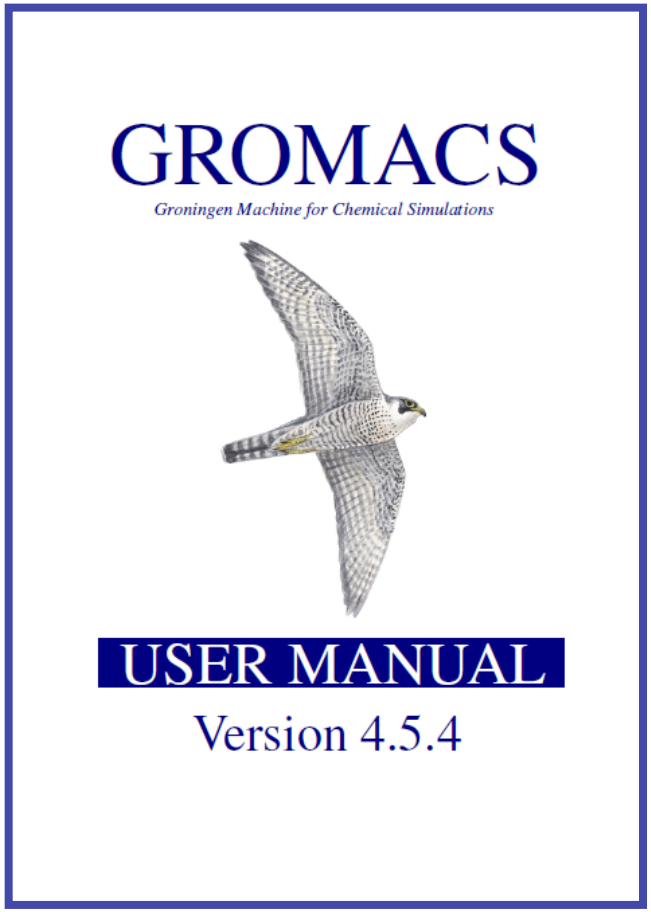
Simulações com o GROMACS: Parametrizando uma molécula

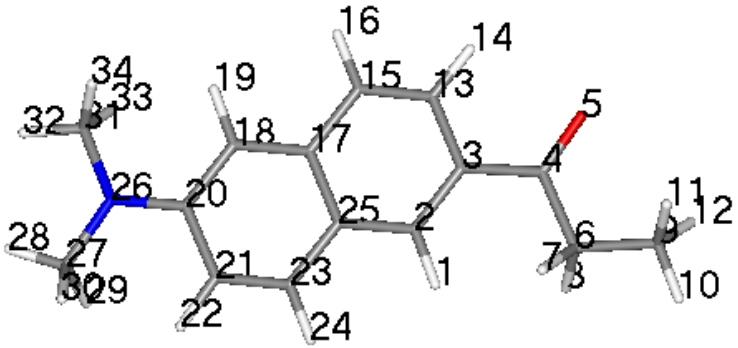


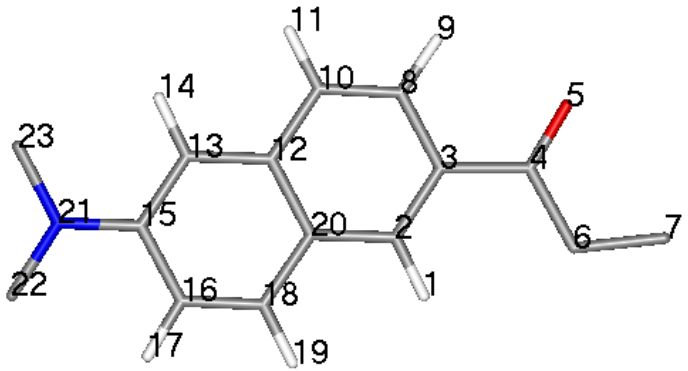
Unidades do GROMACS

mass: u (unified atomic mass unit, $1.660\,538\,86(28) \times 10^{-27}$ kg)
length: nm (nanometer, 10^{-9} m)
time: ps (picosecond, 10^{-12} s)
charge: e (elementary charge, $1.602\,176\,53(14) \times 10^{-19}$ C)
energy: kJ/mol (kiloJoule per mol, $1.660\,538\,86(28) \times 10^{-21}$ J)
force: kJ mol^{-1} nm^{-1} ($1.660\,538\,86(28) \times 10^{-12}$ N)
pressure: kJ mol^{-1} nm^{-3} ($1.660\,538\,86(28) \times 10^{6}$ Pa $\approx$ 16.6 bar)
electric factor: $f_{\text{el}} = 138.935\,457(12)$ kJ mol^{-1} nm e^{-2}, as in $V = f_{\text{el}} q^2/r$
electric potential: kJ mol^{-1} e^{-1} = 0.010 364 269(1) Volt, as in $\Phi = f_{\text{el}} q/r$

Molécula de Prodan (G53a6)

34 átomos: 2 anéis aromáticos, 1 C=O, 1 CH_2, 1 CH_3 e 1 $N(CH_3)_2$





prd.pdb

```
TITLE     Protein
REMARK    THIS IS A SIMULATION BOX
CRYST1   40.000   40.000   40.000  90.00  90.00  90.00 P 1           1
MODEL        1
ATOM      1  H2  PRD     1      -0.2799 -2.1362 -0.0013 1.00  0.00
ATOM      2  C2  PRD     1      -0.7582 -1.1604 -0.0005 1.00  0.00
ATOM      3  C3  PRD     1       0.0000  0.0000  0.0000 1.00  0.00
ATOM      4  CO  PRD     1       1.4929  0.0000  0.0000 1.00  0.00
ATOM      5  OC  PRD     1       2.1164  1.0539 -0.0005 1.00  0.00
ATOM      6  CH2 PRD     1       2.2354 -1.3365  0.0004 1.00  0.00
ATOM      7  CH3 PRD     1       3.7545 -1.1739  0.0000 1.00  0.00
ATOM      8  C8  PRD     1      -0.6712  1.2578  0.0000 1.00  0.00
ATOM      9  H8  PRD     1      -0.0599  2.1541  0.0000 1.00  0.00
ATOM     10  C10 PRD     1      -2.0401  1.3300  0.0001 1.00  0.00
ATOM     11  H10 PRD     1      -2.5370  2.2977  0.0003 1.00  0.00
ATOM     12  C12 PRD     1      -2.8412  0.1496  0.0011 1.00  0.00
ATOM     13  C13 PRD     1      -4.2523  0.1979 -0.0016 1.00  0.00
ATOM     14  H13 PRD     1      -4.7211  1.1750 -0.0096 1.00  0.00
ATOM     15  C15 PRD     1      -5.0282 -0.9650  0.0032 1.00  0.00
ATOM     16  C16 PRD     1      -4.3436 -2.2253 -0.0067 1.00  0.00
ATOM     17  H16 PRD     1      -4.9102 -3.1485 -0.0149 1.00  0.00
ATOM     18  C18 PRD     1      -2.9734 -2.2887 -0.0057 1.00  0.00
ATOM     19  H18 PRD     1      -2.4831 -3.2598 -0.0124 1.00  0.00
ATOM     20  C20 PRD     1      -2.1718 -1.1168 -0.0001 1.00  0.00
ATOM     21  NC  PRD     1      -6.4119 -0.9216  0.0239 1.00  0.00
ATOM     22  CN1 PRD     1      -7.1872 -2.1366 -0.1678 1.00  0.00
ATOM     23  CN2 PRD     1      -7.0832  0.3617 -0.0856 1.00  0.00
TER
ENDMDL
```

Lembre que o arquivo PDB é formatado e as coordenadas estão em Å.

