potentiel de type "mou" (POTENTIAL=SOFT) est quadratique pour

$$r < d + d^+ + r_{sw} \text{ et :}$$

⁴ Nilges, M. et al. *FEBS Lett.* 239, 129-136. (1988)

⁵ Rieping, W., Habeck M., and Nilges, M. (2005). *J. Am. Chem. Soc.* 127, 16026-16027.

$$E_{NOE}^{SOFT}(r) = a + \frac{b}{\Delta^{soft \exp}} + c\Delta \quad (6)$$

pour $r > d + d^+ + r_{sw}$

c est défini par le paramètre ASYMPTOTE, r_{sw} définit la borne supérieure pour laquelle le potentiel bascule d'une forme quadratique à "soft", cette distance est définie par le paramètre RSWITCH. softexp est un exposant défini par le paramètre SOEXPONENT. les valeurs de a et b sont calculées de façon à assurer la continuité de la fonction et de l'égalité des dérivées du potentiel à droite et à gauche du point $r = d + d^+ + r_{sw}$.

Ces termes s'ajoutent aux autres contributions de l'énergie potentielle de la molécule :

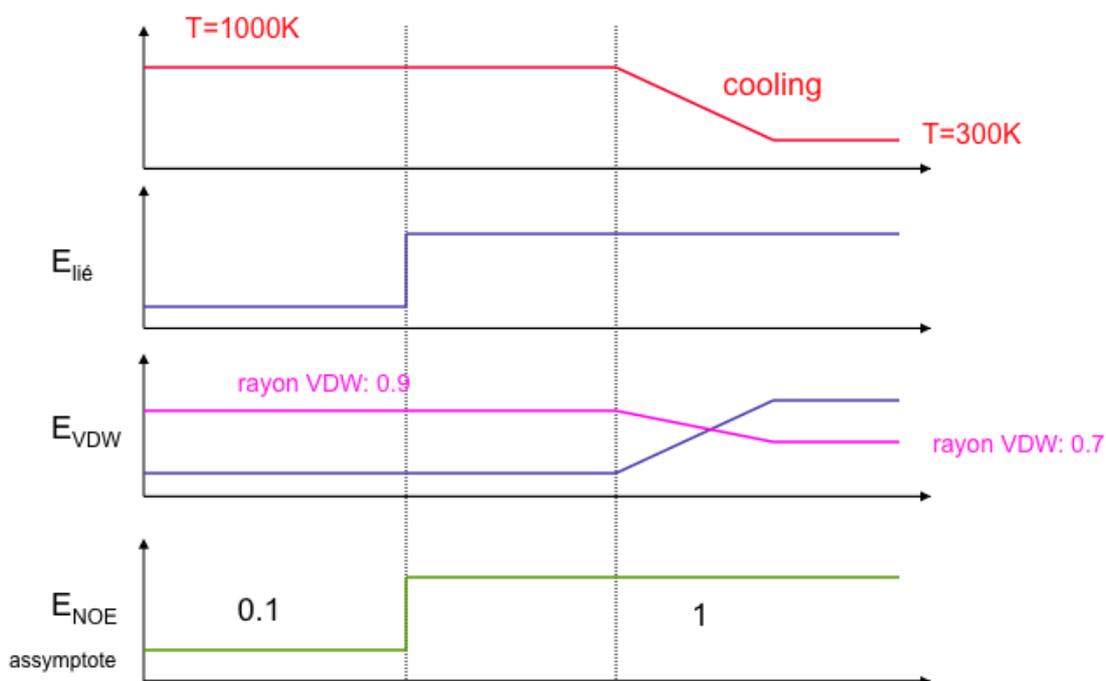
$$E_{Total}(\{x_i, y_i, z_i\}) = \overbrace{E_{liaison} + E_{angle}}^{\text{Energie liée}} + \overbrace{E_{VDW} + E_{ele}}^{\text{Energie non-liée}} + \overbrace{E_{NOE} + E_{dièdres}}^{\text{pseudo potentiels}} \quad (7)$$

La définition d'une fonction Energie potentielle permet de calculer une trajectoire de dynamique moléculaire en intégrant numériquement les équations du mouvement. La température du système est définie à partir de la vitesse des atomes. La dynamique est généralement régulée par couplage avec un bain qui permet de dissiper les excès d'énergie. La dynamique peut être calculée en utilisant soit les coordonnées cartésiennes des atomes, soit les coordonnées internes (espace des angles dièdres) ce qui est plus rapide.

