

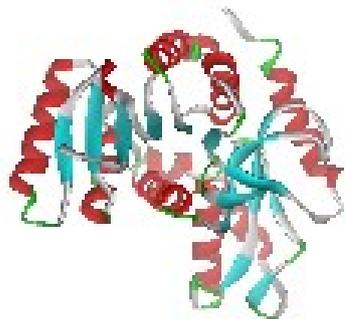
# Chimica computazionale

Loriano Storchi

[loriano@storchi.org](mailto:loriano@storchi.org)

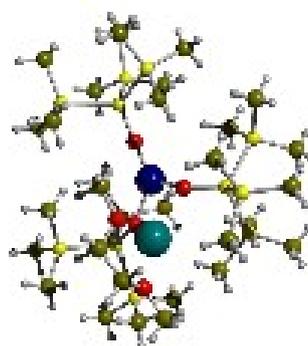
<http://www.storchi.org/>

# MM Molecular mechanics



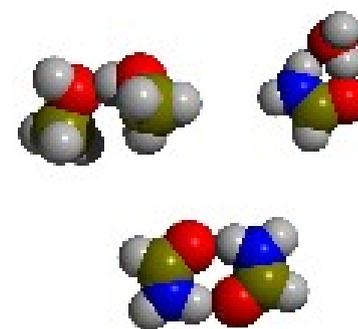
**Meccanica  
e Dinamica  
Molecolare**

**100,000  
atomi**



**Metodi QM  
semiempirici**

**1,000  
atomi**



**Metodi QM  
ab-initio**

**100  
atomi**

← **Uso di potenziali  
derivati empiricamente**

**Risoluzione approssimata  
dell'eq. di Schrödinger**

**Risoluzione esatta  
dell'eq. di Schrödinger** →

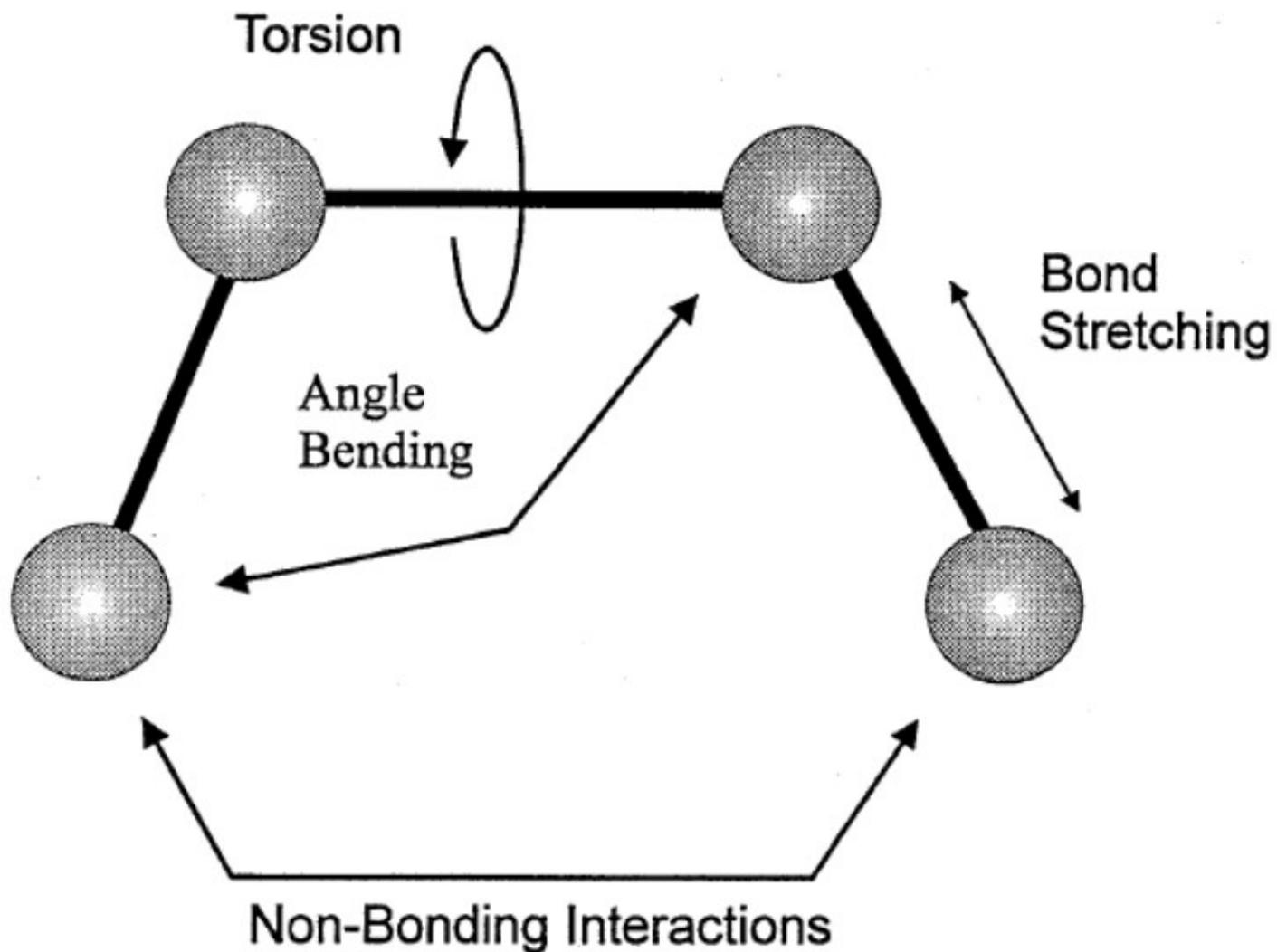
← **Parametri empirici necessari**

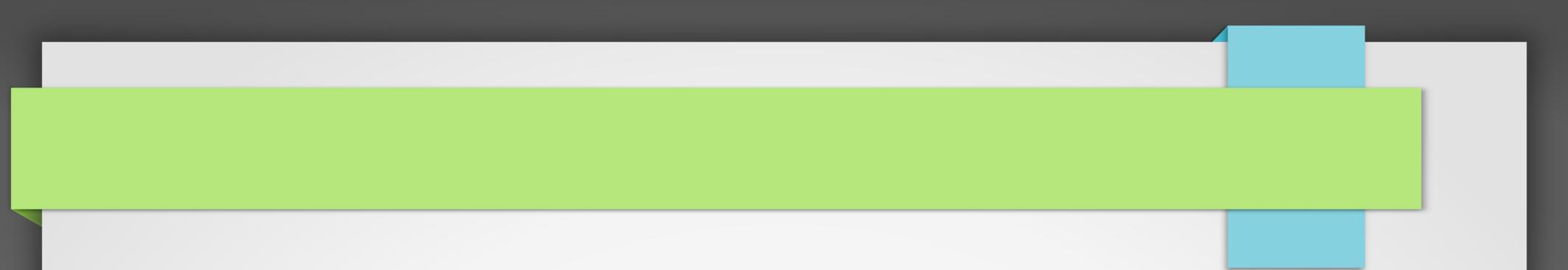
**Costo del calcolo** →

# MM Molecular mechanics

- In questo caso le molecole vengono trattate come se costituite da **atomi (considerati sfere) collegati da molle (i legami)**
- I contributi all'energia sono suddivisi in contributi dovuti al **legame** ( $U_{\text{stiramento}} + U_{\text{torsione}} + U_{\text{piegamento}}$ ) e contributi di **non legame** ( $U_{\text{Van der Walls}} + U_{\text{elettrostatico}} + U_{\text{legame ad idrogeno}}$ ) poi ci sarà spesso un termine aggiuntivo generalmente utile a migliorare la trattazione
- Si definisce come **Force Field** l'insieme delle equazioni e dei parametri che ci servono a descrivere le varie interazioni