Formato do arquivo PDB dentro do bloco MODEL ... ENDMDL:

Record Format

COLUMNS	DATA TYPE	FIELD	DEFINITION
1 - 6	Record name	"ATOM "	
7 - 11	Integer	serial	Atom serial number.
13 - 16	Atom	name	Atom name.
17	Character	altLoc	Alternate location indicator.
18 - 20	Residue name	resName	Residue name.
22	Character	chainID	Chain identifier.
23 - 26	Integer	resSeq	Residue sequence number.
27	AChar	iCode	Code for insertion of residues.
31 - 38	Real(8.3)	x	Orthogonal coordinates for X in Angstroms.
39 - 46	Real(8.3)	y	Orthogonal coordinates for Y in Angstroms.
47 - 54	Real(8.3)	z	Orthogonal coordinates for Z in Angstroms.
55 - 60	Real(6.2)	occupancy	Occupancy.
61 - 66	Real(6.2)	tempFactor	Temperature factor.
77 - 78	LString(2)	element	Element symbol, right-justified.
79 - 80	LString(2)	charge	Charge on the atom.

```
          1         2         3         4         5         6         7         8
12345678901234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234567890
MODEL        1
ATOM      1  N   ALA A   1      11.104   6.134  -6.504  1.00  0.00           N
ATOM      2  CA  ALA A   1      11.639   6.071  -5.147  1.00  0.00           C
…
…
…
ATOM    293 1HG  GLU A  18     -14.861  -4.847   0.361  1.00  0.00           H
ATOM    294 2HG  GLU A  18     -13.518  -3.769   0.084  1.00  0.00           H
TER     295      GLU A  18
ENDMDL
```

1) Como gerar o arquivo `*.gro` e `*.top` a partir do PDB

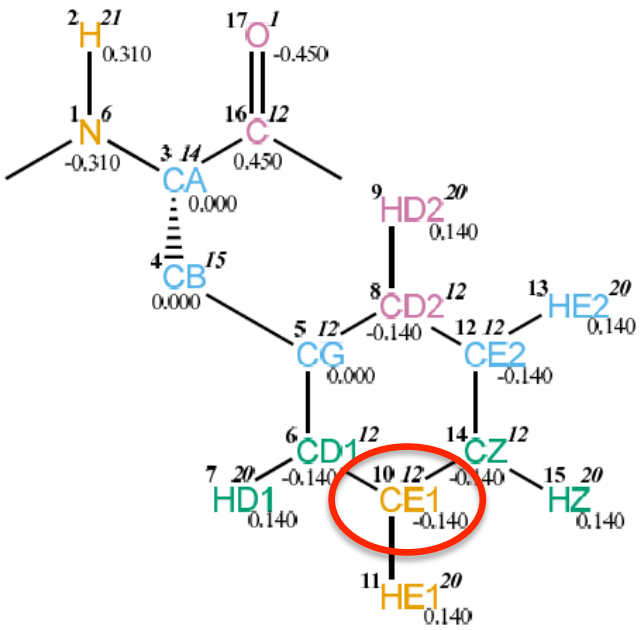
Copie para o seu diretório de trabalho o diretório do campo de força.
Exemplo: `gromacs/share/gromacs/top/gromos53a6.ff`

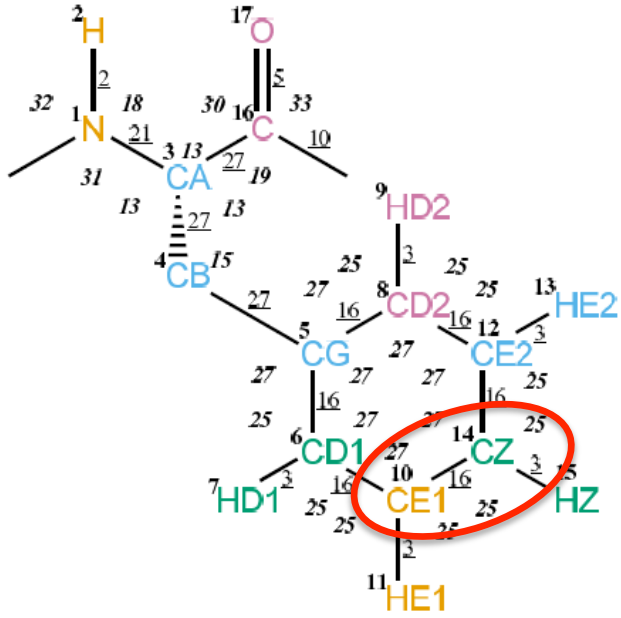
Neste doretório existem algums arquivo importante que precisaremos paradefinir a topologia da molécula que vamos simular:

- `atomtypes.atp`: neste arquivo estão definidos os tipos dos átomos que estão parametrizados nos campos de força. Se exitir algum átomo na sua molécula que não esteja definido neste arquivo, então é necessário editá-lo e também o arquivo ffnonbonded.itp para colocar os valores de C6 e C12 dos átomos novos no bloco `[ atomtypes ]` e das combinações com outros átomos no bloco `[ nonbond_params ]`.
- aminoacids.atp: neste arquivos você precisa editar e construir a topologia da sua molécula que deve ter um rótulo de 3 letras, já utilizado 4a. coluna do PDF (exemplo: UP2). Este arquivo já tem a topologia dos aminiácidos e ácidos nucleicos e alguma terminações de aminoácidos. Ele é composto de 6 blocos para cada molecula `[ atoms ]`, `[ bonds ]`, `[ exclusions ]`, `[ angles ]`, `[ impropers ]` e `[ dihedrals ]`.