1.5 L'algorithme de recuit simulé

L'algorithme du recuit simulé reproduit un procédé utilisé en métallurgie: un mélange de différents métaux est porté à très haute température. La vitesse de refroidissement du magma influe sur ces propriétés mécaniques. Un refroidissement lent permet d'obtenir des aciers de très haute qualité. L'algorithme de recuit simulé consiste à calculer une trajectoire de dynamique moléculaire à haute température, de façon à

explorer un espace de solutions important. Dans cette phase du calcul, les termes assurant la géométrie moléculaire ($E_{lié}$) sont affectés d'un faible coefficient, ce qui permet de résoudre des problèmes de topologie qui pourraient se poser lorsque la chaîne peptidique doit se croiser avec elle-même lors la recherche conformationnelle.



Evolution des coefficients de pondération des différents termes de l'énergie potentielle lors d'une trajectoire de dynamique moléculaire pour un calcul de structure.

1.6 Analyse d'un jeu de structures

Plusieurs structures sont généralement calculées à partir d'une structure initiale, dont les atomes sont animés de vitesses initiales aléatoires. La superposition des meilleures structures (de plus basse énergie) permet d'apprécier la convergence du calcul vers une conformation unique ainsi que la précision avec laquelle les coordonnées d'un modèle peuvent être déterminées. La dispersion des structures donne une idée de la quantité d'information contenue dans les données expérimentales. Cette dispersion est donnée sous la forme d'une déviation standard (root mean square deviation) des distances mesurées entre la position d'un atome dans un modèle et la position de ce même atome dans les autres modèles superposés (en général, on utilise la position des $C\alpha$ pour un peptide). L'analyse de l'adéquation du modèle avec les données

expérimentales se fait en analysant les valeurs des termes de l'énergie potentielle correspondant aux données expérimentales (E_{NOE} , E_{CDIH} etc ...).

Une statistique sur les contraintes systématiquement violées permet d'identifier des erreurs éventuelles dans l'attribution des contacts NOE.

```
Performing analysis with NOE threshold of 0.5 and max NOE violation of 5
22274 lines read in sa_test8.out
```

```
Maximal NOE violation : 3.675
Maximal DIHEDRAL violation : 0.0
Mean NOE violation : 3.02208333333 +/- 1.26221474306
Mean DIHEDRAL violation : 0.0 +/- 0.0
```

List of consistently violated noes

```
NOE      # times violated  # Average violation
  4_HN/5_HA :    10      3.52 +/- 0.007
```

List of consistently violated dihedral angles

```
DIHEDRAL      # times violated  # Average violation
```

Energies analysis

```
File name : Overall NOE Dihedral energies : # viol_NOE # viol_dih
g4r4_5.pdb : 256.11 209.99 0.00 : 1 0
g4r4_3.pdb : 258.13 225.34 0.00 : 2 0
g4r4_4.pdb : 258.32 209.85 0.00 : 1 0
g4r4_6.pdb : 261.19 225.46 0.00 : 1 0
g4r4_2.pdb : 261.74 212.53 0.00 : 1 0
g4r4_1.pdb : 282.96 234.64 0.00 : 1 0
g4r4_7.pdb : 285.85 228.95 0.00 : 1 0
g4r4_9.pdb : 292.22 230.36 0.00 : 2 0
g4r4_10.pdb : 306.12 229.62 0.00 : 1 0
g4r4_8.pdb : 307.71 243.34 0.00 : 1 0
```

Exemple d'une analyse d'un calcul de 10 structures montrant une contrainte NOE systématiquement violée. Les structures sont classées par ordre croissant de l'énergie totale.