# MM Molecular mechanics





# CONTRIBUTI DI LEGAME

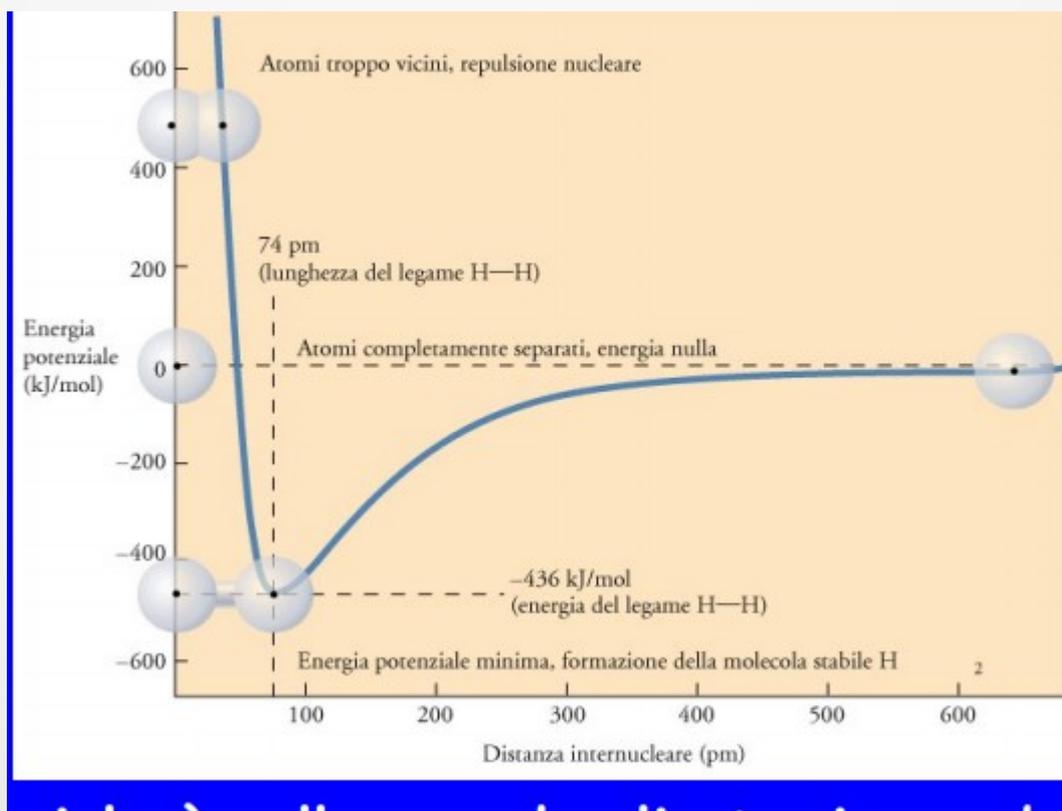
# MM Molecular mechanics

- **Stiramento (stretching)** : se consideriamo due atomi AB e la loro distanza di legame  $r_{AB}$  , possiamo immaginare di esprimere l'energia potenziale in funzione di  $r$  usando la classica espansione di **Taylor**. Se ci **fermiamo al termine quadratico** otteniamo l'equazione della molla (Hook):

$$U(r) = \frac{1}{2} k^{AB} (r - r_{eq})^2 \quad \text{dove} \quad \left. \frac{d^2U}{dr^2} \right|_{r=r_{eq}} = k^{AB}$$

# MM Molecular mechanics

**Chiaramente l'andamento e' quello di una parabola, ben diverso, a parte nella zona del minimo, da quello atteso che ricorderete dal corso di Chimica Generale**



# MM Molecular mechanics

Quindi molti metodi considerano ad esempio l'espansione in **serie di Taylor fino a termini superiori**:

$$U(r) = \frac{1}{2}k_1^{AB}(r - r_{eq})^2 + \frac{1}{6}k_2^{AB}(r - r_{eq})^3 + \frac{1}{24}k_3^{AB}(r - r_{eq})^4$$

oppure funzioni tipo **Morse** dove  $D^{AB}$  e' l'**energia di dissociazione del legame** ed  $a^{AB}$  un parametro che dipende dal tipo di atomi

$$U(r) = D_{AB}[1 - e^{-a_{AB}(r - r_{eq})}]^2$$

# MM Molecular mechanics



plot  $y = 1/2 * x^2$  ,  $y = (1-e^{-x})^2$



All

Images

News

Videos

Maps

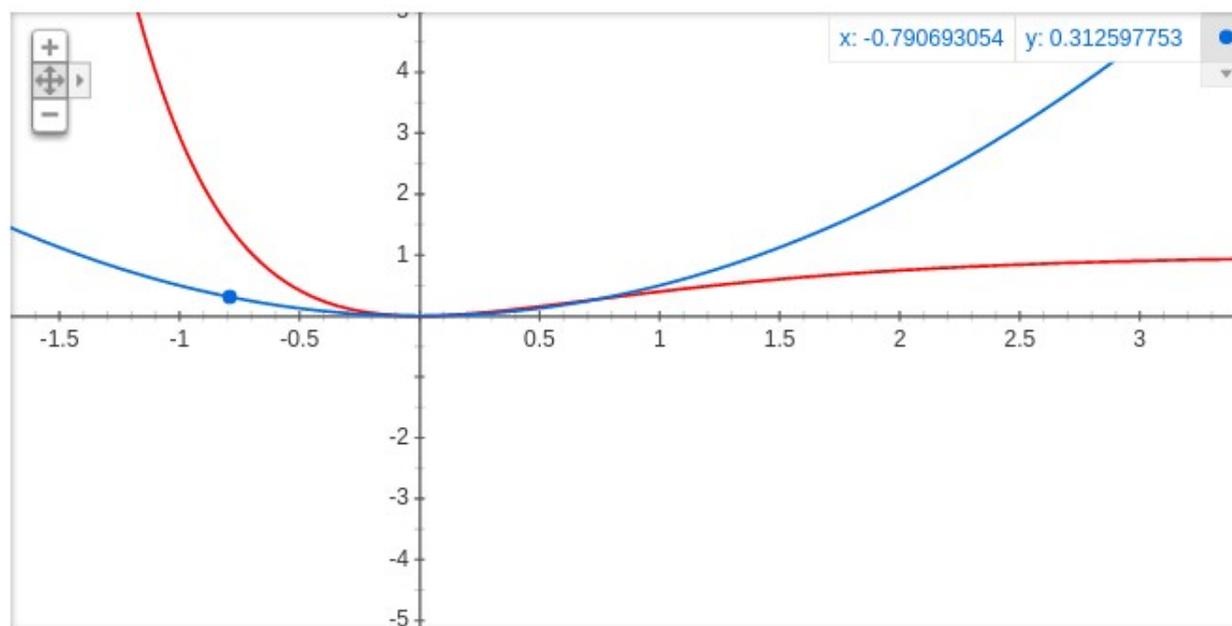
More

Settings

Tools

About 41 results (1.79 seconds)