As escolhas dos parâmetros, a seguir para a molécula de Prodan, foram feitas a partir das moléculas previamente parametrizadas e descritas no manual: *The GROMOS Software for (Bio)Molecular Simulation, Volume 3: Force Field and Topology, W.F. van Gunsteren* , Biomos, *Data: May 20, 2011.*

1) Solute building block: Phenylalanine (PHE), pp. 3-152





Non-bonded parameter for PHE

charge -0.140 no átomo 10

CE1 tipo 12 no campo de força (C)

Bonded parameter for PHE

bond 16 (gb_16) entre átomos 10 e 14

angle *25* (ga_25) entre átomos 10 14 15

Seq.	Name	IAC	Mass	Charge	Exclusions
-1					0 1 2 3
0					1
1	N	6	14	-0.31000	2 3 4 16
2	H	21	1	0.31000	3
3	CA	14	3	0.00000	4 5 16 17 18
4	CB	15	4	0.00000	5 6 7 8 9 10 12 16
5	CG	12	12	0.00000	6 7 8 9 10 11 12 13 14
6	CD1	12	12	-0.14000	7 8 9 10 11 12 14 15
7	HD1	20	1	0.14000	8 10 11 14
8	CD2	12	12	-0.14000	9 10 12 13 14 15
9	HD2	20	1	0.14000	12 13 14
10	CE1	12	12	-0.14000	11 12 13 14 15
11	HE1	20	1	0.14000	12 14 15
12	CE2	12	12	-0.14000	13 14 15
13	HE2	20	1	0.14000	14 15
14	CZ	12	12	-0.14000	15
15	HZ	20	1	0.14000	
16	C	12	12	0.45000	
17	O	1	16	-0.45000	

TABLE 4.131. Atoms of building block PHE.

I	J	Type
1	2	2
1	3	21
3	4	27
3	16	27
4	5	27
5	6	16
5	8	16
6	7	3
6	10	16
8	9	3
8	12	16
10	11	3
10	14	16
12	13	3
12	14	16
14	15	3
16	17	5
16	18	10

TABLE 4.132. Bonds of building block PHE.

Rótulo no PDB

Tipo no campo de força

I	J	K	Type
-1	1	2	32
-1	1	3	31
2	1	3	18
1	3	4	13
1	3	16	13
4	3	16	13
3	4	5	15
4	5	6	27
4	5	8	27
6	5	8	27
5	6	7	25
5	6	10	27
7	6	10	25
5	8	9	25
5	8	12	27
9	8	12	25
6	10	11	25
6	10	14	27
11	10	14	25
8	12	13	25
8	12	14	27
13	12	14	25
10	14	12	27
10	14	15	25
12	14	15	25
3	16	17	30
3	16	18	19
17	16	18	33

TABLE 4.133. Bond angles of building block PHE.

I	J	K	L	Type
-2	-1	1	3	14
-1	1	3	16	43
-1	1	3	16	44
1	3	4	5	34
1	3	16	18	42
1	3	16	18	45
3	4	5	6	40

TABLE 4.134. Dihedral angles of building block PHE.

I	J	K	L	Type
1	-1	3	2	1
3	1	16	4	2
5	6	8	4	1
5	6	10	14	1
5	8	12	14	1
6	5	8	12	1
6	5	10	7	1
6	10	14	12	1
8	5	6	10	1
8	5	12	9	1
8	12	14	10	1
11	6	14	10	1
13	8	14	12	1
14	10	12	15	1
16	3	18	17	1

TABLE 4.135. Improper dihedral angles of building block PHE.

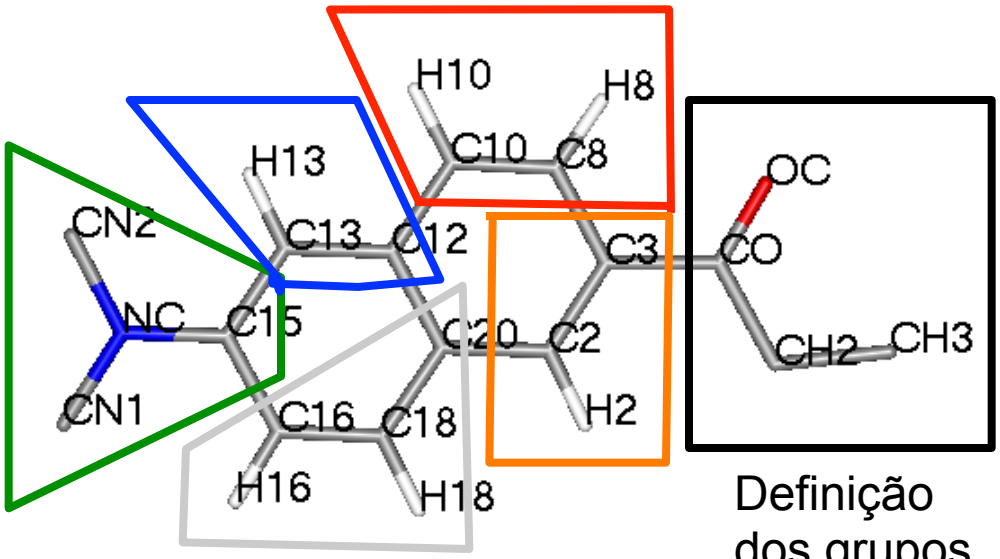
Tipos dos átomos (G53a6)

Usando os átomos unidos dos grupos alcanos reduzimos para: 23 átomos com os seguintes tipos:

- nos anéis aromáticos:
  HC (q=0.14) e C (q=-0.14)
- na carbonila:
  C (q=0.45) e O (q=-0.45)
- nos grupos alcanos:
  CH2 (q=0.00) e CH3 (q=0.00)
- na amina terciária
  NT (q=-0.31) e C (q=0.31)

aminoacids.rtp

```
[ PRD ]
 [ atoms ]
;   ai gromostype   q        ngnr
    H2      HC      0.14000     1
    C2       C     -0.14000     1
    C3       C      0.00000     1
    CO       C      0.45000     2
    OC       O     -0.45000     2
   CH2     CH2      0.00000     2
   CH3     CH3      0.00000     2
    C8       C     -0.14000     3
    H8      HC      0.14000     3
   C10       C     -0.14000     3
   H10      HC      0.14000     3
   C12       C      0.00000     4
   C13       C     -0.14000     4
   H13      HC      0.14000     4
   C15       C      0.31000     5
   C16       C     -0.14000     6
   H16      HC      0.14000     6
   C18       C     -0.14000     6
   H18      HC      0.14000     6
   C20       C      0.00000     6
    NC      NT     -0.31000     5
   CN1     CH3      0.00000     5
   CN2     CH3      0.00000     5
```