2. Organisation de l'atelier

L'ensemble du matériel nécessaire à l'atelier se trouve sur le serveur :

webnmr.u-strasbg.fr.

Ce serveur servira également à lancer les calculs de structures grâce à une interface web.

La première étape consiste à télécharger une archive (TPXPLO) contenant l'ensemble des fichiers :

- parallhdg.pyo : le fichier des paramètres du champ de forces (contient les longueurs de liaison, les angles, les tailles des atomes etc ...)

- topallhdg.pyo : contient la définition topologique des acides aminés. Vous serez amenés à modifier ce fichier pour définir la topologie de l'ornithine.
- coord.xpl, g4r3-1h-23.xpl, g4r3-err.xpl et g4r3-up.xpl : fichiers contenant les contraintes de distance.
- sa_full.inp : fichier de commandes XPLOR contenant le protocole de calcul de structures par recuit simulé. Ce fichier contient également les paramètres du calcul.
- Visu.py : un fichier de commandes PYMOL permettant de superposer les structures de G4R et de représenter le jeu de structures.

Les fichiers peuvent être édités sur les postes PC avant d'être téléchargés sur le serveur de calcul grâce à l'interface web suivante :

Interface de lancement du calcul de structures

Donnez un nom à votre projet :

| | | | |
|---|----------------------|--|------------|
| SCRIPT_XPLOR | <input type="text"/> | <input type="button" value="Browse..."/> | Extensions |
| | | | .inp |
| <small>Le choix des noms de fichiers est libre mais les noms des différents fichiers doivent être correctement référencés dans le SCRIPT_XPLOR.</small> | | | |
| TOPOLOGIE | <input type="text"/> | <input type="button" value="Browse..."/> | .pyo |
| PARAMETRES | <input type="text"/> | <input type="button" value="Browse..."/> | .pyo |
| CONTRAINTES_1 | <input type="text"/> | <input type="button" value="Browse..."/> | .xpl |
| CONTRAINTES_2 | <input type="text"/> | <input type="button" value="Browse..."/> | .xpl |
| CONTRAINTES_3 | <input type="text"/> | <input type="button" value="Browse..."/> | .xpl |

Il est recommandé d'utiliser le même nom de projet pour l'ensemble de l'atelier, ce qui permet de conserver les fichiers déjà présents sur le serveur. Une fois le calcul terminé, un résumé des statistiques du calcul est présenté dans la fenêtre du navigateur. Les structures de plus basses énergies sont rassemblées dans un fichier `selected.pdb`, que l'on peut télécharger pour les visualiser dans PYMOL.

Dans PYMOL, la commande `run visu.py` permettra de visualiser les modèles contenus dans le fichier `selected.pdb` et de calculer la superposition des différents modèles.

Résultats du calcul de structures**Projet : testbk** coord.xpl g4r3-err.xpl parallhdg.pyo topallhdg.pyo**Calcul terminé !**

```
Performing analysis with NOE threshold of 0.5 and max NOE violation of 5
22288 lines read in sal.out
```

```
Maximal NOE violation : 3.621
Maximal DIHEDRAL violation : 0.0
Mean NOE violation : 3.5193 +/- 0.00376441
Mean DIHEDRAL violation : 0.0 +/- 0.0
```

```
List of consistently violated noes
NOE      # times violated  # Average violation
g4r_OHA/g4r_DAB : 10    3.52 +/- 0.004
```

```
List of consistently violated dihedral angles
DIHEDRAL      # times violated  # Average violation
```