Graph for  $1/2*x^2$ ,  $(1-e^{-x})^2$



More info

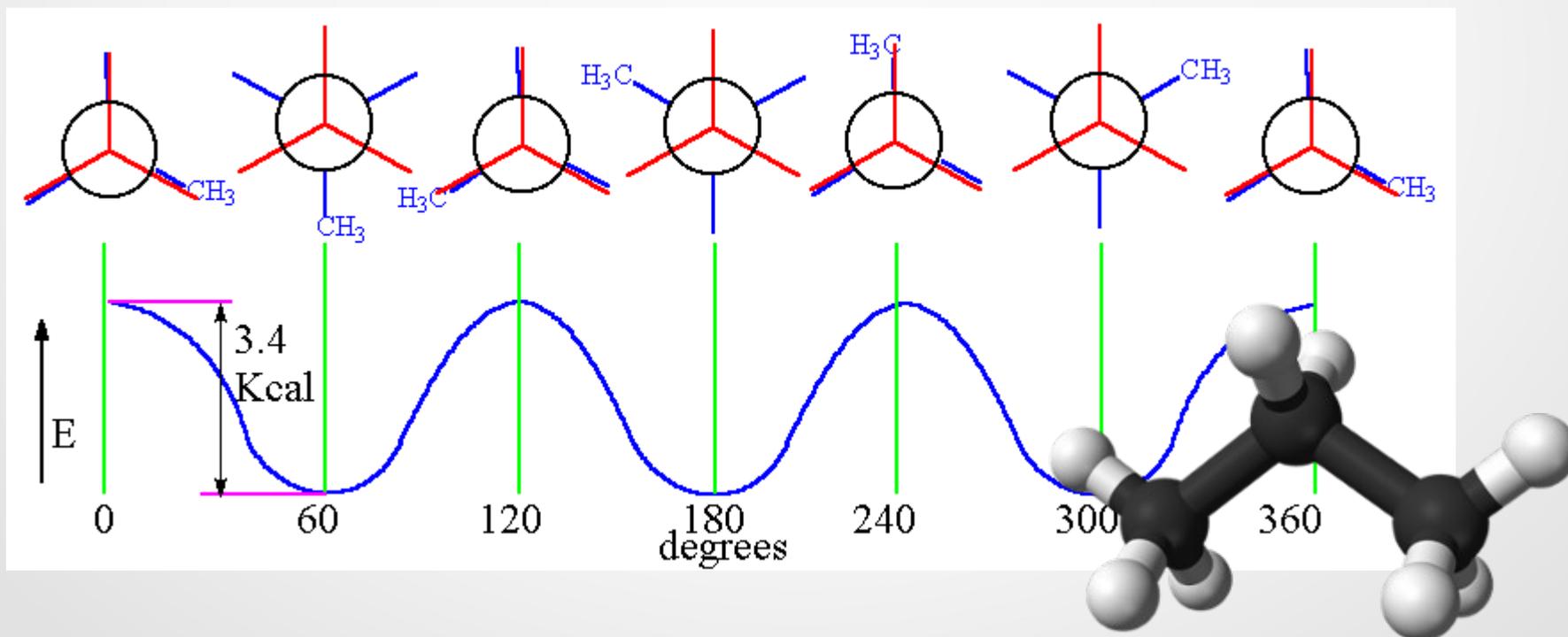
# MM Molecular mechanics

- **Piegamento (bending)** : come nel caso precedente anche per questo termine il punto di partenza e' la serie di Taylor. Ovvio che **invece di considerare la distanza fra i due atomi si considera semplicemente l'angolo**:

$$U(\theta) = \frac{1}{2} w_1^{ABC} (\theta - \theta_{eq})^2 + \frac{1}{6} w_2^{ABC} (\theta - \theta_{eq})^3 + \frac{1}{24} w_3^{ABC} (\theta - \theta_{eq})^4 + \dots$$

# MM Molecular mechanics

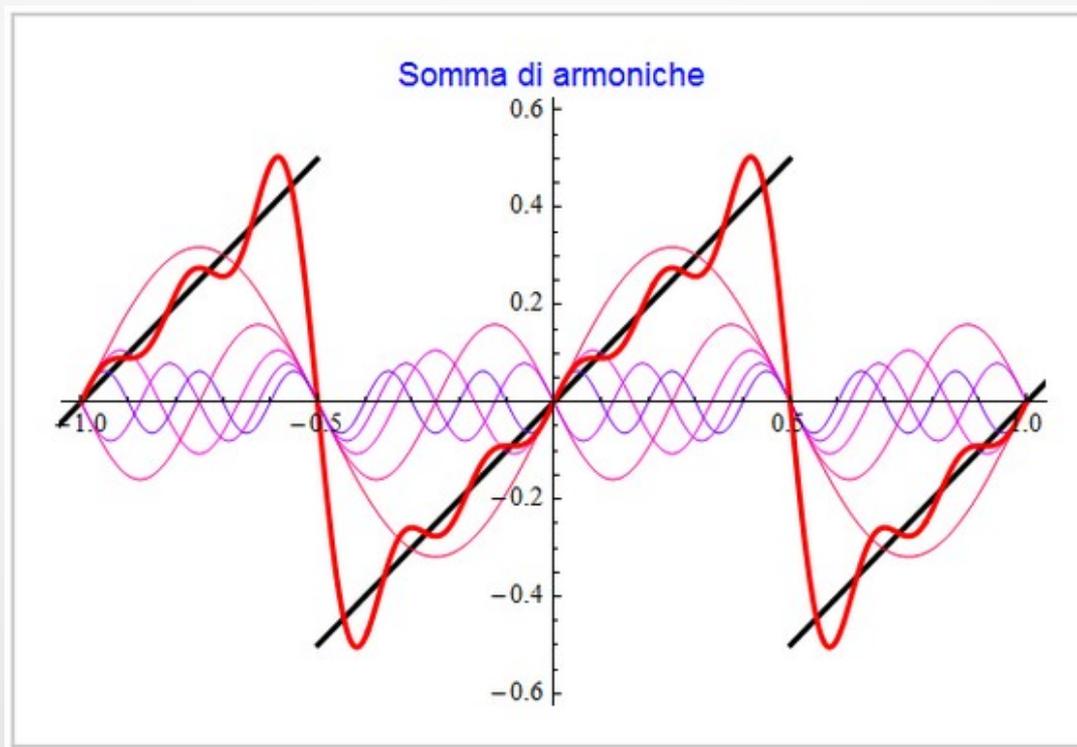
- **Torsionale (Torsional)** : in questo caso si può ben immaginare che l'andamento del potenziale sia ben diverso. **Ci possiamo aspettare di fatto un andamento periodico** (esempio propano)



# MM Molecular mechanics

In questo caso si usa una **serie di Fourier**

$$E_{\text{tors}}(\omega^{ABCD}) = \sum_{n=1} V_n^{ABCD} \cos(n\omega^{ABCD}).$$





# CONTRIBUTI DI NON LEGAME

# MM Molecular mechanics

- **Van Der Waals** : e' il risultato delle forze di interazione fra le nubi elettroniche degli atomi. Queste forze sono **fortemente repulsive a distanze molto piccole** (repulsione di Pauli) **a distanze intermedie sono attrattive** e si **annullano a distanza grandi**. Questo tipo di interazioni aumenta all'aumentare della **polarizzabilità degli atomi**, che aumenta in pratica con la **massa**

