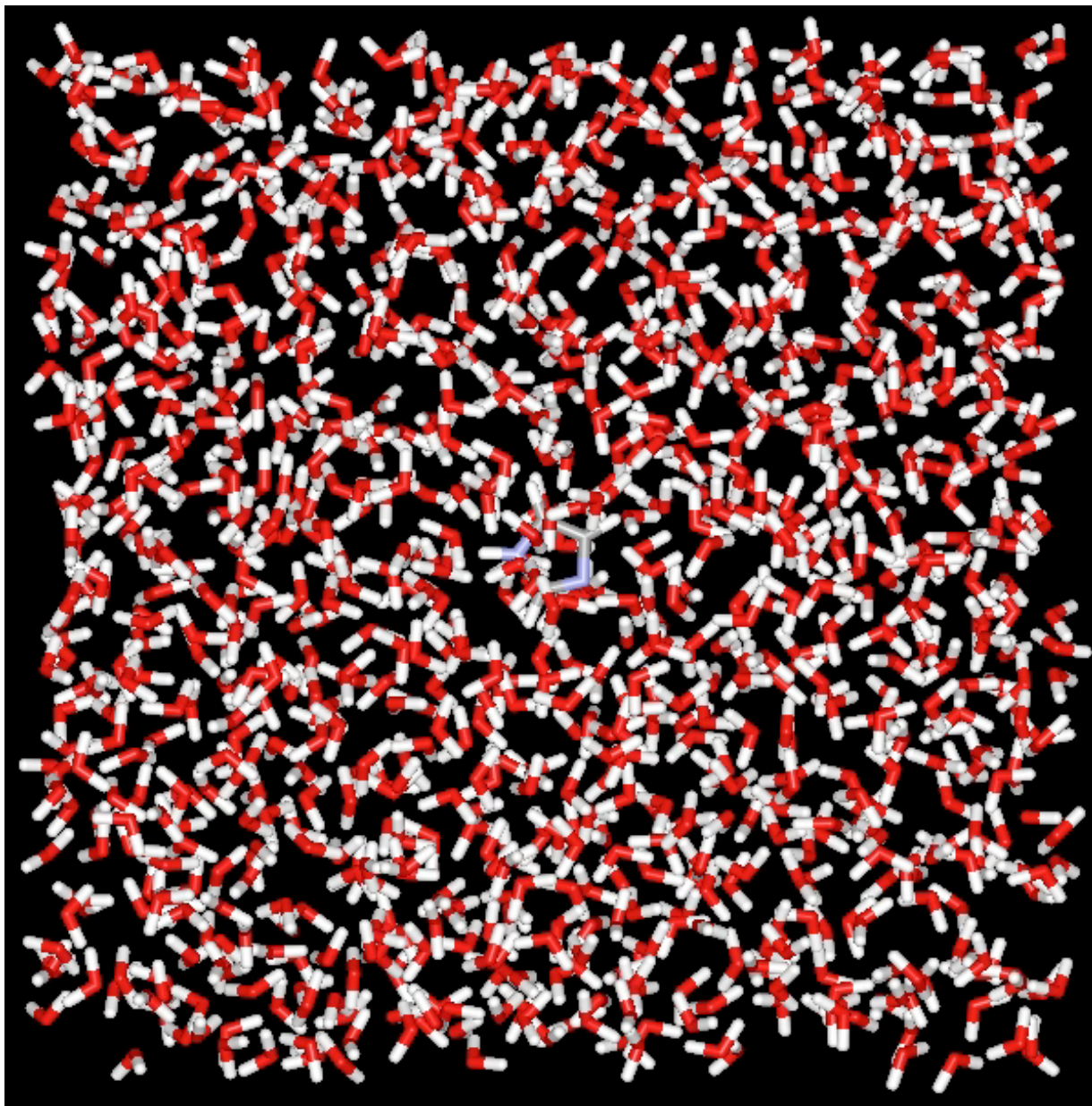


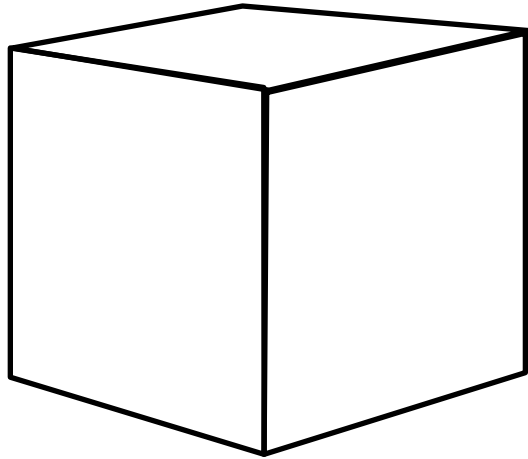
Detalhes de implementação: caixa de simulação,
condição de contorno, raio de corte, correção de
longo alcance



Simulação da
molécula de
Imidazol
solvatada em 1000
moléculas de água.

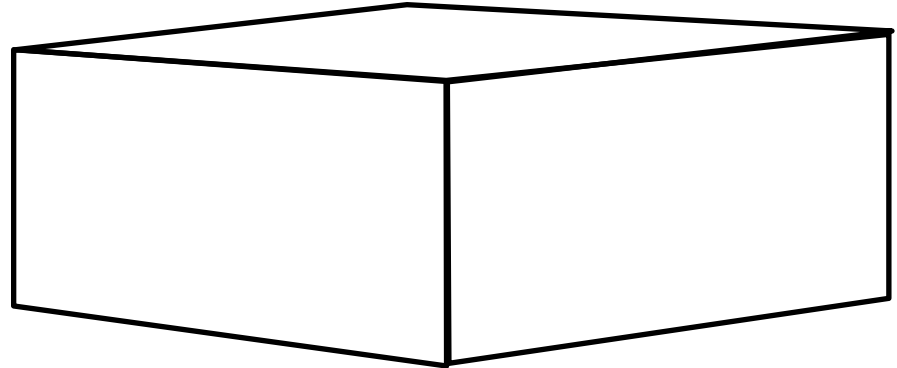
Detalhes de Implementação

- Formato da caixa: qualquer forma que preencha todo o espaço (mais usado: cubo ou paralelogramo)



(Implementados no DICE)
Default: igeom = 0 (cubica)
nmol = 1 1000
dens = 1.00

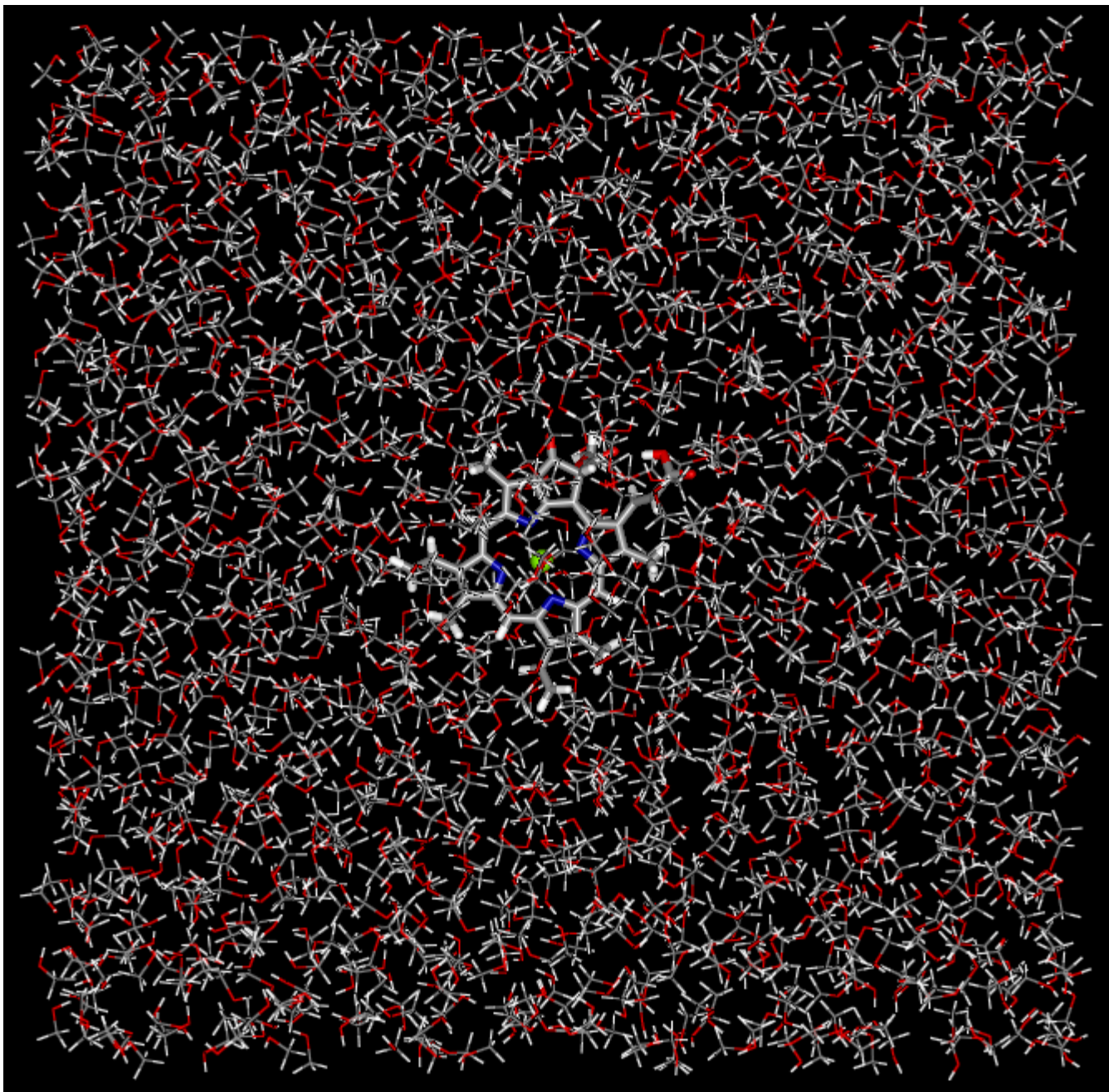
Calcula o tamanho da caixa.



igeom = 1 (paralelogramica)
nmol = 1 1000
mstop = 1
box = L_x L_y L_z $L_{zeffective}$

O tamanho da caixa é fornecido e o soluto deve ficar parado se for longo.