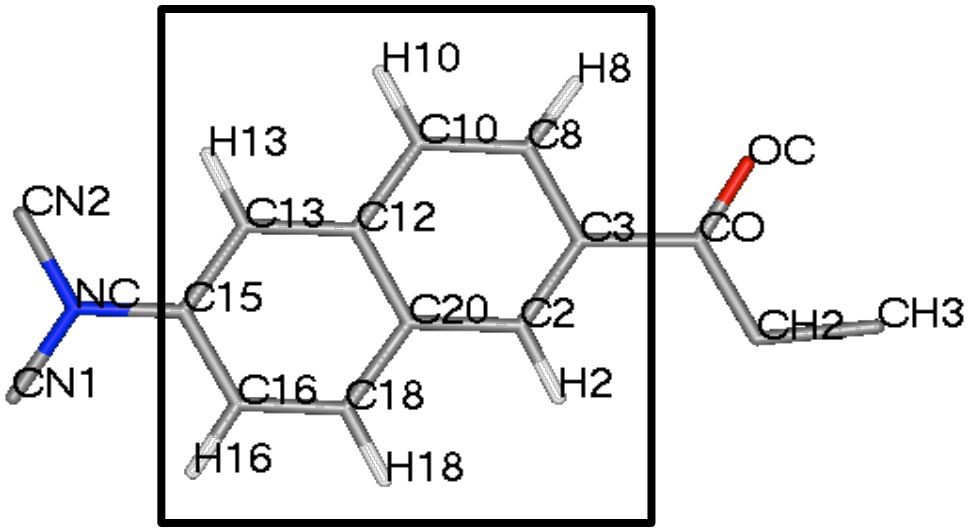
Definição dos grupos de cargas

Cuidado: o comando `pdb2gmx` que vai usar o `prd.pdb` e o `aminoacids.rtp` para gerar o `prd.top` mudará a numeração dos grupos de cargas para que eles sejam definidos como átomos sucessivos. Você deve editar o arquivo `prd.top` para voltar a essa definição.

Ligações (G53a6)

Bonds: 24 no total com apenas 5 diferentes

C-HC (gb_3, r_o=1.09Å), C-C (gb_16, r_o=1.39Å) nos anéis,
C-C (gb_27, r_o=1.53Å) outros,
C-O (gb_5, r_o=1.23Å),
N-C (gb_21, r_o=1.47Å).



aminoacids.rtp

```
[ bonds ]
;   ai     aj  gromostype
    C2     H2     gb_3
    C8     H8     gb_3
   C10    H10     gb_3
   C13    H13     gb_3
   C16    H16     gb_3
   C18    H18     gb_3
    C2     C3     gb_16
    C3     C8     gb_16
    C8    C10     gb_16
   C10    C12     gb_16
   C12    C13     gb_16
   C12    C20     gb_16
   C13    C15     gb_16
   C15    C16     gb_16
   C16    C18     gb_16
   C18    C20     gb_16
   C20     C2     gb_16
    C3     CO     gb_27
    CO     OC     gb_5
    CO    CH2     gb_27
   CH2    CH3     gb_27
    NC    C15     gb_21
    NC    CN1     gb_21
    NC    CN2     gb_21
```

Ângulos (G53a6)

Angles: 37 no total com apenas 5 diferentes

C-C-X (ga_25, θ_o=120º), C-C-C (ga_27, θ_o=120º) nos anéis,
C-C-O (ga_27, θ_o=120º), C-CH2-CH3 (ga_13, θ_o=109.5º), no grupo carbonila, e
C-N-CH3 (ga_31 , θ_o=122º), CH3-N-CH3 (ga_21 , θ_o=116º) na amina.

aminoacids.rtp

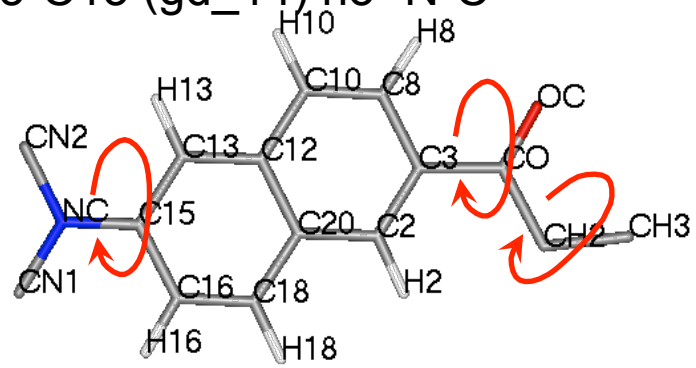
```
[ angles ]
;  ai    aj    ak gromostype
   C3    C2    H2      ga_25
   C3    C8    H8      ga_25
  C10    C8    H8      ga_25
  C20    C2    H2      ga_25
   C8   C10   H10      ga_25
  C12   C10   H10      ga_25
  C12   C13   H13      ga_25
  C15   C13   H13      ga_25
  C20   C18   H18      ga_25
  C16   C18   H18      ga_25
  C18   C16   H16      ga_25
  C15   C16   H16      ga_25
   CO    C3    C2      ga_27
   CO    C3    C8      ga_27
   C2    C3    C8      ga_27
   C3    C8   C10      ga_27
   C8   C10   C12      ga_27
  C10   C12   C20      ga_27
  C10   C12   C13      ga_27
  C12   C20    C2      ga_27
  C12   C13   C15      ga_27
  C13   C15   C16      ga_27
  C15   C16   C18      ga_27
  C16   C18   C20      ga_27
  C18   C20   C12      ga_27
  C18   C20    C2      ga_27
  C20    C2    C3      ga_27
  C20   C12   C13      ga_27
   C3    CO    OC      ga_27
   C3    CO   CH2      ga_27
  CH2    CO    OC      ga_27
   CO   CH2   CH3      ga_13
  C15    NC   CN1      ga_31
  C15    NC   CN2      ga_31
  CN1    NC   CN2      ga_21
   NC   C15   C13      ga_27
   NC   C15   C16      ga_27
```

Ângulos Torção (G53a6)

aminoacids.rtp

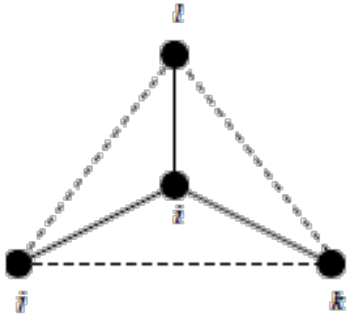
Dihedral: 3 no total

C3-CO-CH2-CH3 (gd_10) no -C-C-,
C8-C3-CO-CH2 (gd_10) e
CN1-NC-C15-C13 (gd_14) no -N-C-