**Dobbiamo dunque considerare i due fattori attrattivo e repulsivo proporzionale a  $1/R^6$**

$$E_{\text{vdw}}(R^{AB}) = Ce^{-DR} - \frac{E}{R^6}.$$

# MM Molecular mechanics

Google

plot  $y = \exp(-x) - 1/x^6$



All

Images

Shopping

News

Videos

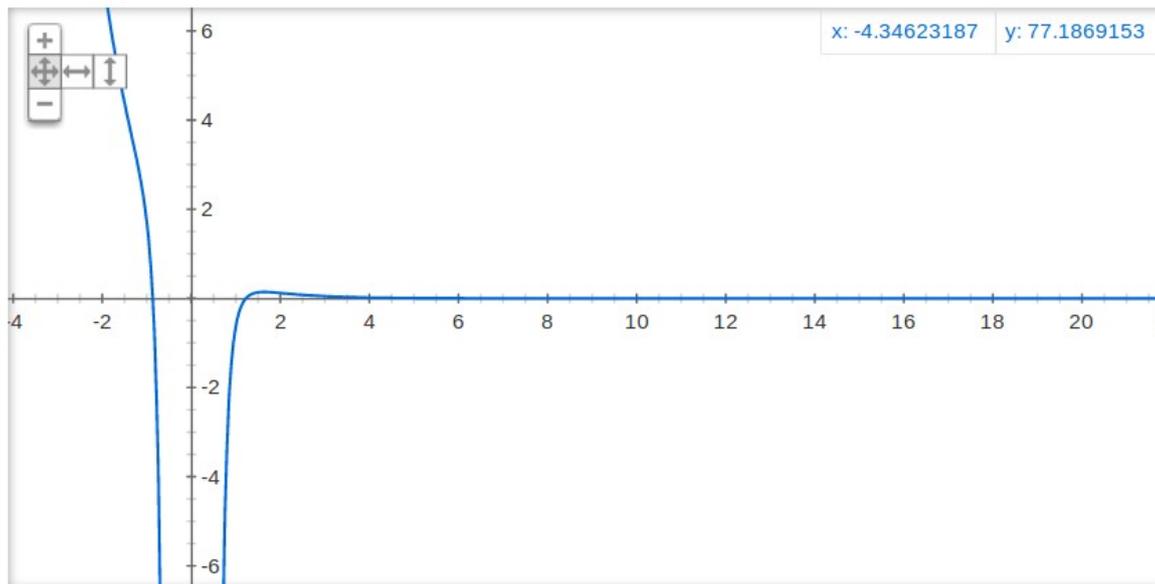
More

Settings

Tools

About 338,000,000 results (0.65 seconds)

Graph for  $\exp(-x) - 1/x^6$



More info

# MM Molecular mechanics

**Questo tipo di interazione agisce a lungo raggio quindi il suo calcolo e' oneroso** (devo considerare molte coppie) quindi vale di la pena esplorare equazioni computazionalmente meno onerose ma comunque fisicamente "corrette" come  **$1/R^{12}$  (di fatto  $R^{12} = (R^6)^2$  )**

$$E_{\text{vdw}}(R^{AB}) = \epsilon \left[ \left( \frac{R_0}{R} \right)^{12} - 2 \left( \frac{R_0}{R} \right)^6 \right].$$

# MM Molecular mechanics



plot  $y = \exp(-x) - 1/x^6$  ,  $y = -(1/x)^{12} + 2*(1/x)^6$



All

Shopping

Images

Videos

Maps

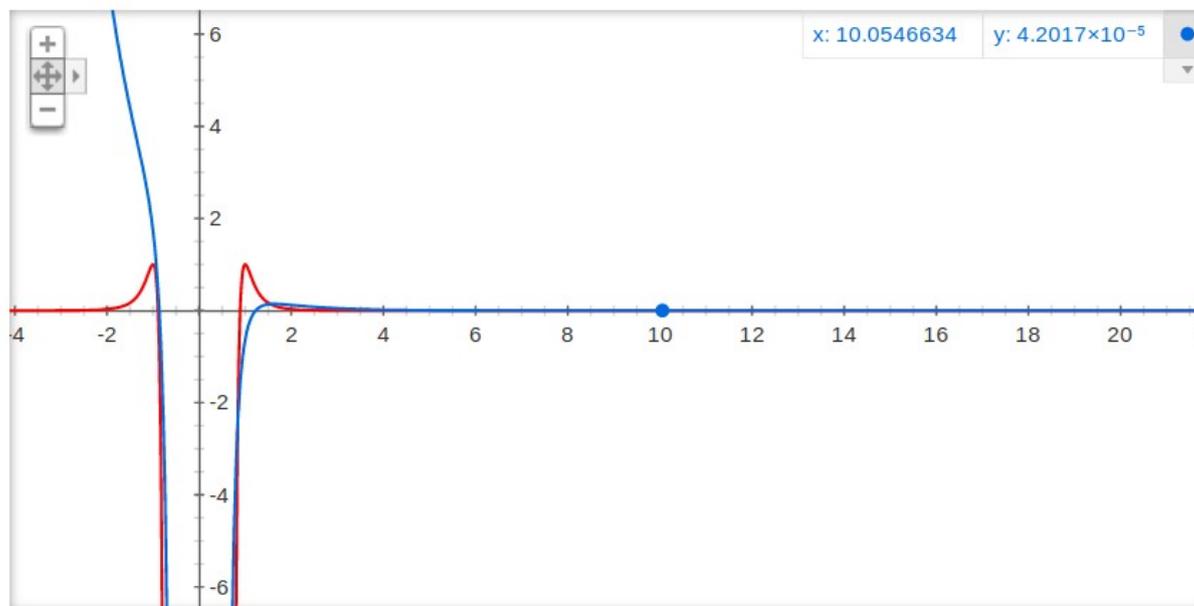
More

Settings

Tools

About 380,000,000 results (1.52 seconds)

Graph for  $\exp(-x) - 1/x^6$  ,  $-((1/x)^{12}) + 2*(1/x)^6$



More info

# MM Molecular mechanics

- **Interazioni elettrostatiche** : l'espressione e' nota e semplicemente note le cariche avremo:

$$E_{\text{el}}(R^{AB}) = \frac{Q^A Q^B}{\epsilon R^{AB}},$$

dove compare la costante dielettrica che generalmente nei vari FF viene aggiustata in funzione della disposizione degli atomi coinvolti. **Molti metodi considerano le cariche dei parametri fissi in funzione dell'assegnazione di AtomType. Altri aggiustano queste cariche in funzione all'elettronegativita' dell'atomo stesso e di quelli a esso legati**

# MM Molecular mechanics

Altri approcci sono ad esempio MM2 ed MM3 in cui si considerano non singoli atomi ma si prendono in **considerazione coppie di atomi e quindi interazioni fra dipoli**. In questo caso si dovranno considerare anche gli angoli che si formano fra i dipoli:

$$E_{\text{el}}(R^{AB}) = \frac{\mu^A \mu^B}{\epsilon (R^{AB})^3} (\cos \chi - 3 \cos \alpha_A \cos \alpha_B),$$