Energies analysis

```
File name : Overall NOE Dihedral energies : # viol_NOE # viol_dih
g4r4_2.pdb : 255.63 208.70 0.00 : 1 0
g4r4_4.pdb : 256.16 207.97 0.00 : 1 0
g4r4_10.pdb : 259.23 221.41 0.00 : 1 0
g4r4_5.pdb : 259.86 211.43 0.00 : 1 0
g4r4_7.pdb : 260.28 212.01 0.00 : 1 0
g4r4_9.pdb : 260.86 210.59 0.00 : 1 0
g4r4_1.pdb : 264.92 224.61 0.00 : 1 0
g4r4_6.pdb : 265.56 226.17 0.00 : 1 0
g4r4_3.pdb : 276.61 227.45 0.00 : 1 0
g4r4_8.pdb : 277.55 226.91 0.00 : 1 0
```

[selected.pdb](#)[Lancement du calcul de structures XPLOR](#)

3. Exploration du fichier de commandes XPLOR sa_full.inp

La première tâche consiste à explorer à l'aide d'un éditeur de texte le contenu du fichier de commandes XPLOR sa_full.inp. Ce fichier définit les trois étapes du calcul de la structure :

- Construction de la topologie moléculaire à partir des résidus et de la séquence. L'enchaînement des différents résidus à l'aide de liaisons peptidiques est réalisé par les instructions:

```
chain
link pepd head - * tail + dab end
link pept head - * tail + * end
sequence CHR ASP ORN OHA DAB GLY SER OHO end
end
end
```

- Création d'une molécule avec une conformation étendue, servant de point de départ pour le repliement sous contraintes.
- Le calcul de recuit simulé. Les contraintes NOE sont lues à ce niveau du script à l'aide des instructions:

```
noe
  nres=3000
  class all
  { ==> NOE }
  @g4r3-err.xpl
  @coord.xpl
end
```

- Les paramètres du potentiel NOE, la méthode du calcul de la moyenne suivent:

```
noe
  ceiling=1000
  averaging * r-6
  potential * soft
  scale * 50.
  sqoffset * 0.0
  sqconstant * 1.0
  sqexponent * 2
  soexponent * 1
  asymptote * 0.1      { * initial value-modified later * }
  rswitch * 0.5
end
```

- Un exemple de calcul d'une trajectoire :

```
dynamics verlet
  nstep=1000 timestep=0.002 iasvel=maxwell firsttemp= 300.
  tcoupling = true tbath = 300. nprint=100 iprfrq=0
end
```

Verlet est l'algorithme utilisé pour l'intégration des équations du mouvement, 1000 pas de calculs de 2 fs sont calculés (trajectoire de 20 ps) avec une distribution initiale des vitesses des atomes aléatoire (suivant une distribution de Maxwell). La dynamique est couplée à un bain thermique à 300K, un compte-rendu est donné tous les 100 pas.