$L_{zeffective} = L_z$ recomendado para líquidos e < recomendado p/ interfaces líquido-superfícies.



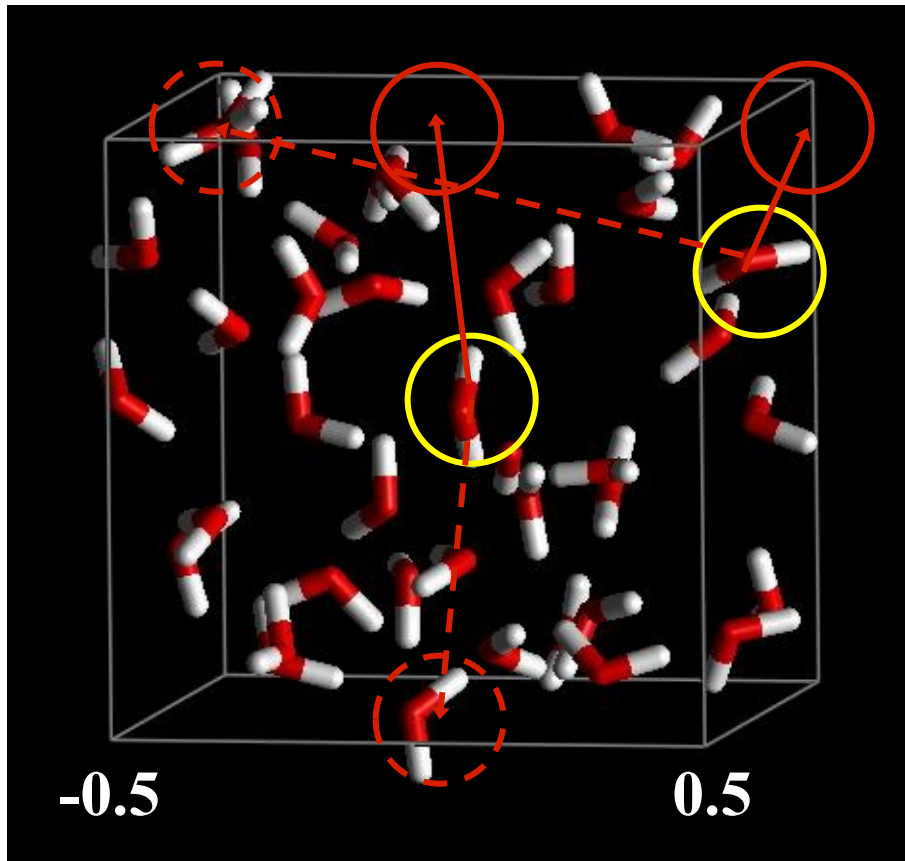
Sistema real:
Clorofila C em
solução de
metanol

**Sistema
simulado:**
1 clorofila C + 1500
moléculas de
metanol

nmol = 1 1500
geom = 1
box = 54 54 37 37
mstop = 1

Detalhes de Implementação

- Condição de contorno: vácuo, **imagens**, estocástica, fixa
(mais usada: imagens moleculares)



Método das imagens

$$X_{ij}^{CM} = X_{ij}^{CM} - \text{ANINT}(X_{ij}^{CM})$$

$$Y_{ij}^{CM} = Y_{ij}^{CM} - \text{ANINT}(Y_{ij}^{CM})$$

$$Z_{ij}^{CM} = Z_{ij}^{CM} - \text{ANINT}(Z_{ij}^{CM})$$

se $x > 0.5$ $\text{ANINT}(x) = 1$

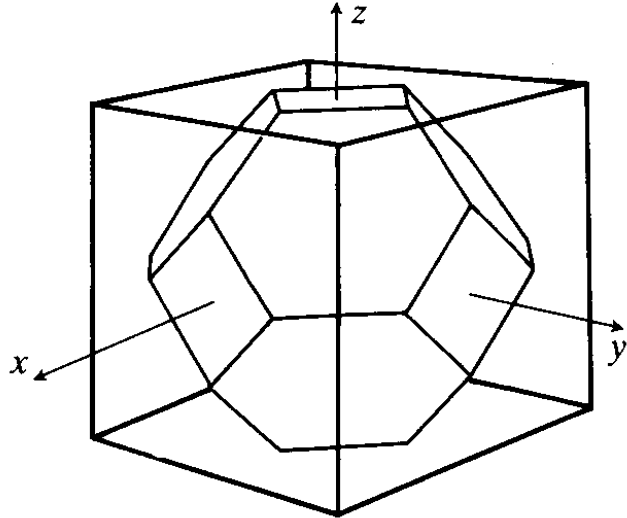
$x < -0.5$ $\text{ANINT}(x) = -1$

caso contrário $\text{anint}(x) = 0$

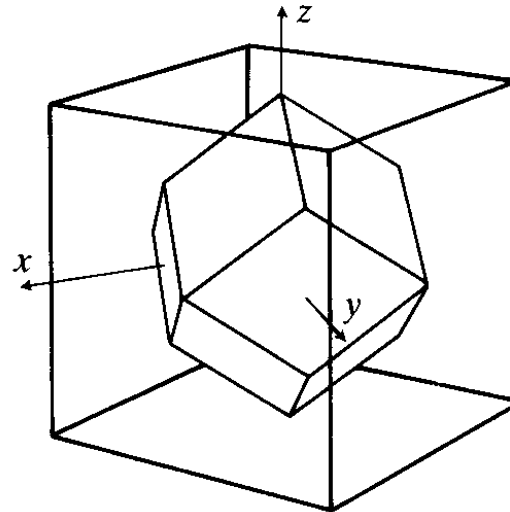
A condição é aplicada ao CM.

Detalhes de Implementação

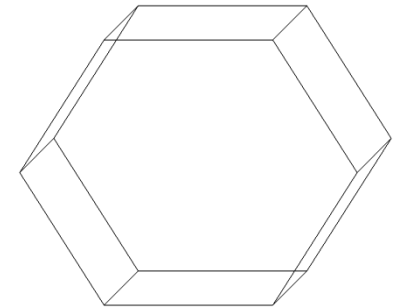
Octaedro truncado



Dodecaedro rómbico



Prisma hexagonal



Método das imagens

$$X_{ij}^{CM} = X_{ij}^{CM} - \text{ANINT}(X_{ij}^{CM})$$

$$Y_{ij}^{CM} = Y_{ij}^{CM} - \text{ANINT}(Y_{ij}^{CM})$$

$$Z_{ij}^{CM} = Z_{ij}^{CM} - \text{ANINT}(Z_{ij}^{CM})$$

$$\text{CORR} = 0.5 * \text{AINT} (R75 * (\text{ABS}(RX(I)) + \text{ABS}(RY(I)) + \text{ABS}(RZ(I))))$$

$$RX(I) = RX(I) - \text{SIGN} (\text{CORR}, RX(I))$$

$$RY(I) = RY(I) - \text{SIGN} (\text{CORR}, RY(I))$$

$$RZ(I) = RZ(I) - \text{SIGN} (\text{CORR}, RZ(I))$$

Método das imagens

$$X_{ij}^{CM} = X_{ij}^{CM} - \text{ANINT}(X_{ij}^{CM})$$

$$Y_{ij}^{CM} = Y_{ij}^{CM} - \text{ANINT}(Y_{ij}^{CM})$$

$$Z_{ij}^{CM} = Z_{ij}^{CM} - \text{RT2} * \text{ANINT}(Z_{ij}^{CM} * \text{RRT2})$$

$$\text{CORR} = 0.5 * \text{AINT} (\text{ABS}(RX(I)) + \text{ABS}(RY(I)) + \text{RT2} * \text{ABS}(RZ(I)))$$