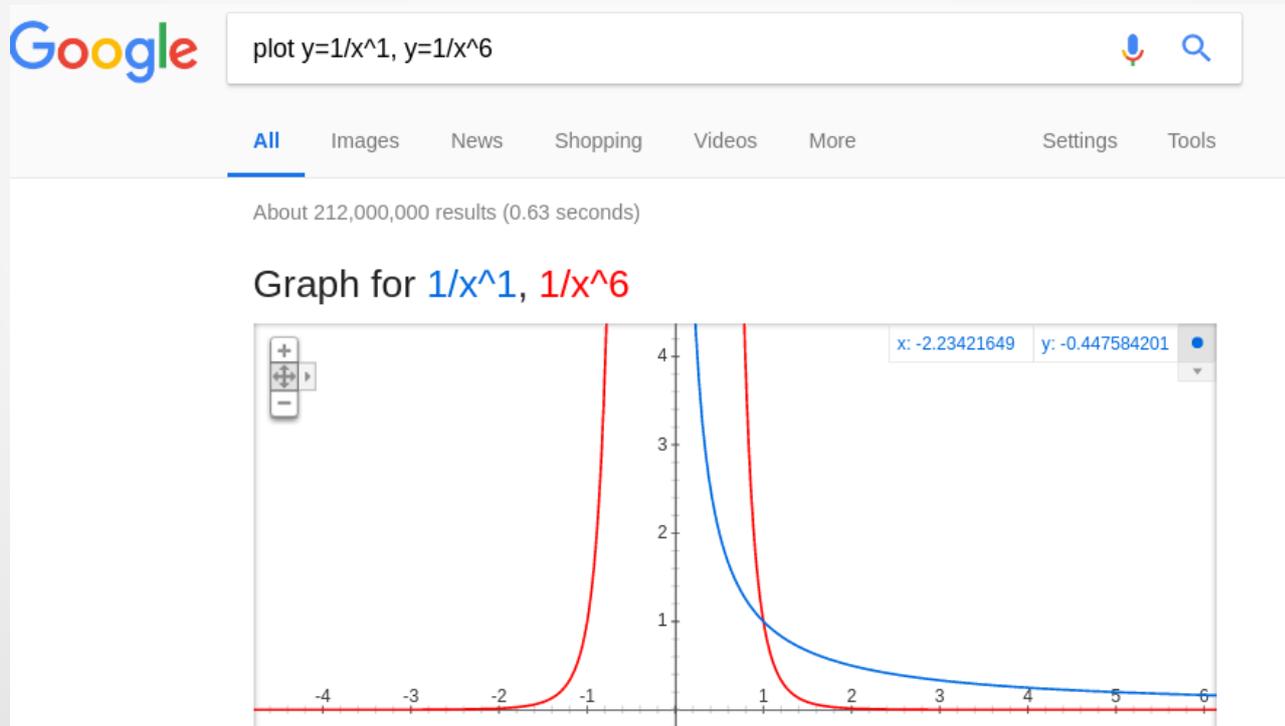
# MM Molecular mechanics

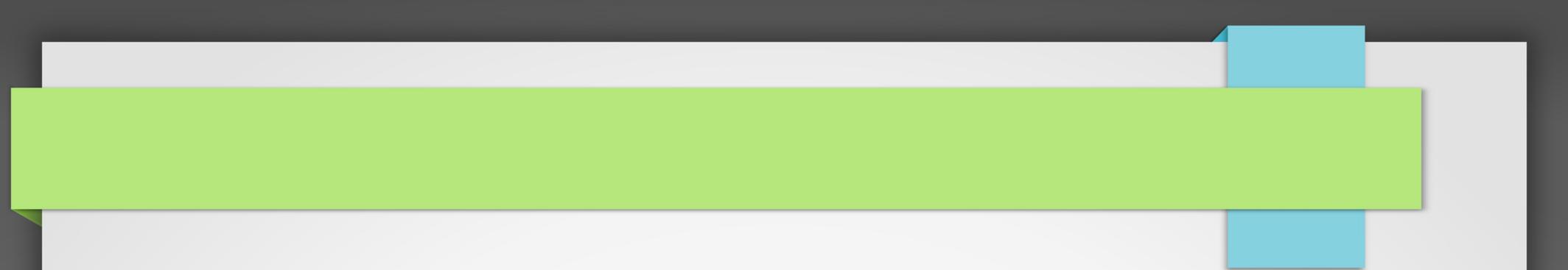
Notare che: **La meccanica quantistica ci dice che gli elettroni sono spalmati e la loro carica è condivisa tra atomi vicini. Non c'è un modo unico per assegnare gli elettroni agli atomi.** Tuttavia, "le cariche atomiche" sono un'approssimazione utile per studiare le interazioni fra gli atomi.

Spesso quindi si ricorre a calcoli QM per ottenere valori di carica che ci permettano di riprodurre il potenziale elettrostatico quantistico. **Metodi più accurati possono considerare anche effetti di multipolo superiore. Cariche non perfettamente centrate punti di dipolo , quadrupolo etc**

# MM Molecular mechanics

**Costi computazionali:** anche questa e' un interazione a lungo raggio, anzi mentre **Van Der Waals decade come  $R^{-6}$**  nel caso delle interazioni **elettrostatiche  $R^{-1}$**  quindi non si puo' fare molto con i cut-off





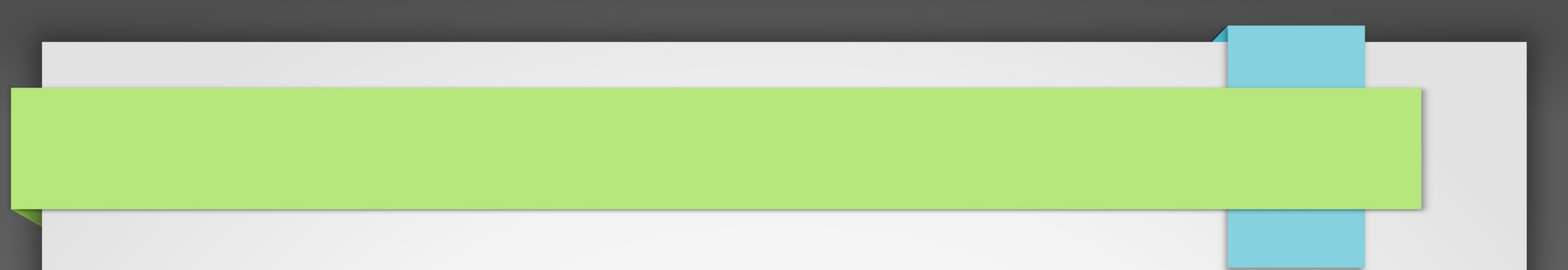
# PARAMETRIZZAZIONE

# MM Molecular mechanics

- Una volta definite le equazioni di base, Il numero di parametri richiesto e' molto grande in generale. **Ad esempio se consideriamo 30 atomi che formano legami avremo  $30^4/2 = 1215000$  parametri torsionali** (nei vari FF non tutti sono considerati)
- **AtomType** : i tipi atomici presenti nei vari FF sono in generali molti per tenere in considerazione la diversita' chimica
  - Ad esempio **l'elettronegativita' apparente** di un atomo di Carbonio cambia cambiando la percentuale di carattere s negli orbitali ibridi  $C(sp^3) < C(sp^2) < C(sp)$
  - **United Atoms**: per ridurre il numero di parametri si parametrizzano i gruppi funzionali  $C=O$ ,  $CH_3$ . (coarse graining)