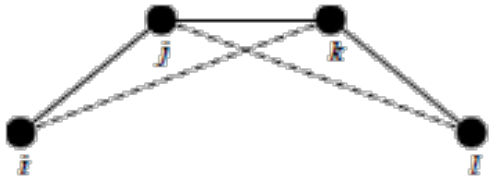


Improper: 24 no total, todos do mesmo tipo gi_1

12 centrados nos Cs dos anéis



12 nos anéis

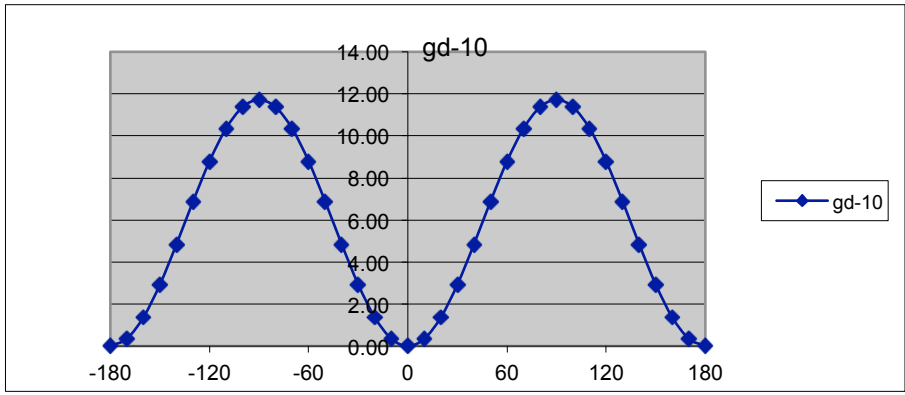


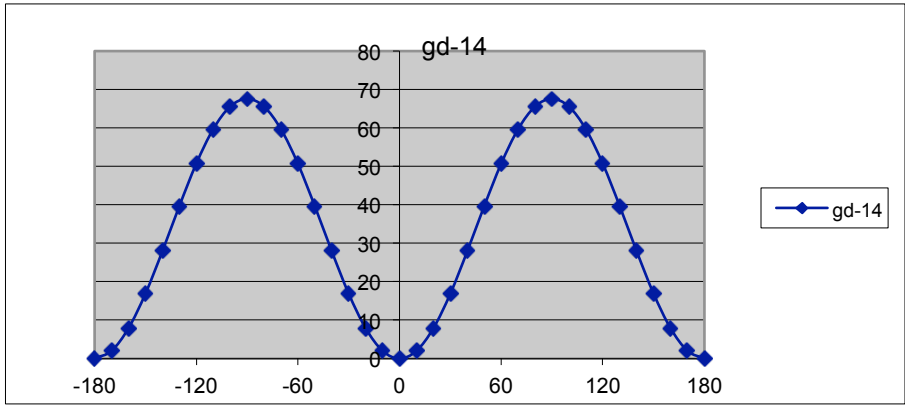

```
[ impropers ]
;   ai     aj     ak     al    gromostype
    C2     C3    C20     H2      gi_1
    C3     C8     C2     CO      gi_1
    C8    C10     C3     H8      gi_1
   C10    C12     C8    H10      gi_1
   C12    C13    C20    C10      gi_1
   C13    C15    C12    H13      gi_1
   C15    C13     NC    C16      gi_1
   C16    C15    H16    C18      gi_1
   C18    C16    H18    C20      gi_1
   C20    C12    C18     C2      gi_1
    CO     C3     OC    CH2      gi_1
    NC    C15    CN2    CN1      gi_1
    C2     C3     C8    C10      gi_1
    C3     C8    C10    C12      gi_1
    C8    C10    C12    C20      gi_1
   C10    C12    C20     C2      gi_1
   C12    C20     C2     C3      gi_1
   C20     C2     C3     C8      gi_1
   C12    C13    C15    C16      gi_1
   C13    C15    C16    C18      gi_1
   C15    C16    C18    C20      gi_1
   C16    C18    C20    C12      gi_1
   C18    C20    C12    C13      gi_1
   C20    C12    C13    C15      gi_1
 [ dihedrals ]
;   ai     aj     ak     al    gromostype
    C3     CO    CH2    CH3      gd_10
    C8     C3     CO    CH2      gd_10
    CN1    NC    C15    C13      gd_14
```

ffbonded.itp

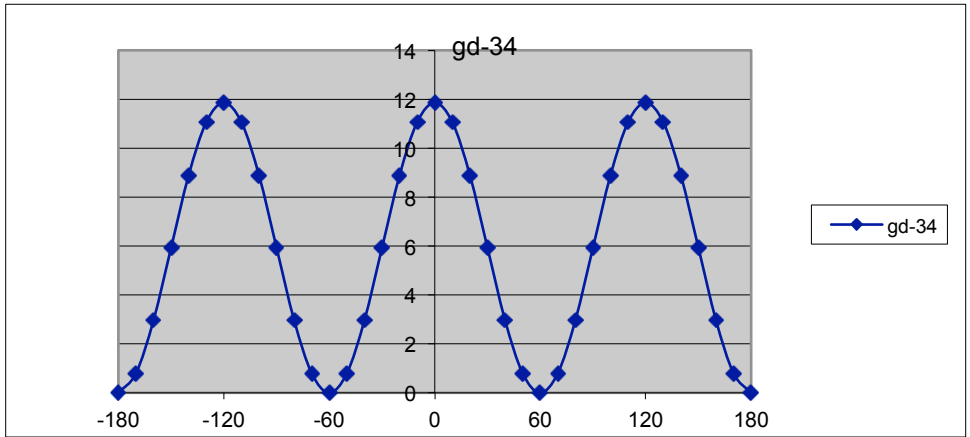
```
;       Table 2.5.5.1 (Note: changes with respect
to the 43A1 table)
;       GROMOS (trigonometric) dihedral torsional
;
; Dihedral-angle type code
; Force constant
; Phase shift
; Multiplicity
; Example of usage in terms of non-bonded atom
;
; ICP(H)[N]  CP[N] PD[N] NP[N]
;                  d          Vn              n
#define gd_10   180.000       5.86            2
; -C-C-   1.4
#define gd_14   180.000       33.5            2
; -C-N,NT,NE,NZ,NR- 8.0
#define gd_15   180.000       41.8            2
; -C-CR1- (6-ring)  10.0
#define gd_34     0.000       5.92            3
; -CHn,SI-CHn-      1.4
```