$$RX(I) = RX(I) - \text{SIGN} (\text{CORR}, RX(I))$$

$$RY(I) = RY(I) - \text{SIGN} (\text{CORR}, RY(I))$$

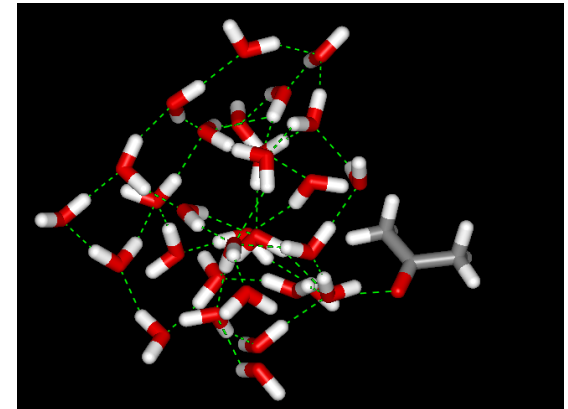
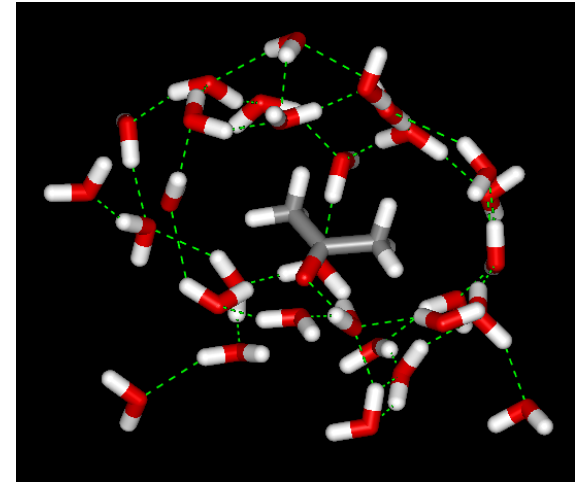
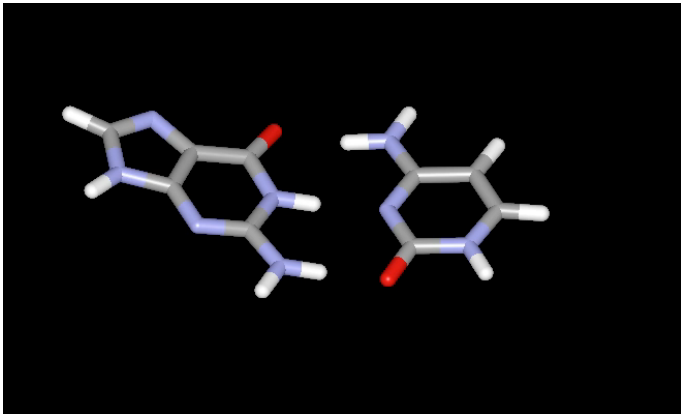
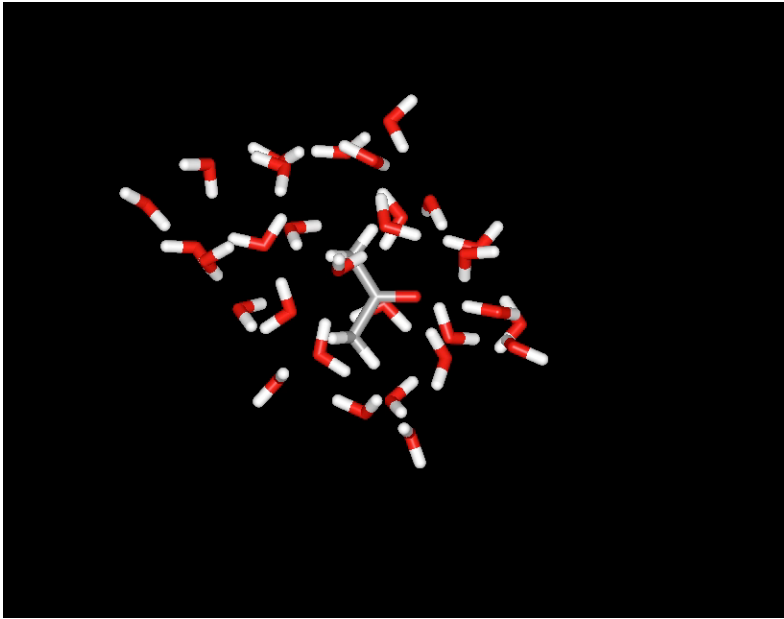
$$RZ(I) = RZ(I) - \text{SIGN} (\text{CORR}, RZ(I)) * \text{RT2}$$

onde $\text{SIGN}(A,B)$ = absoluto de A com sinal de B ; $\text{AINT}(A)$ = parte inteira de A. 6

$R75 = 4.0/3.0$; $\text{RT2} = \text{raiz}(2)=1.4142136$; $\text{RRT2} = 1.0 / \text{RT2}$

Detalhes de Implementação

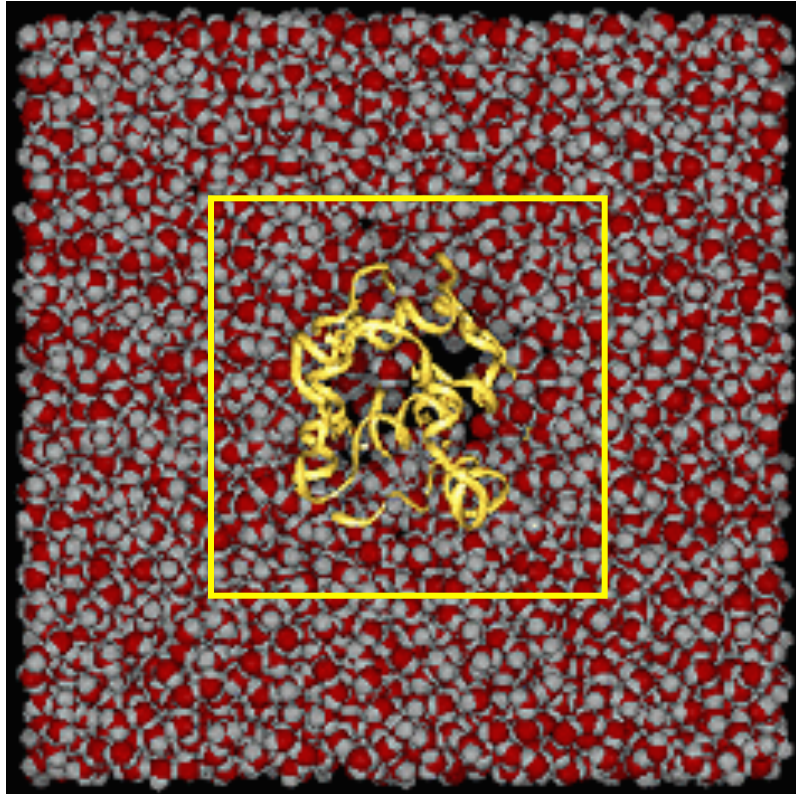
- Moléculas colocadas no vácuo



Micro solvatação não descreve a mesma situação de um líquido, mas pode ser interessante para estudar aglomerados.

Detalhes de Implementação

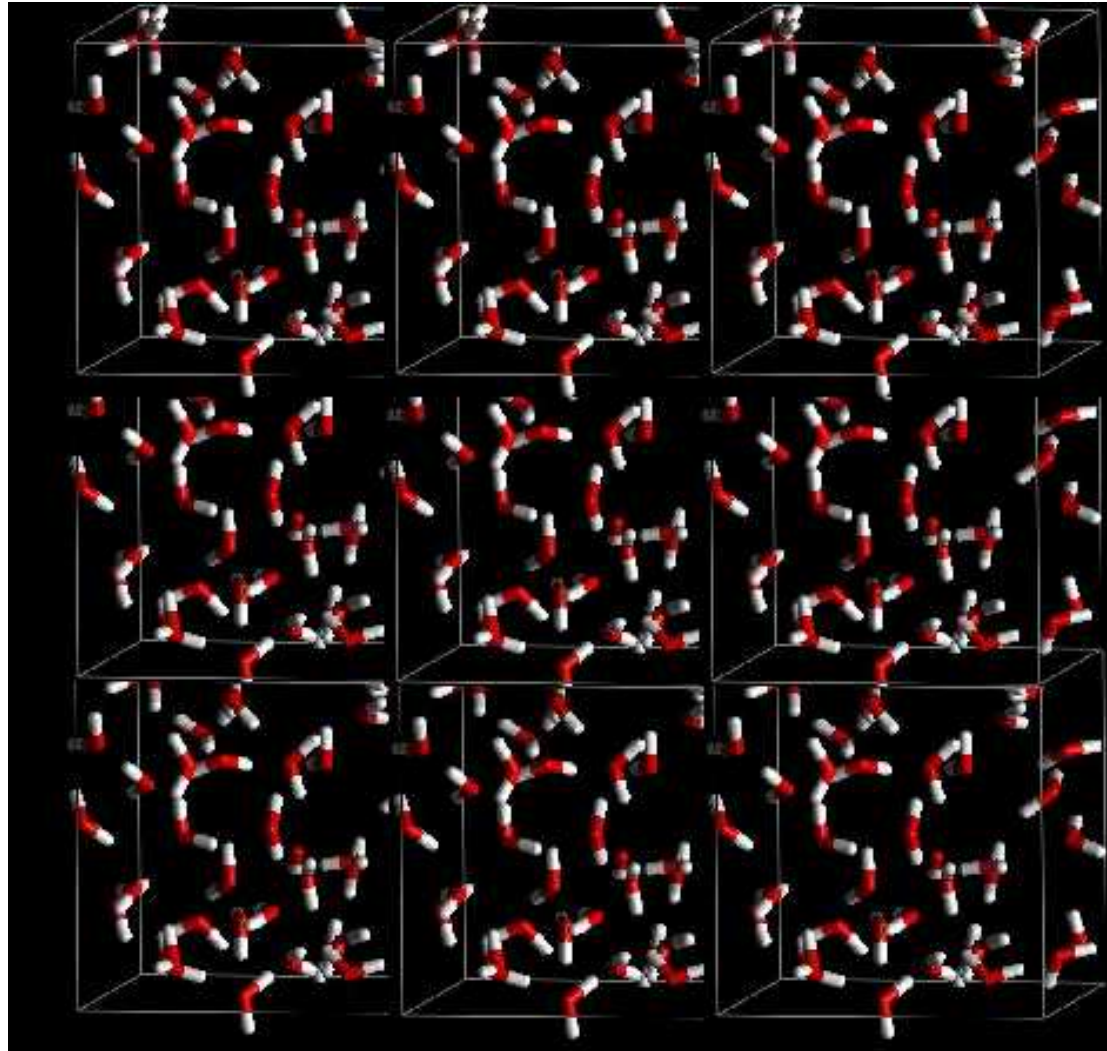
- Condição de contorno: vácuo, imagens, estocástica, **fixa**
(mais usada: imagens moleculares)