# MM Molecular mechanics

- Generalmente i vari FF sono stati pensati e vengono utilizzati per classi di strutture abbastanza specifico
- I metodi MM sono in generale usati per lo studio di grandi molecole e proteine e sono un buon compromesso fra tempi di calcolo e precisione del risultato (spesso introducendo vincoli strutturali derivanti dall'esperimento)
- Non sono in generale affidabili nella stima puntuale dell'energia



# CENNI DI DINAMICA MOLECOLARE (NON QM)

# MM Molecular mechanics

- **La dinamica molecolare riguarda il moto molecolare. Il movimento è intrinseco a tutti i processi chimici.** Semplici vibrazioni, come lo stiramento del legame e la flessione dell'angolo, danno origine a spettri IR. Le reazioni chimiche, il legame ormone-recettore e **altri processi complessi sono associati a molti tipi di movimenti intra- e intermolecolari.**
- Possiamo usare direttamente l'**equazione di Newton** nello studiare la dinamica di atomi e molecole, per ogni atomi:

$$\mathbf{F}_i = m_i \mathbf{a}_i$$

# MM Molecular mechanics

- **La velocità e la direzione del moto atomico sono governate dalle forze che gli atomi del sistema esercitano l'uno sull'altro come descritto dall'equazione di Newton.**
- Agli atomi vengono assegnate **velocità iniziali conformi all'energia cinetica totale del sistema**, che a sua volta è dettata dalla **temperatura di simulazione** desiderata. Ciò viene effettuato lentamente "riscaldando" il sistema (inizialmente allo zero assoluto) e quindi consentendo all'energia di equilibrarsi tra gli atomi costituenti.
- Gli ingredienti di base della dinamica molecolare sono il **calcolo della forza su ciascun atomo** e, da tale informazione, la **posizione di ciascun atomo per un determinato periodo di tempo**

# MM Molecular mechanics

- La forza su un atomo può essere calcolata dal cambiamento di energia tra la sua posizione corrente e la sua posizione a una piccola distanza. Quindi la **derivata dell'energia rispetto al cambiamento nella posizione dell'atomo**:

$$\frac{-dE}{dr_i} = F_i$$

- Nel caso di nostro interesse le energie sono calcolate appunto usando i metodi MM visti in precedenza

# MM Molecular mechanics

- La conoscenza delle forze e delle masse atomiche può quindi essere utilizzata per determinare le posizioni di ciascun atomo lungo una serie di passi temporali estremamente piccoli (dell'ordine dei femtosecondi =  $10^{-15}$  secondi).

$$\frac{-dE}{dr_i} = m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2}$$

- La serie risultante di istantanee di cambiamenti strutturali nel tempo è chiamata **traiettoria**.

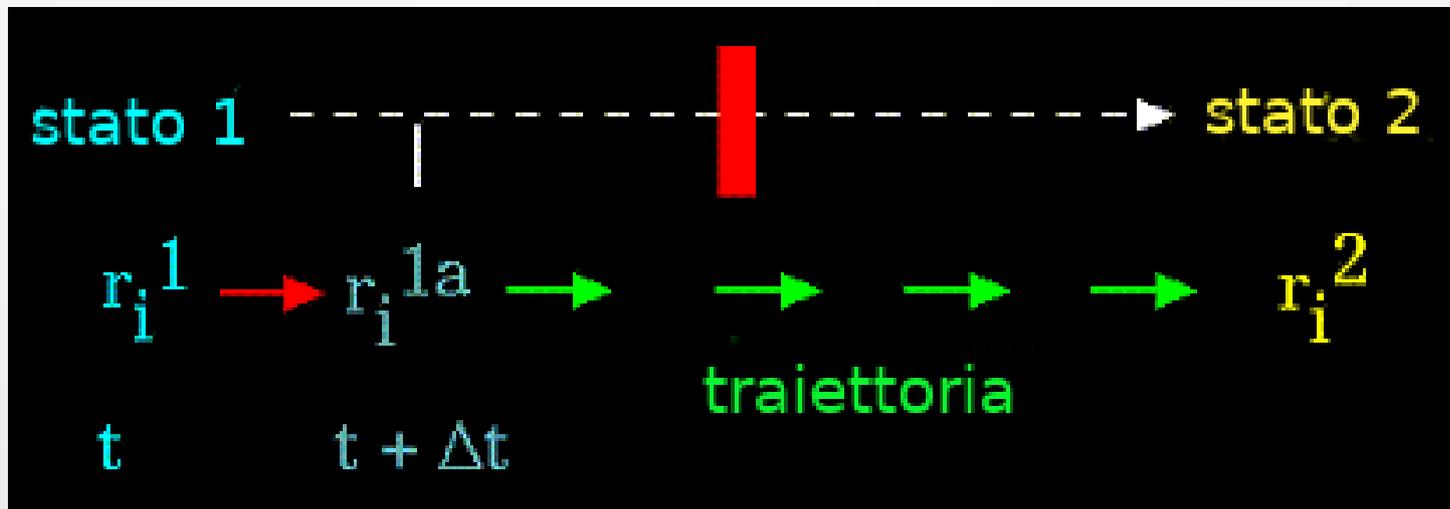
# MM Molecular mechanics

- Per corrette aggiungiamo che, **le traiettorie non sono direttamente ottenute dall'equazione di Newton** a causa della mancanza di una soluzione analitica. **Innanzitutto, le accelerazioni atomiche sono calcolate dalle forze e dalle masse** . Le velocità vengono successivamente calcolate dalla conoscenza delle accelerazioni, e le posizioni dalle velocità:

$$\frac{-dE}{dr_i} = m_i a_i \quad a_i = \frac{dv_i}{dt} \quad v_i = \frac{dr_i}{dt}$$