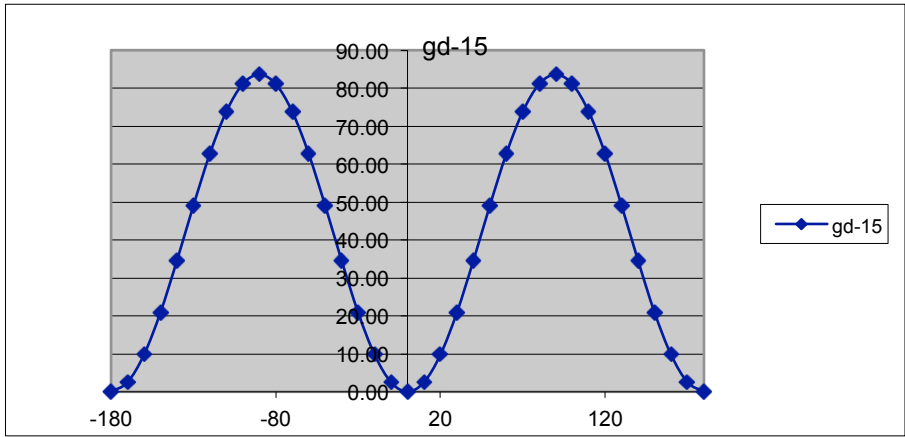
$$V(\phi) = V_n[1 + \cos(n\phi - \delta)]$$





Exemplo de funções que descrevem potencial do ângulo torsional.





ffbonded.itp

```
;       Table 2.5.4.1
;       GROMOS improper (harmonic) dihedral angle
parameters
;
;
; Improper dihedral-angle type code
; Force constant
; Ideal improper dihedral angle
; Example of usage
;
;
; ICQ(H)[N] CQ[N] (Q0[N])
;                        eq        k
#define gi_1            0.0    167.42309
; planar groups 40
;
#define gi_2      35.26439    334.84617
; tetrahedral centres   80
;
#define gi_3            0.0    669.69235
; heme iron     160
```

$$V(\xi) = \frac{1}{2} k_\xi (\xi - \xi_0)^2$$

Exemplo de funções que descrevem potencial do ângulo torsional impróprio.

Atenção: o ângulo de equilíbrio do gi_1 é zero.

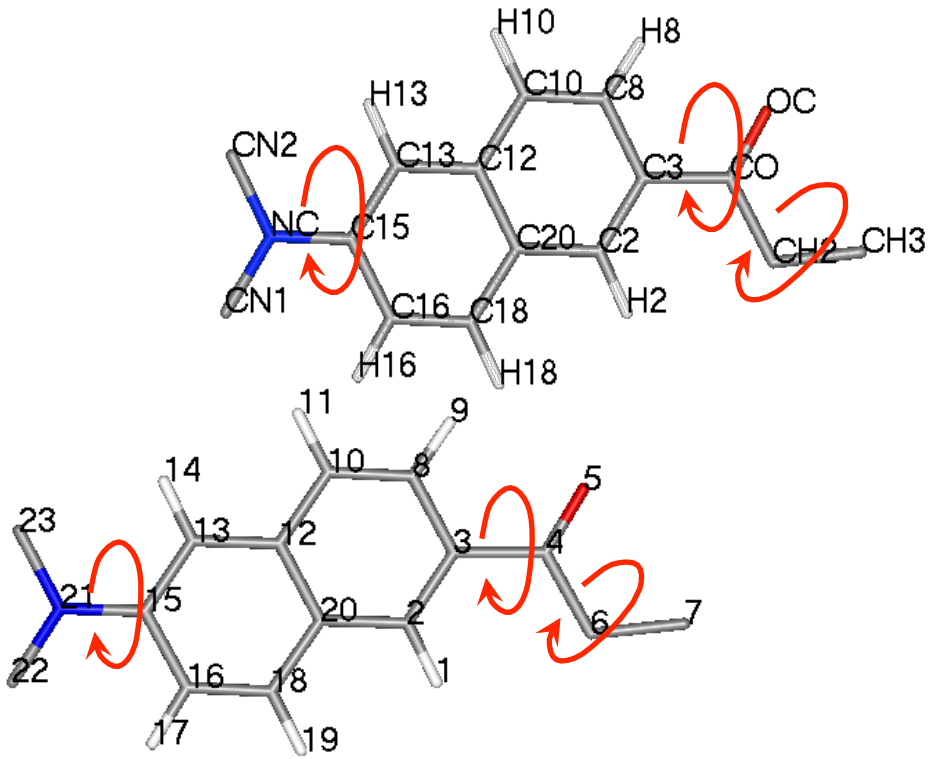
Então não pode ser definido como 180°.

Exclusões e Pares (G53a6)

No campo de força GROMOS, os átomos que interagem via ângulo de torção devem também interagir com Lennard-Jones e Coulomb. Para isso devem aparecer explicitamente no grupo `[ pairs ]` no arquivo de topologia, `*.top`. Desta forma, para que o arquivo de topologia seja gerado corretamente, todos os outros 4os vizinhos, que interagem via ângulo impróprio (obrigatórios para os planares) devem ser excluídos no arquivo `*.rtp`. Caso o grupo `[ pairs ]` não aparessam no arquivo de topologia, edite o `forcefiled.itp` e coloque `yes` no item `gen-pairs`.

```
[ pairs ]
;   ai     aj  funct
     2      5      1
     2      6      1
     3      7      1
     5      7      1
     5      8      1
     6      8      1
    13     22      1
    13     23      1
    16     22      1
    16     23      1
```

arquivo `*.top`



arquivo `*.rtp`

```
[ exclusions ]
;  ai     aj
    CO     H2
    CO     H8
    CO    C10
    CO    C20
    C2     H8
    C2    C10
    C2    C13
    C2    C16
    C2    H18
    C3    H10
    C3    C12
    C3    C18
    C8     H2
    C8    C13
    C8    C20
   C10    H13
   C10    C15
   C10    C18
   C12     H2
   C12     H8
   C12    C16
   C12     NC
   C12    H18
   C13    H10
   C13    C18
   C13    H16
   C15    C20
   C15    H18
   C16    H13
   C18     H2
   C18     NC
   C20    H10
   C20    H13
   C20    H16
    H8    H10
   H16    H18
    NC    H13
    NC    H16
```

Execução:

```
> mkdir prodan
> cp -r /usr/local/gromacs/share/gromcas/top/gromos53a6.ff * ./prodan/.
> ls
GROMACSmanual-4.5.4.pdf   gromos53a6.ff   min.mdp   nvt.mdp   prd.pdb
```

No diretório gromos53a6.ff lembre de modificar o arquivo: aminoacids.rtp

Gerar o `prd.top` e `prd.gro`:

```
> pdb2gmx -f prd.pdb -o prd.gro -p prd.top -ff gromos53a6 -water none
```

Não esqueça de editar o arquivo `prd.top` para colocar os mesmos conjuntos de cargas definidos no `aminiacids.rtp`

Centralizar a molécula no meio da caixa de simulação de 4x4x4nm:

```
> editconf -c -f prd.gro -o prd.gro -box 4 4 4
```