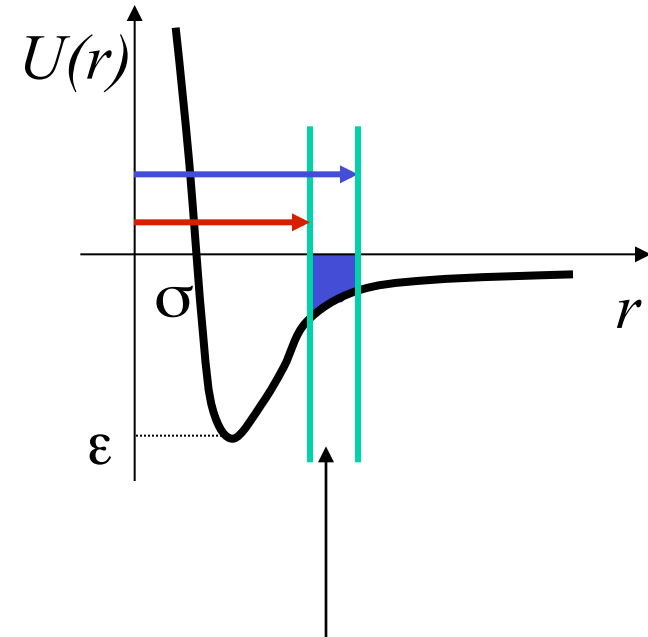
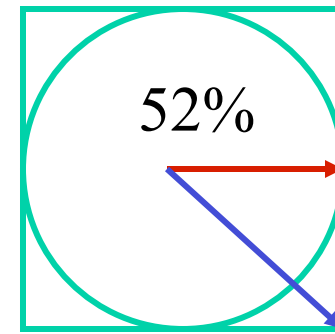
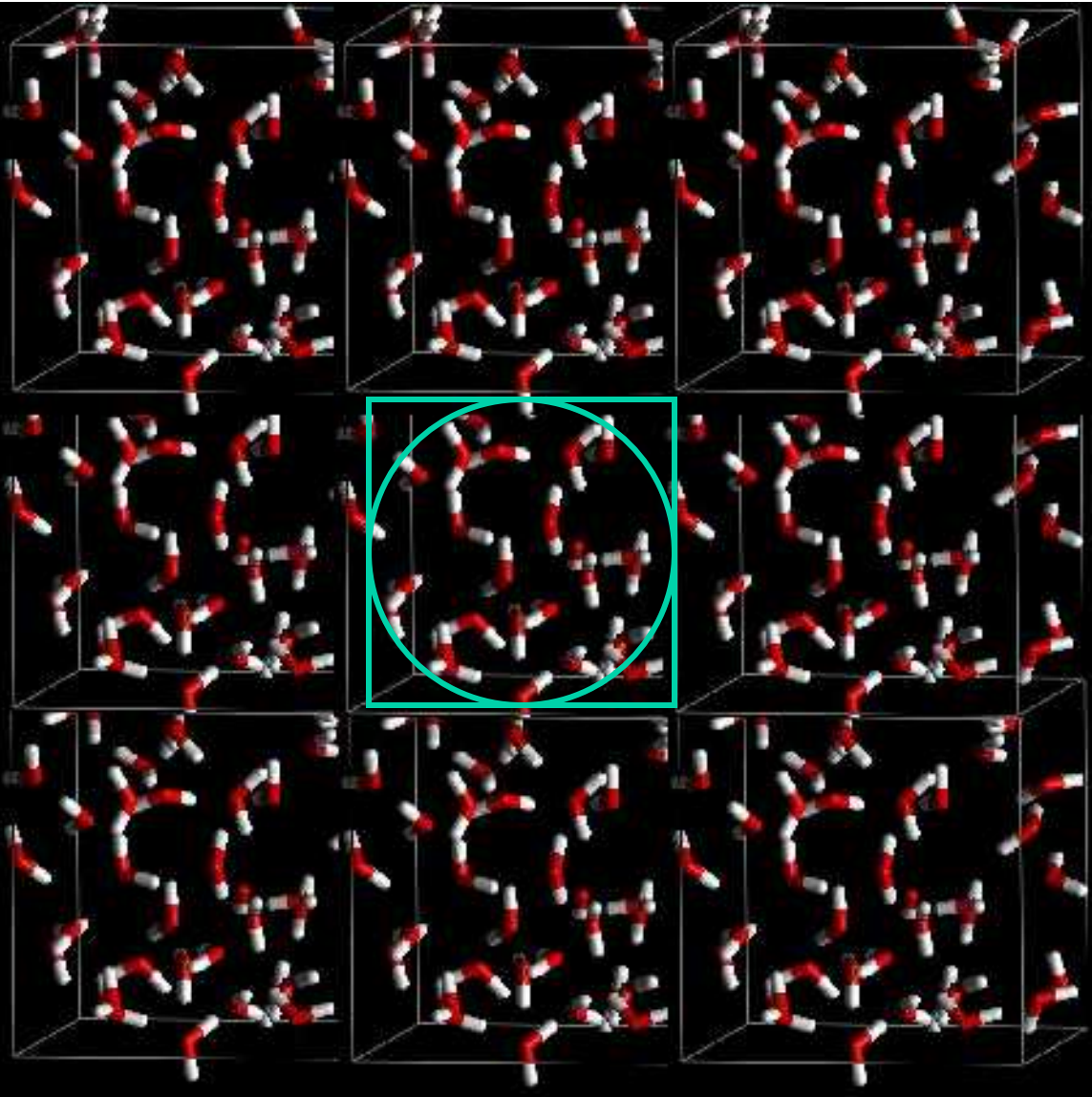
Após o equilíbrio de um sistema muito grande, apenas numa subparte do sistema a simulação é realizada, enquanto que a remanescente é mantida fixa.

Detalhes de Implementação

- Condição de contorno: vácuo, imagens, estocástica, fixa
(mais usada: imagens moleculares)