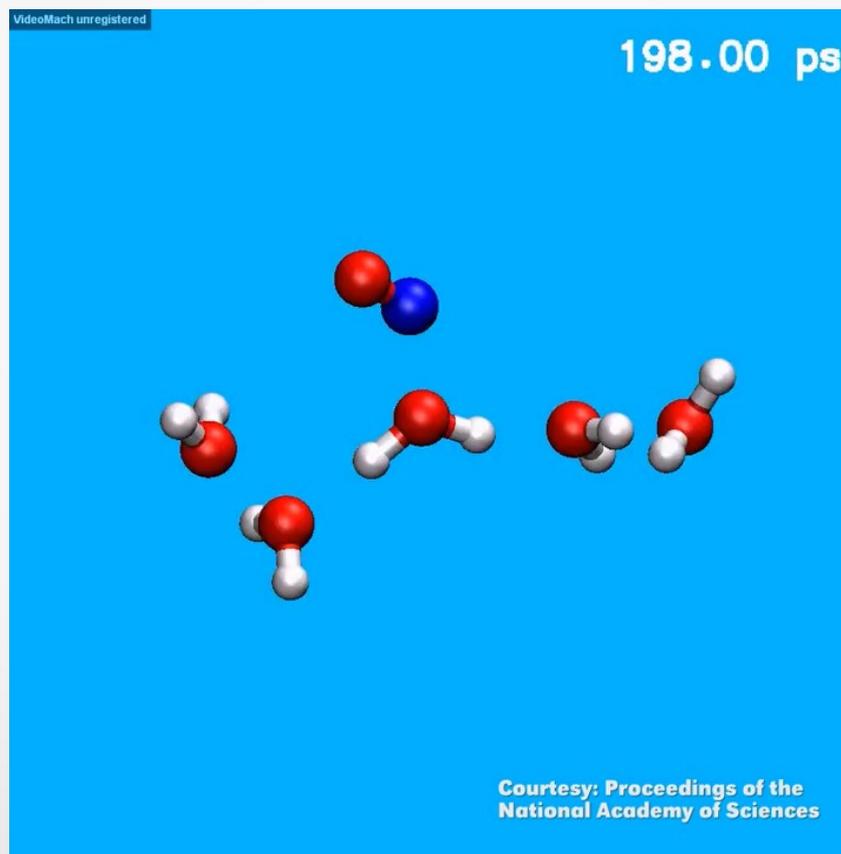
# MM Molecular mechanics

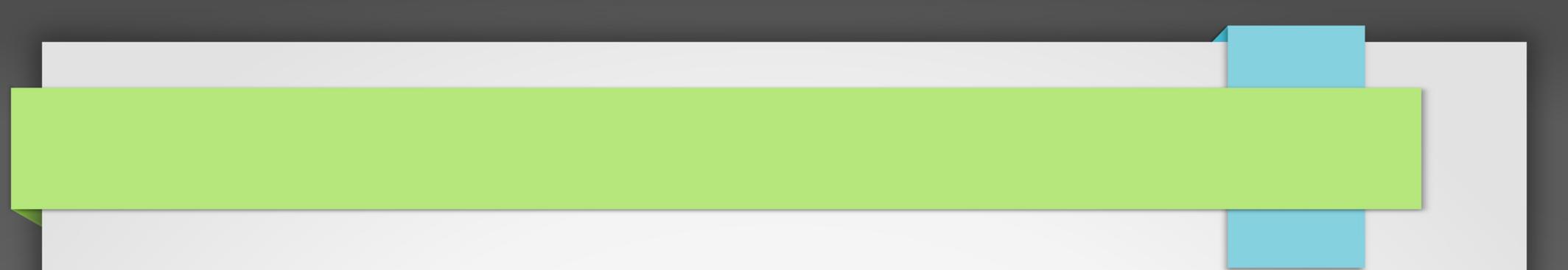
- Dunque una traiettoria tra due stati , stato 1 e stato 2, può essere vista come una serie di stati secondari separati da un piccolo passo temporale, " $\Delta t$ " (ad esempio 1 femtosecondo):



# MM Molecular mechanics

- **Simulazione di una reazione chimica che porta alla formazione di acido nitroso, una specie molecolare comunemente presente nell'atmosfera terrestre.**