Gerar o arquivo binário `prd_vac_min.tpr` para minimização:

```
> grompp -f min.mdp -c prd.gro -p prd.top -o prd_vac_min.tpr -maxwarn 1
```

Executar a minimização e gerar o arquivo `up2_vac_min-run.gro`:

```
> mdrun -s  prd_vac_min.tpr -deffnm  prd_vac_min-run -v >&  prd_vac_min.out
> editconf -f prd_vac_min-run.gro -o prd_vac_min-run.pdb
```

(transforma o GRO em PDB)

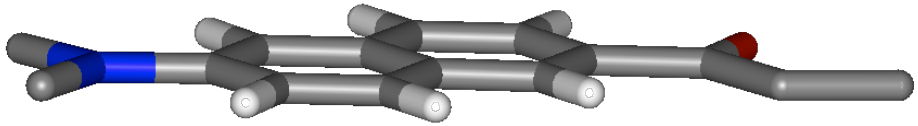
Gerar o arquivo binário `prd_nvt.tpr` para a simulação:

```
> grompp -f nvt.mdp -c prd_vac_min-run.gro -p prd.top -o prd_nvt.tpr
```

Executar a simulação no vácuo:

```
> mdrun -s  prd_nvt.tpr -deffnm  prd_nvt-run -v >&  prd_nvt.out
> trjconv -f prd_nvt-run.trr -o prd_nvt-run-trr.pdb -s prd_nvt.tpr
```

(transforma a trajetória em PDB)

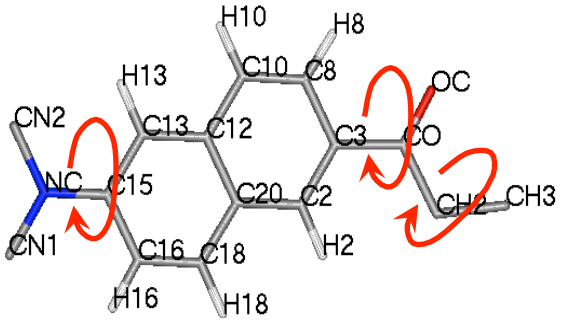


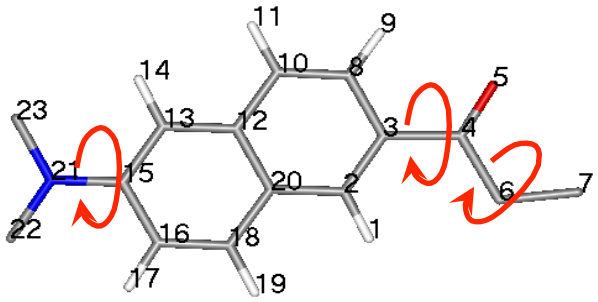
Geometria minimizada

Simulação em vácuo

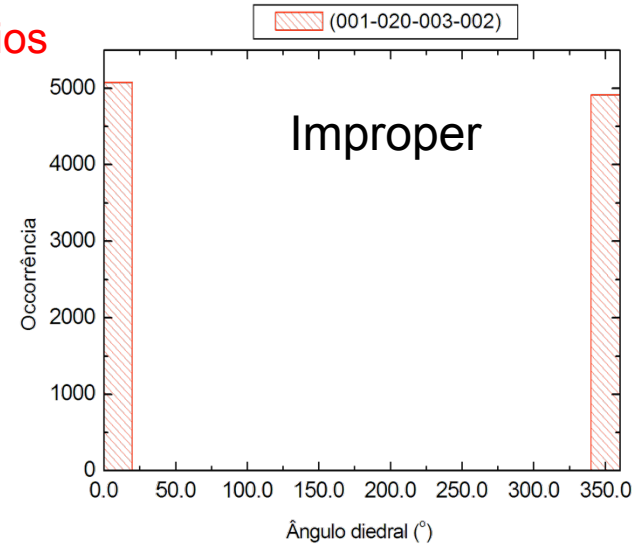
μ= 2.59D

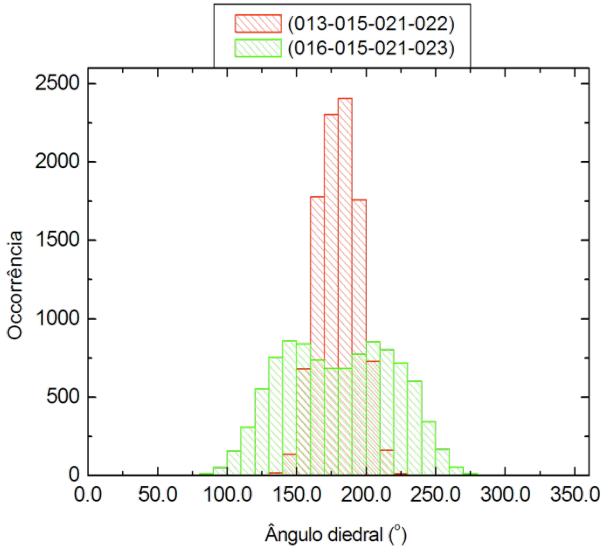
Os resultados abaixo foram de uma simulação sem os impróprios das pontas para NC-CN1-C15-CN2 e CO-C3-OC-CH2.