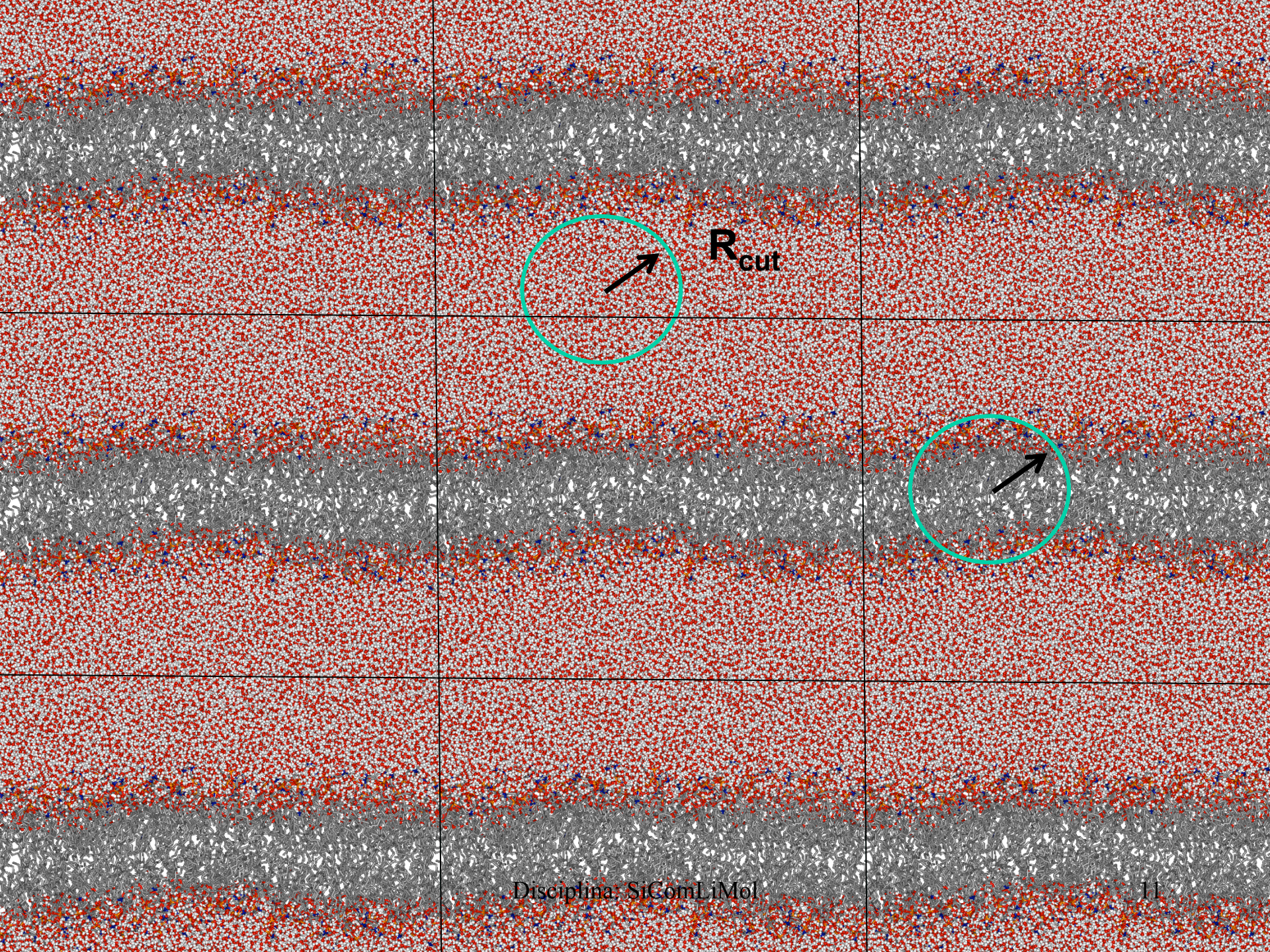


Raio de corte



incompleto

Cálculo de correção
de longo alcance.



R_{cut}

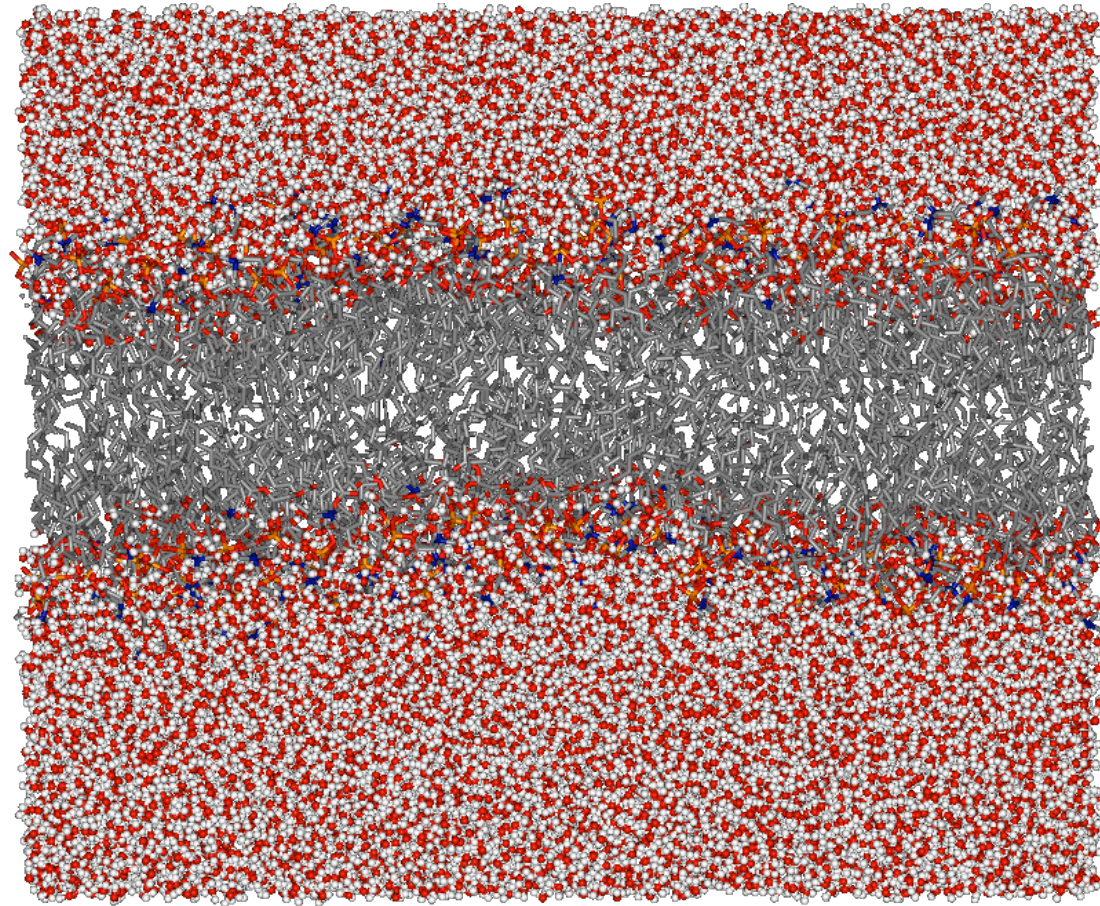
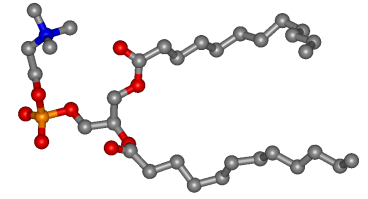
Exemplo:

Um sistema com $100 \times 100 \times 60 \text{ \AA}$ tem 340 DLPC + 17529 águas. Então, $N = 66867$ sítios interagentes em um volume de $600000 \text{ \AA}^3$.

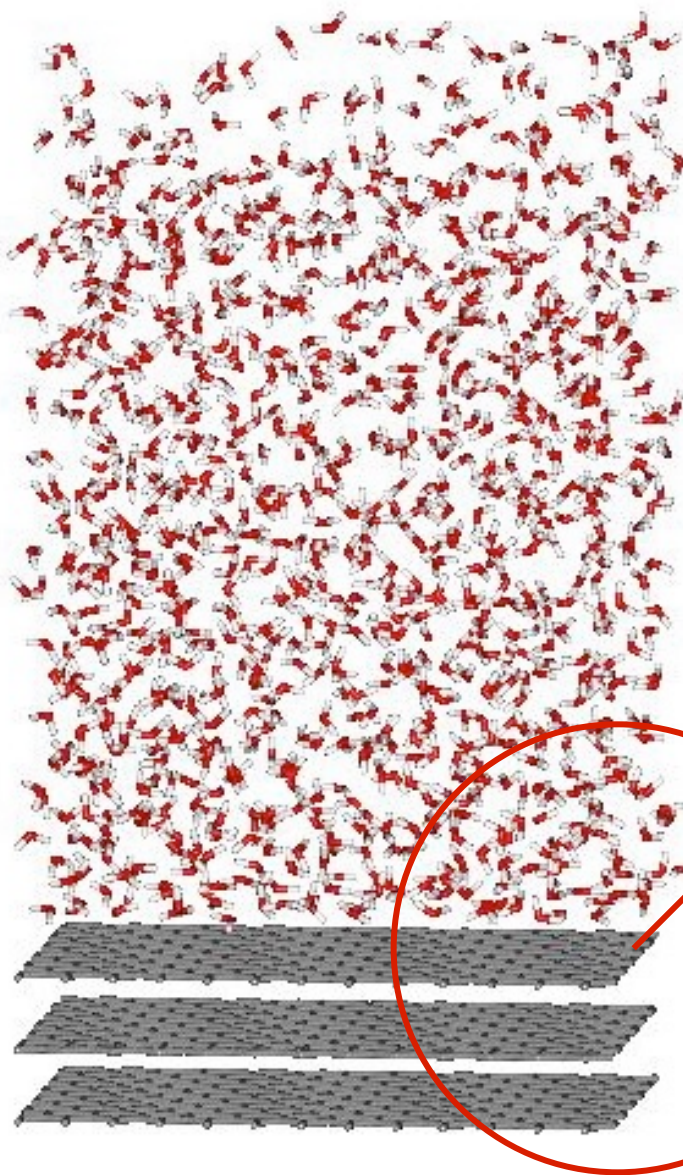
Sem R_{cut} , existem $(N^2/2) - N = 2235530977$ (~2 bilhões) de cálculos de U_{ij} por passo de simulação.

Com um $R_{\text{cut}} = 14 \text{ \AA}$, $V_{\text{esf}} = (4/3)\pi R_{\text{cut}}^3 = 11494 \text{ \AA}^3$ considerando uma densidade uniforme, teremos $N = 1281$ sítios interagentes e 819200 (menos que 1 milhão) cálculos de U_{ij} por passo de simulação. Isto significa uma redução de 99.96% [99.88%].

Lipid DLPC (42 sítios)



Cuidado: condição aplicada ao CM.