4. Exercice 1: édition de la topologie de l'ornithine

Le fichier, nommé *topallhdg.pyo*, définit de façon simple la molécule. Il contient une liste d'atomes, les liaisons interatomiques et les angles dièdres et impropres qui précisent la chiralité.

```

residue LYS
  group
    atom N      type=NH1    charge=-0.360 end
    atom HN     type=H      charge= 0.260 end
    atom CA     type=CT     charge= 0.000 end
    atom HA     type=HA     charge= 0.100 end
    atom CB     type=CT     charge=-0.200 end
    atom HB1    type=HA     charge= 0.100 end
    atom HB2    type=HA     charge= 0.100 end
    atom CG     type=CT     charge=-0.200 end
    atom HG1    type=HA     charge= 0.100 end
    atom HG2    type=HA     charge= 0.100 end
    atom CD     type=CT     charge=-0.200 end
    atom HD1    type=HA     charge= 0.100 end
    atom HD2    type=HA     charge= 0.100 end
    atom CE     type=CT     charge= 0.305 end
    atom HE1    type=HA     charge= 0.100 end
    atom HE2    type=HA     charge= 0.100 end
    atom NZ     type=NH3    charge=-0.810 end
    atom HZ1    type=HC     charge= 0.435 end
    atom HZ2    type=HC     charge= 0.435 end
    atom HZ3    type=HC     charge= 0.435 end
    atom C      type=C      charge= 0.480 end
    atom O      type=O      charge=-0.480 end

  bond N      HN
  bond N      CA bond CA  HA
  bond CA     CB bond CB  HB1      bond CB  HB2
  bond CB     CG bond CG  HG1      bond CG  HG2
  bond CG     CD bond CD  HD1      bond CD  HD2
  bond CD     CE bond CE  HE1      bond CE  HE2
  bond CE     NZ bond NZ  HZ1      bond NZ  HZ2      bond NZ  HZ3
  bond CA     C
  bond C      O

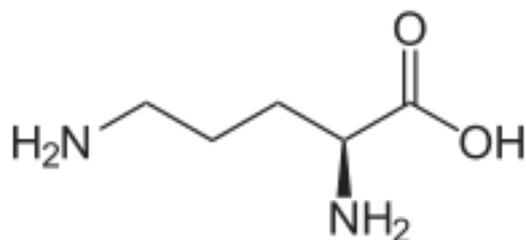
  improper HA  N    C    CB      ! stereo CA
  improper HB1 HB2 CA  CG      ! stereo CB
  improper HG1 HG2 CB  CD      ! stereo CG
  improper HD1 HD2 CG  CE      ! stereo CD
  improper HE1 HE2 CD  NZ      ! stereo CE
  improper HZ1 HZ2 CE  NZ3     ! stereo NZ
  dihedral CG  CB  CA  N
  dihedral CD  CG  CB  CA
  dihedral CE  CD  CG  CB
  dihedral NZ  CE  CD  CG

```

end

Le fichier topologie utilisé par défaut ne définit que les 20 acides aminés usuels. La pyoverdine G4R étudié contient un chromophore et 4 acides aminés non-usuels. Le fichier *topallhdg.pyo* dont vous disposez définit le chromophore, le **Dab** et l'**OHO**.

En utilisant la topologie de la lysine comme point de départ, vous allez compléter le fichier *topallhdg.pyo* avec la topologie de **ORN** (voir sa structure chimique ci-dessous).



5. Exercice 2: Détection d'incohérences dans un jeu de contraintes de distances

Editer le fichier sa_full.inp de façon à utiliser comme fichier de contraintes **g4r3-err.xpl**. Ce fichier contient une erreur d'attribution de NOE. La syntaxe pour entrer une distance est :

```
assign (resid 4 and name hn) (resid 5 and name hd) 2.6990 0.2699 0.2699
```

Le mot ASSIGN permet d'entrer une contrainte de distance. Les commandes entre les deux groupes de parenthèses permettent la sélection d'un proton ou d'un groupe de protons. Les trois réels suivant désignent d, d- et d+, soit la distance cible, l'erreur inférieure et supérieure.

- Pouvez-vous identifier le NOE erroné ?
- Modifier le fichier g4r3-err de façon à tenir compte de l'ambiguïté d'attribution de cette contrainte NOE. On utilisera pour cela le mot clef OR:

```
assign (selection A) ((selection B1) or (selection B2)) d d- d+
```

6. Exercice 3: Effet du potentiel et du type de distances

- Le fichier g4r3-up.xpl contient un jeu de distances expérimentales particulières. Quelle est la différence principale avec les distances contenues dans le fichier g4r3-1h-23.xpl ?
- Comparer le résultat d'un calcul effectué avec ces deux type de contraintes.
- Comparer le résultat d'un calcul effectué avec le potentiel de NOE SOFT et SQUA.

7. Exercice 4: Coordination de l'ion métallique

Le fichier coord.xpl contient 6 contraintes de distances entre l'ion gallium et les atomes d'oxygène du site de coordination.

- Modifier le script sa_full.inp de façon à prendre en compte ces contraintes et lancer un calcul de structures.
- Quel est l'effet de ces contraintes sur la précision du modèle (valeur de la rmsd) ?
- Compléter le fichier de contraintes de coordination de façon à préciser la géométrie de la sphère de coordination montrée ci-dessous :