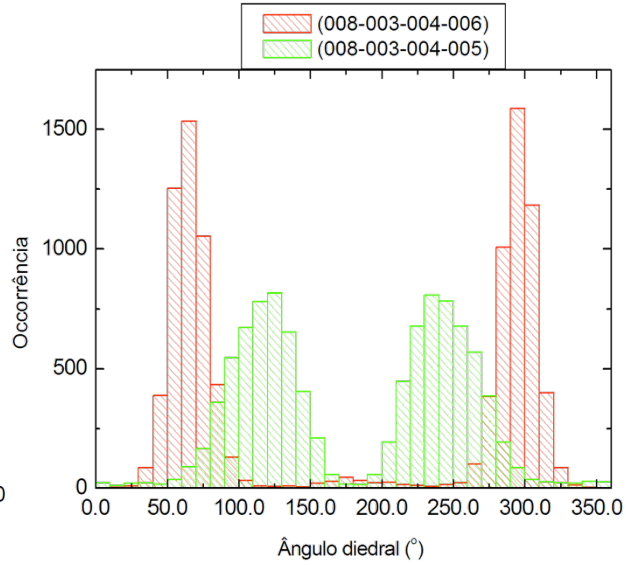


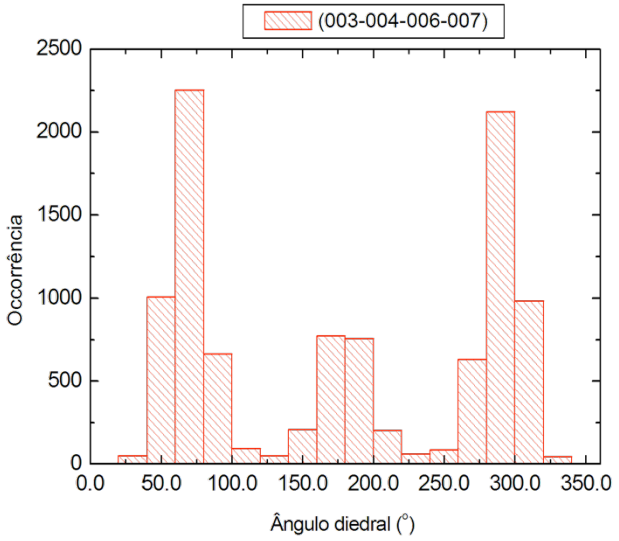


μ= 2.40D



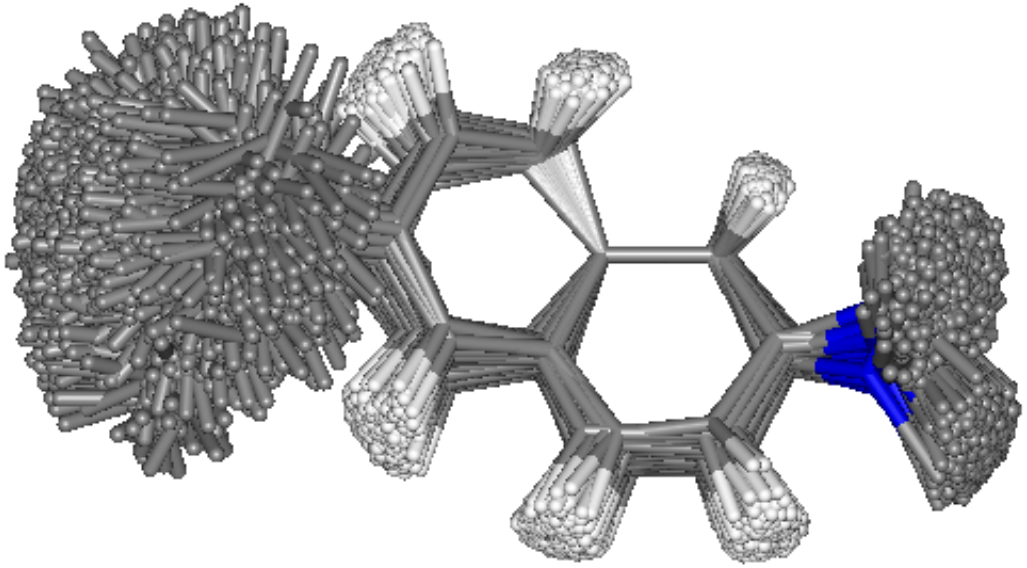






Conclusões:

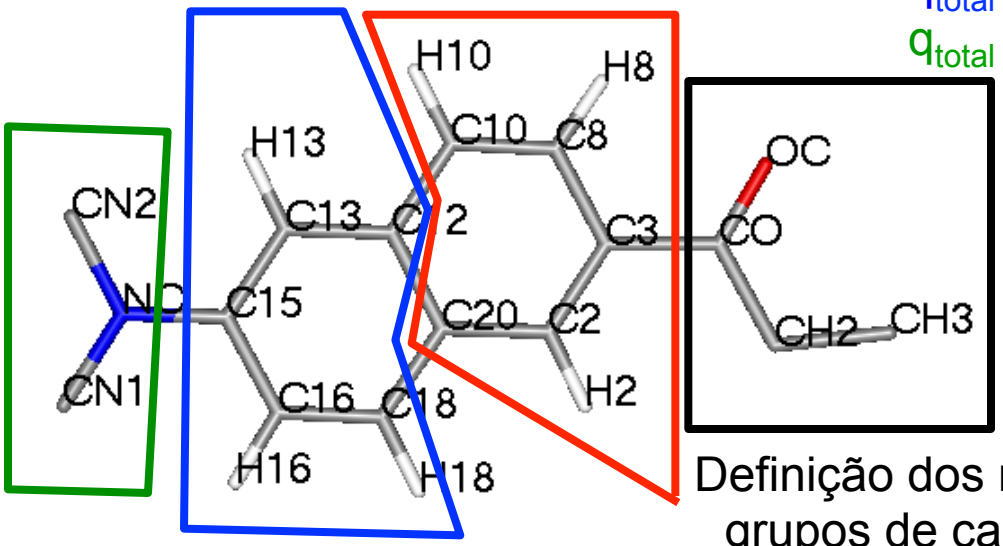
1) A geometria minimizada com G53a6 está em boa concordância com a obtida com QM.
2) No QM em vácuo o momento de dipolo é μ= 6.0D. Por isso, as cargas do G53a6 estão inadequadas. É necessário usar as carga do QM
3) Os impróprios ficaram bem definidos, pois as partes planares do Prodan se mantiveram ao longo de toda simulação em vácuo.
4) O ângulo de torção do grupo CN1 com o anel ficou bem definido, mantendo a planaridade, mas o CN2 ficou solto. Pois isso, é necessário colocar um impróprio nesta ponta NC-CN1-C15-CN2.
5) Também é necessário colocar um impróprio na outra ponta CO-C3-OC-CH2.



Cargas QM

Usando os mesmos tipos de átomos e as cargas atômicas obtidas no cálculo QM em vácuo e levemente modificadas para zerar as cargas nos grupos de cargas. Lembre de somar as cargas dos hidrogênios nos grupos unidos (CH_2 e CH_3) aos carbonos.

$q_{total} = 0.000$
$q_{total} = 0.000$
$q_{total} = 0.000$
$q_{total} = 0.000$



Definição dos novos grupos de cargas

aminoacids.rtp

```
[ PRD ]
 [ atoms ]
   H2     HC      0.131      1
   C2      C     -0.324      1
   C3      C      0.023      1
   CO      C      0.364      2
   OC      O     -0.444      2
  CH2    CH2      0.123      2
  CH3    CH3     -0.043      2
   C8      C     -0.059      1
   H8     HC      0.083      1
  C10      C     -0.198      1
  H10     HC      0.109      1
  C12      C      0.133      3
  C13      C     -0.376      3
  H13     HC      0.174      3
  C15      C      0.231      3
  C16      C     -0.146      3
  H16     HC      0.127      3
  C18      C     -0.272      3
  H18     HC      0.129      3
  C20      C      0.235      1
   NC     NT     -0.260      4
  CN1    CH3      0.125      4
  CN2    CH3      0.135      4
```