DICE: Duas opções para condição de contorno:

- 1) Molecular: $d_{\text{CM-CM}}$ (default);
- 2) Atômica para Mol1: $d_{\text{at(mol1)-CM}}$ onde a Mol1 fica parada (mstop = -1)

GROMACS: Duas opções para condição de contorno:

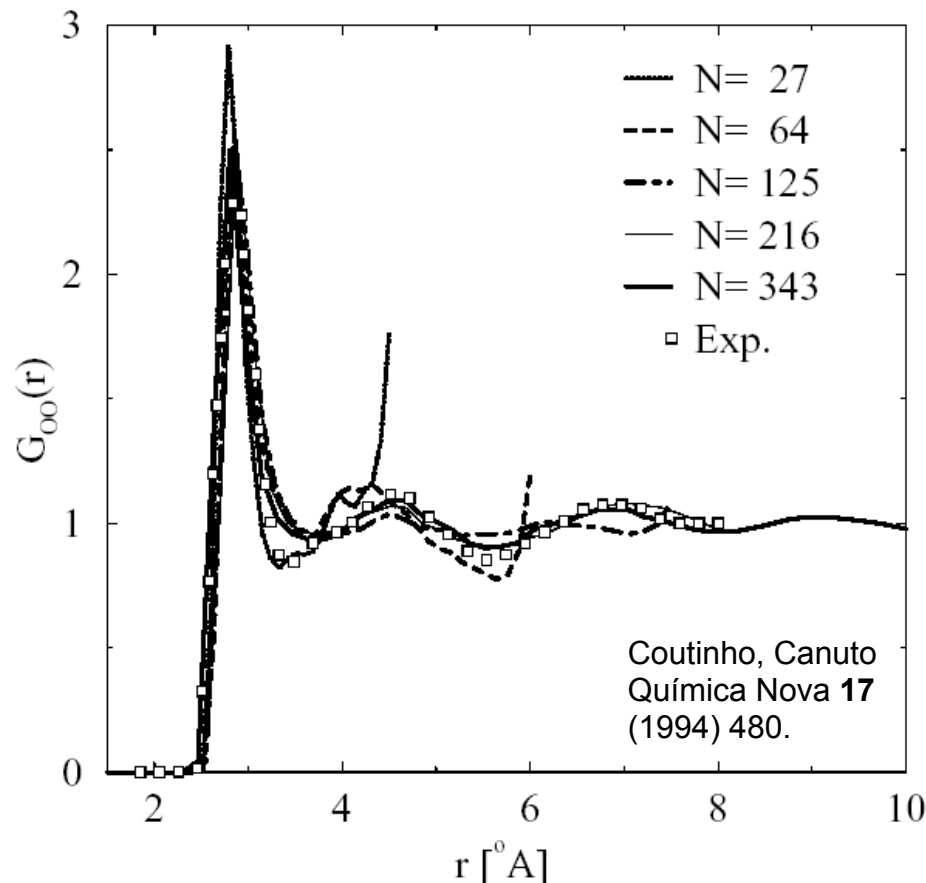
- 1) Grupos de cargas: $d_{\text{CM(gci)-CM(gcj)}}$;
- 2) Atômica: $d_{\text{ati-atj}}$

?



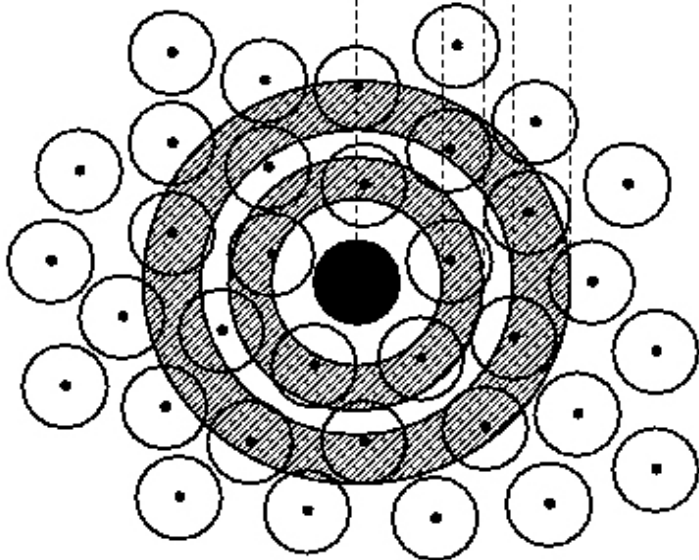
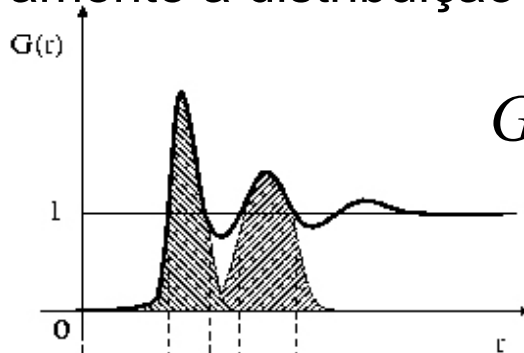
Efeito do raio de corte

- Na energia total: erro acumulativo na simulação.
- Na estrutura (função de distribuição radial - RDF ou $G(r)$, que define as camadas de solvatação): pode provocar efeitos anômalos na região de r_c .



Função distribuição radial de pares (medida experimentalmente por espalhamento de nêutrons ou difração de raio-x)

Probabilidade de achar um par de átomos ij separados por uma distância r , comparativamente à distribuição aleatória.



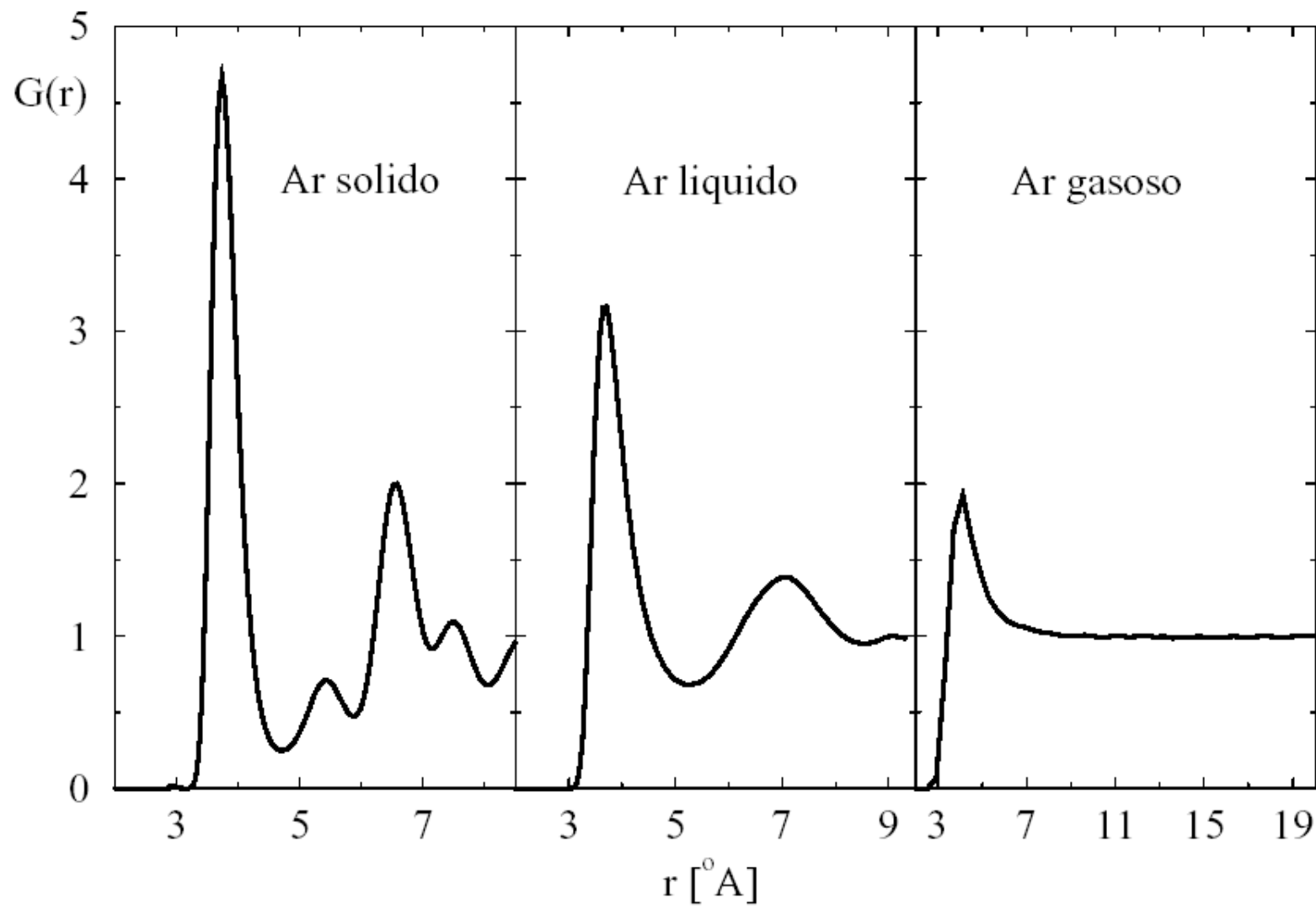
$$G_{12}(r) = \frac{N(N-1)}{\rho^2 Z_{NVT}} \int e^{(-U(r)/kT)} dr_3 dr_4 \cdots dr_N$$

$$= \frac{N}{\rho^2} \left\langle \sum_i \sum_{j \neq i} \delta(r - r_{ij}) \right\rangle$$

Implementação:

$$G_{ij}(r) = \frac{n_{ij}(r - dr/2, r + dr/2)}{n_{ij}^{\text{ideal}}(r - dr/2, r + dr/2)}$$

$$n_{ij}^{\text{ideal}} = \rho \frac{4\pi}{3} \left[(r + dr/2)^3 - (r - dr/2)^3 \right]$$



Calculando propriedades com $G(r)$

$$G_{12}(r) = G(r_{12}) = \frac{N(N-1)}{\rho^2 Z_{NVT}} \int e^{(-U(r)/kT)} dr_3 dr_4 \cdots dr_N$$

$$\langle a(r_{ij}) \rangle = \frac{1}{V^2} \int G(r_{ij}) a(r_{ij}) dr_i dr_j$$

$$\langle A \rangle = \left\langle \sum_i \sum_{j>i} a_{ij} \right\rangle = \frac{1}{2} N \rho \int_0^\infty 4\pi r^2 a(r) G(r) dr$$

$$\langle U \rangle = \frac{1}{2} N \rho \int_0^\infty r^2 U(r) G(r) dr$$

Correção de longo alcance

$$U_{ij}^{LRC} = 2\pi N\rho \int_{r_c}^{\infty} r^2 U(r) dr \quad \text{onde} \quad G_{ij}(r) \approx 1$$

$$U(r_{ij}) = \varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

Só pode ser usado para o termo LJ, pois para Coulomb diverge.

$$U^{LRC} = \sum U_{ij}^{LRC} = 2\pi N\rho \frac{4\varepsilon_{ij}\sigma_{ij}^3}{9} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_c} \right)^9 - 3 \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_c} \right)^3 \right]$$

Correção de longo alcance

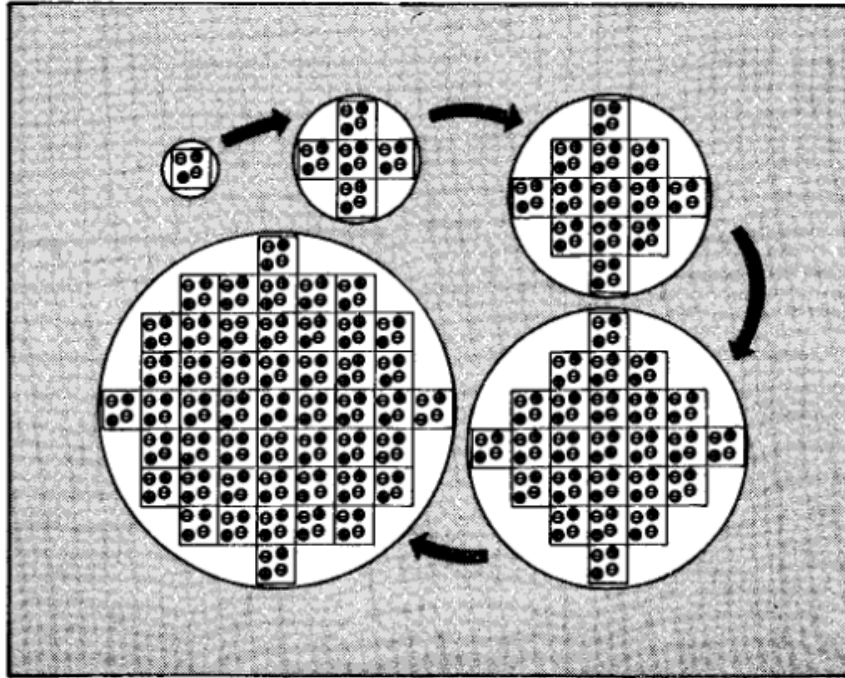
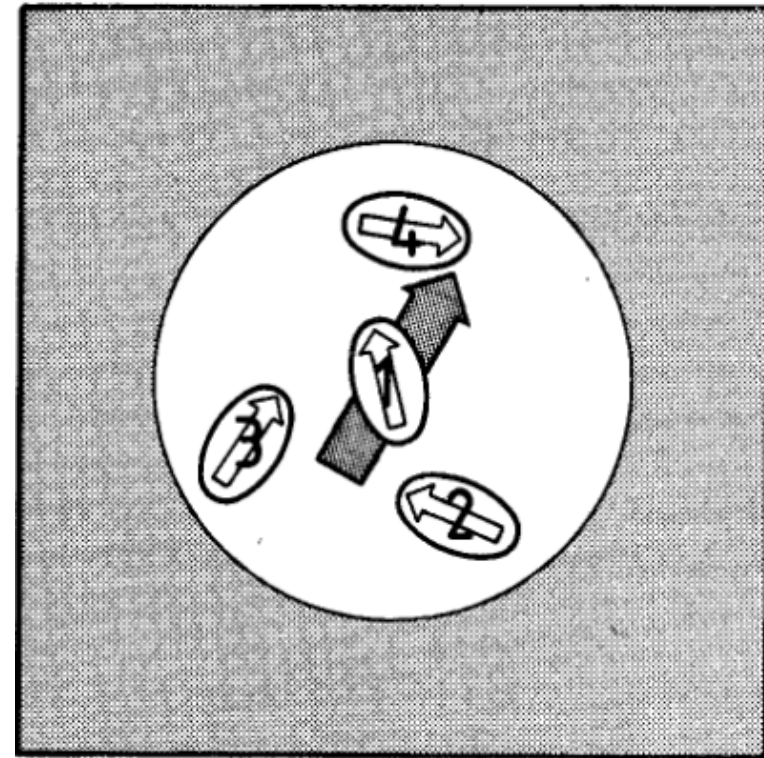


Fig. 5.7 Building up the sphere of simulation boxes. We illustrate a very small system of two ion pairs for simplicity. The shaded region represents the external dielectric continuum of relative permittivity ϵ_s

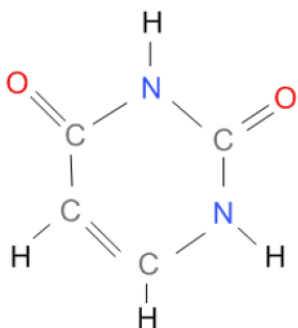
Soma de Ewald e Campo
de Reação: discutiremos
depois



Figuras do livro: Allen&Tildesley

Discussão dos exercícios

Uracila



OPLS Potential Functions for Nucleotide Bases. Relative Association Constants of Hydrogen-Bonded Base Pairs in Chloroform

J. Am. Chem. Soc. **1991**, *113*, 2810–2819

Julianto Pranata, Scott G. Wierschke, and William L. Jorgensen*

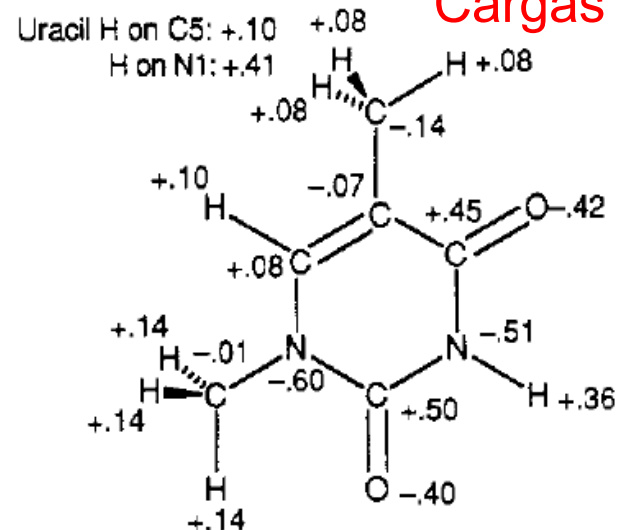
Abstract: Potential functions in the OPLS format have been developed for the nucleotide bases and 2,6-diaminopyridine by fitting to the results of ab initio 6-31G(d) calculations for numerous base–water complexes. These potential functions yield dipole moments and base pair interaction energies in good agreement with available experimental data. The potential functions were tested further in Monte Carlo simulations with statistical perturbation theory to calculate the relative free energies of binding in chloroform for 9-methylguanine with 1-methylcytosine (G–C) versus 9-methyladenine with 1-methyluracil (A–U), and for G–C versus 1-methyluracil with 2,6-diaminopyridine (U–DAP). The calculations predict the G–C complex to be more stable than both the A–U and U–DAP complexes by about 5 kcal/mol. The similar stabilities for complexes like A–U and U–DAP are observed experimentally, though the quantitative enhancement in going to G–C appears to be exaggerated in the simulations. The large difference in association constants between G–C and the similarly triply hydrogen-bonded U–DAP is traced to the gas-phase interaction energies, which favors G–C by about 10 kcal/mol. This in turn is caused by the different arrangement of hydrogen bond donor and acceptor sites in the two complexes, which leads to secondary electrostatic interactions that disfavor U–DAP relative to G–C. The general importance of such secondary interactions for understanding variations in association is discussed.

Table I. OPLS Lennard-Jones Parameters for Nucleotide Bases and DAP

atom	σ , Å	ϵ , kcal/mol
O	2.96	0.210
N	3.25	0.170
C in C=O	3.75	0.105
other C	3.50	0.080
H on N	0.00	0.000
H on C	2.50	0.050

1-Methylthymine

Cargas



Principais resultados do artigo

HF/6-31G(d)

Uracil–Water Complexes

OPLS values in parentheses

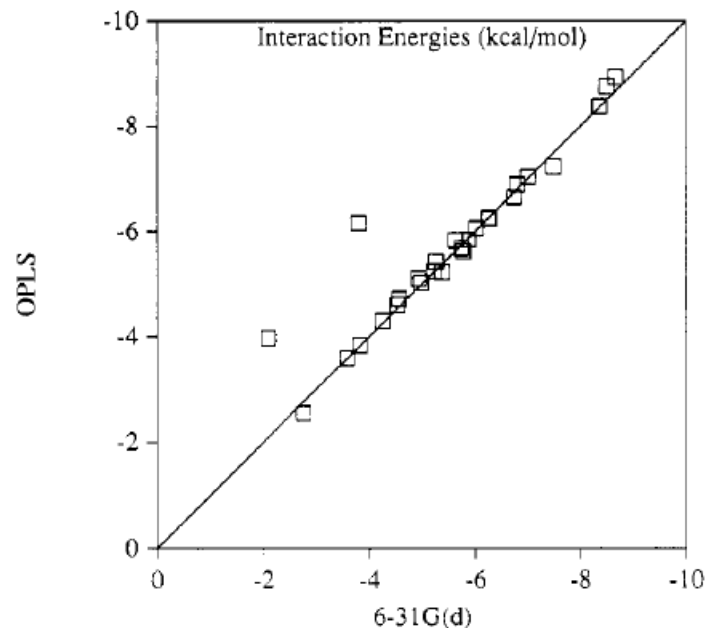
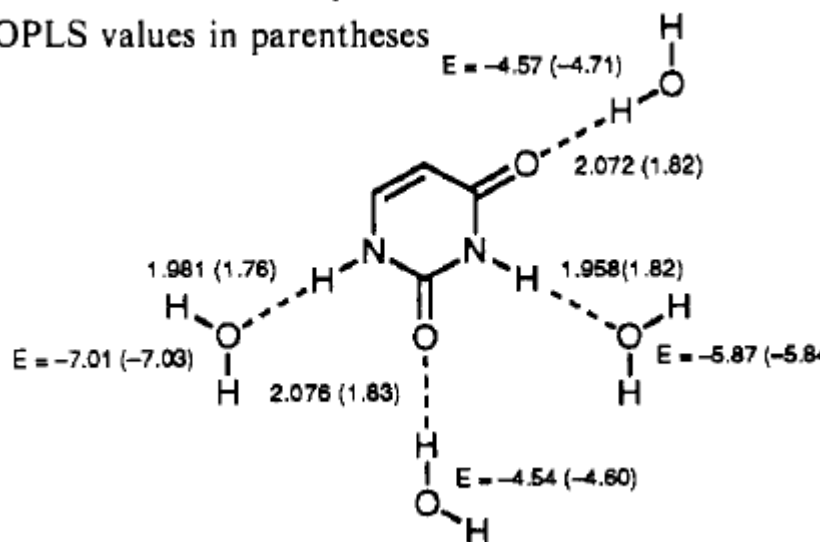


Figure 4. Comparison between ab initio 6-31G(d) and OPLS interaction energies.

Table II. Dipole Moments (D) for Nucleotide Bases

base	OPLS	exp ^a	Singh and Kollman ^b	
			STO-3G	Clementi
uracil	3.71	3.86, 3.9	3.37	3.72
thymine	4.14	3.58	3.20	3.54
cytosine	7.20	7.10	5.67	6.14
adenine	2.54	3.16, 3.0	2.17	2.31
guanine	6.44	6.76	6.14	6.21

^aReference 29. ^bReference 30.

Comparação: OPLS x QM

Geometria otimizada obtida com nível de cálculo B3LYP/6-31G*, cargas fixadas no nível B3LYP/6-311+G* usando o esquema CHELPG, parâmetros LJ extraídos de J. Am. Chem. Soc. **1991**, *113*, 2810-2819.

QM

Z	x(Å)	y(Å)	z(Å)	q (e-)	ϵ (kcal/mol)	σ (Å)	(PCM) q(e-)
7	0.042462	-0.983289	0.000205	-0.666997	0.170	3.25 (N em Nucleotídeo)	-0.692748
6	-1.212503	-0.397468	-0.000316	0.843344	0.105	3.75 (C em C=O em Nucleotídeo)	0.907864
7	-1.186964	0.982065	0.000036	-0.519467	0.170	3.25 (N em Nucleotídeo)	-0.546892
6	-0.022526	1.715839	0.000353	0.167021	0.080	3.50 (C em Nucleotídeo)	0.228041
6	1.204718	1.114048	0.000093	-0.482111	0.080	3.50 (C em Nucleotídeo)	-0.536146
6	1.284574	-0.336891	-0.000018	0.860565	0.105	3.75 (C em C=O em Nucleotídeo)	0.916752
1	0.053387	-2.019947	0.000777	0.365781	0.000	0.00 (H ligado a N em Nucleotídeo)	0.384420
8	2.333260	-1.007489	-0.000391	-0.609804	0.210	2.96 (O em Nucleotídeo)	-0.699299
1	2.125366	1.703892	0.000077	0.179905	0.050	2.50 (H ligado a C em Nucleotídeo)	0.194816
1	-0.152801	2.804437	0.000647	0.127071	0.050	2.50 (H ligado a C em Nucleotídeo)	0.149355
1	-2.103434	1.460922	-0.000340	0.348640	0.000	0.00 (H ligado a N em Nucleotídeo)	0.383165
8	-2.262834	-1.056749	-0.000049	-0.613948	0.210	2.96 (O em Nucleotídeo)	-0.689329

Dipolo Quântico: 4.6251 D

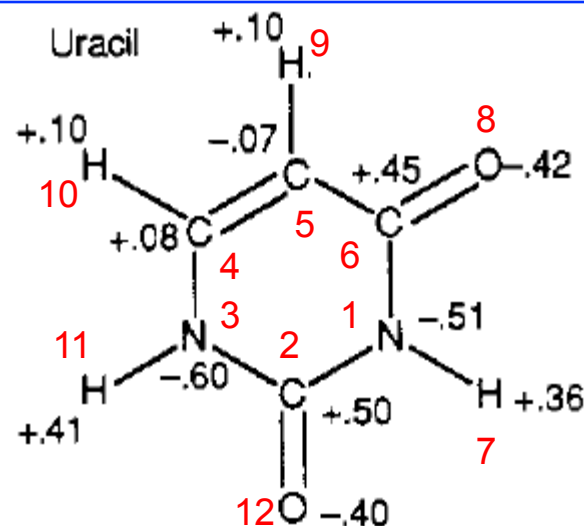
Dipolo Fitado: 4.6440 D

Dipolo Quântico: 6.0322 D

Dipolo Fitado: 6.0264 D

Table I. OPLS Lennard-Jones Parameters for Nucleotide Bases and DAP

atom	σ , Å	ϵ , kcal/mol
O	2.96	0.210
N	3.25	0.170
C in C=O	3.75	0.105
other C	3.50	0.080
H on N	0.00	0.000
H on C	2.50	0.050



Campo de Força

A escolha dos parâmetros é crucial.

- Usualmente os parâmetros de solventes, aminoácidos e ácidos nucleicos, açúcares e carboidratos são muito bons devido a grande quantidade de resultados experimentais. É recomendado pegar a parametrização completa destes sistemas.

- Mas e os solutos (inibidores, sensores, anestésicos, etc.) ?
Em geral, quando os resultados experimentais não estão disponíveis: para o potencial intramolecular e intermolecular (parâmetros Lennard-Jones) são considerados transferíveis, entretanto as cargas atômicas são calculadas usando mecânica quântica (QM $\Rightarrow$ HF/6-31G* Pop=MK ou ChelpG).
Nós recomendamos (QM $\Rightarrow$ MP2/aug-cc-pVDZ Pop= ChelpG PCM Density= Current ou B3LYP/aug-cc-pVDZ Pop= ChelpG PCM).

Cuidado com os solventes

Solvation and Conformation of Methanol in Water¹

William L. Jorgensen* and Jeffry D. Madura

```
C:\Users\Kaline\Documents\Pesquisa\Simulacoes\Solvente\MethanolinWater.txt *
*
1
6      metanol in water OPLS (JACS 105, 1407 (1983))
1 8      -1.15888      0.78077      -0.00000      -0.620      0.161 3.126
2 1      -2.06398      1.10076      -0.00000      0.430      0.000 0.000
3 6      -1.15888      -0.64923      -0.00000      -0.110      0.039 3.879
4 1      -0.13122      -1.01256      -0.00000      0.100      0.039 2.442
4 1      -1.67271      -1.01256      0.88999      0.100      0.039 2.442
4 1      -1.67271      -1.01256      -0.88999      0.100      0.039 2.442
$end

C:\Users\Kaline\Documents\Pesquisa\Simulacoes\Solvente\methanol.txt
*
1      density= 0.77g/cm3
6      methanol liquid from OPLS( JPC 90,1276 (1986) )
1 8      1.837572      -0.054784      -0.590399      -0.700 0.170 3.070
2 1      1.233853      0.719007      -0.539438      0.435 0.000 0.000
3 6      2.743241      0.010645      0.509310      0.265 0.207 3.775
4 1      3.413692      0.875275      0.421168      0.000 0.000 0.000
4 1      2.220572      0.064728      1.474688      0.000 0.000 0.000
4 1      3.346387      -0.900276      0.486349      0.000 0.000 0.000
$end
```

Optimized Intermolecular Potential Functions for Liquid Alcohols

William L. Jorgensen

Atenção: Podem existir vários modelos para o mesmo solvente. Escolha o que reproduzir as propriedades experimentais mais importantes para seu trabalho.

Exemplo: Metanol tem parâmetros diferentes quando for soluto e quando for solvente.

Uma propriedade muito importante que todo solvente simulado deve descrever é a densidade com menos que 2-4% de erro.