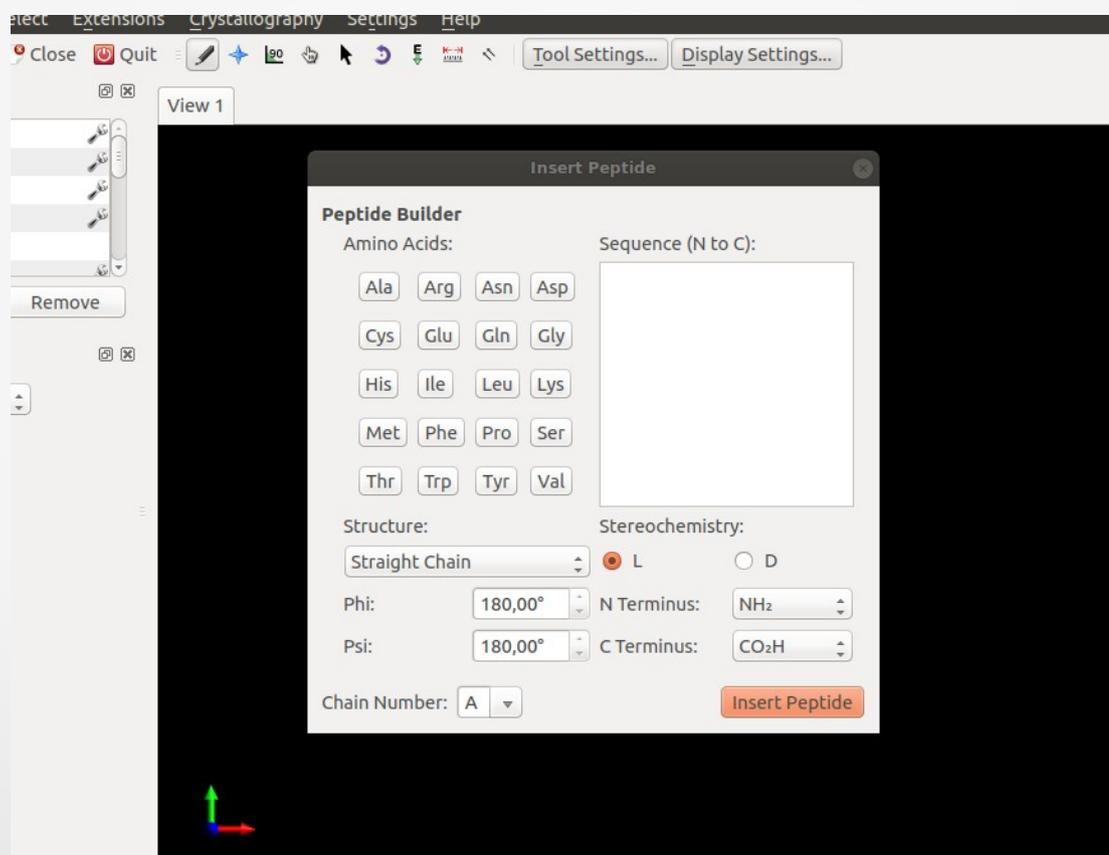




# ESERCITAZIONE

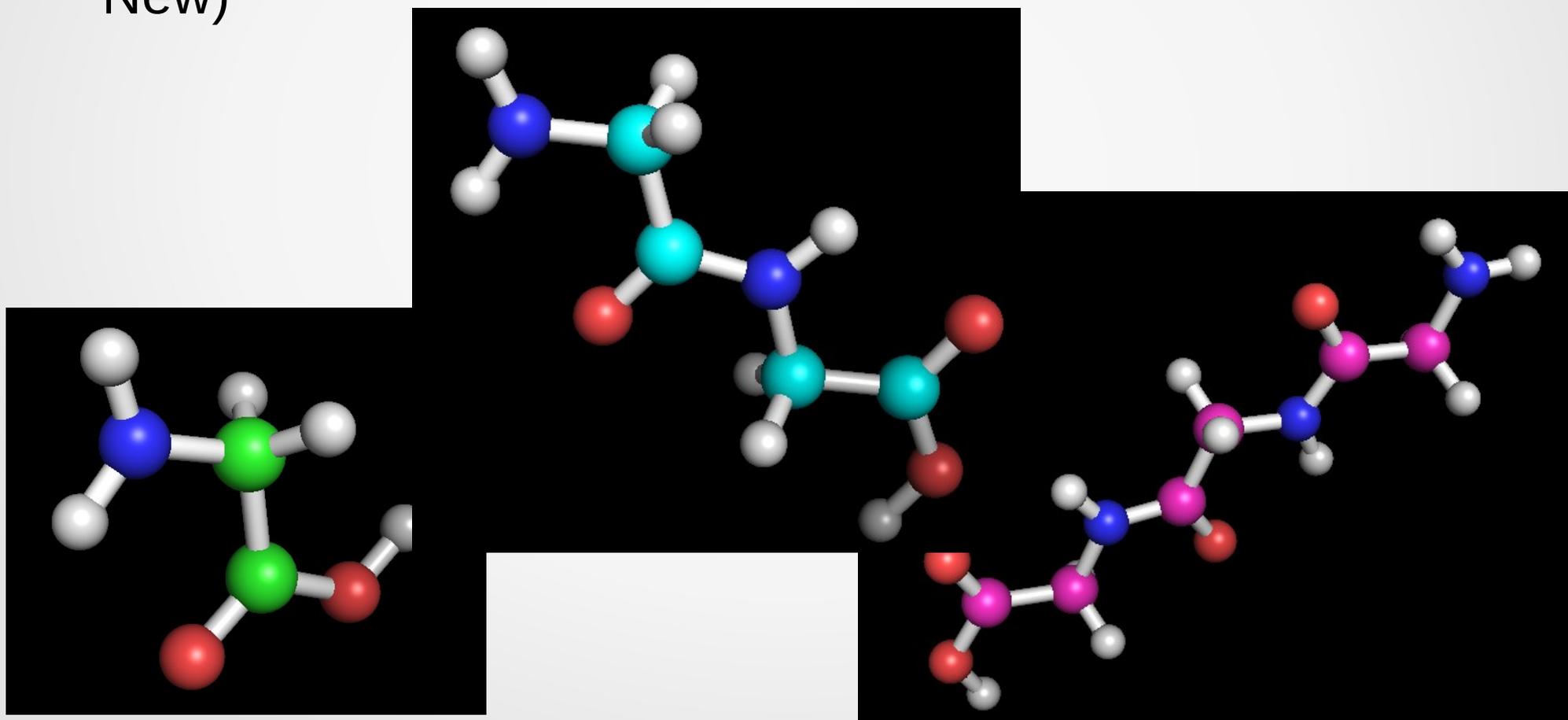
# MM Molecular mechanics

- Facciamo un test usando una catena di **Gly**: avogadro (Build → Insert → Peptide)



# MM Molecular mechanics

- Costruiamo tre catene da 1, 2 e 3 unita' e prepariamo cosi' tre PDB files. (Ogni volta salviamo il PDB e poi File → New)



# MM Molecular mechanics

```
Usage: obminimize [options] <filename>
```

```
options:      description:
```

```
-c crit      set convergence criteria (default=1e-6)
```

```
-cg          use conjugate gradients algorithm (default)
```

```
-sd          use steepest descent algorithm
```

```
-newton      use Newton2Num linesearch (default=Simple)
```

```
-ff ffid     select a forcefield:
```

```
-h           add hydrogen atoms
```

```
-n steps     specify the maximum number of steps (default=2500)
```

```
-cut        use cut-off (default=don't use cut-off)
```

```
-rvdw rvdw   specify the VDW cut-off distance (default=6.0)
```

```
-rele rele   specify the Electrostatic cut-off distance (default=10.0)
```

```
-pf freq     specify the frequency to update the non-bonded pairs (default=10)
```

```
GAFF        General Amber Force Field (GAFF).
```

```
Gchemical   Ghemical force field.
```

```
MMFF94      MMFF94 force field.
```

```
MMFF94s     MMFF94s force field.
```

```
UFF         Universal Force Field.
```

# MM Molecular mechanics

- AMBER : GAFF general amber force field parametrizzato per sistemi organici La forma funzionale e':

$$E_{\text{pair}} = \sum_{\text{bonds}} K_r (r - r_{\text{eq}})^2 + \sum_{\text{angles}} K_\theta (\theta - \theta_{\text{eq}})^2 + \sum_{\text{dihedrals}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)] + \sum_{i < j} \left[ \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right]$$

# MM Molecular mechanics

- Esempio di AtomType

Atom type	Description	Atom type	Description
c	sp2 C in C=O, C=S	o	sp2 O in C=O, COO-
c1	sp1 C	oh	sp3 O in hydroxyl group
c2	sp2 C, aliphatic	os	sp3 O in ether and ester
c3	sp3 C		
ca	sp2 C, aromatic		
n	sp2 N in amide	s2	sp2 S (p=S, C=S etc)
n1	sp1 N	sh	sp3 S in thiol group
n2	sp2 N with 2 subst. readl double bond	ss	sp3 S in -SR and SS
n3	sp3 N with 3 subst.	s4	hypervalent S, 3 subst.
n4	sp3 N with 4 subst.	s6	hypervalent S, 4 subst.
na	sp2 N with 3 subst	hc	H on aliphatic C
nh	amine N connected to the aromatic rings	ha	H on aromatic C
no	N in nitro group	hn	H on N
		ho	H on O
		hs	H on S
		hp	H on P
f	any F	p2	sp2 P (C=P etc)
cl	any Cl	p3	sp3 P, 3 subst.
br	any Br	p4	hypervalent P, 3 subst.
i	any I	p5	hypervalent P, 4 subst.

# MM Molecular mechanics

- Adesso utilizzando obminimize minimizziamo le tre strutture usando il FF GAFF

```
[redo@buchner 5]$ obminimize -ff GAFF 1.pdb > 1_out.xyz
```

## A T O M   T Y P E S

IDX	TYPE
-----	------

1	n3
2	c3
3	c
4	o
5	h1
6	h1
7	hn
8	hn
9	oh
10	ho

## C H A R G E S

IDX	CHARGE
-----	--------

1	-0.320946
2	0.091794
3	0.318526
4	-0.249579
5	0.053719
6	0.053719
7	0.118703
8	0.118703
9	-0.479732
10	0.295094

# MM Molecular mechanics

- Stessa cosa usando GAMESS-US e HF SCF con set di base 3-21G

Basic Setup **Advanced Setup**

Calculate: Equilibrium Geometry

With: RHF 3-21G

In: Gas

Multiplicity: Singlet

Charge: Neutral

! File created by the GAMESS Input Deck Generator Plugin for Avogadro

```
$BASIS GBASIS=N21 NGAUSS=3 $END
$CONTRL SCFTYP=RHF RUNTYP=OPTIMIZE $END
$STATPT OPTTOL=0.0001 NSTEP=20 $END

$DATA
Title
C1
N 7.0 0.00000 0.00000 0.00000
C 6.0 1.44675 0.00000 0.00000
C 6.0 1.96825 0.00000 1.43350
O 8.0 1.23855 0.00000 2.42187
H 1.0 1.79887 -0.89599 -0.52238
H 1.0 1.79973 0.89301 -0.52356
H 1.0 -0.47223 -0.00252 0.89974
H 1.0 0.50000 0.07660 0.87400
```

```
[redo@buchner 5]$ /usr/local/games/rungms gly2 > gly2.out &
[2] 10307
[redo@buchner 5]$ cp gly2.inp /scr/redo/gly2.F05
unset echo
/usr/local/games/ddikick.x /usr/local/games/games.00.x gly2 -ddi 1 1 buchner -scr /scr/redo
```

# MM Molecular mechanics

- Estraiamo la geometria a convergenza molden ( /usr/local/molden/molden gly1.out esportiamo XYZ)

The screenshot displays the Molden software interface. The main window is titled "MOLDEN" and shows a 3D ball-and-stick model of a molecule. Overlaid on this are several windows:

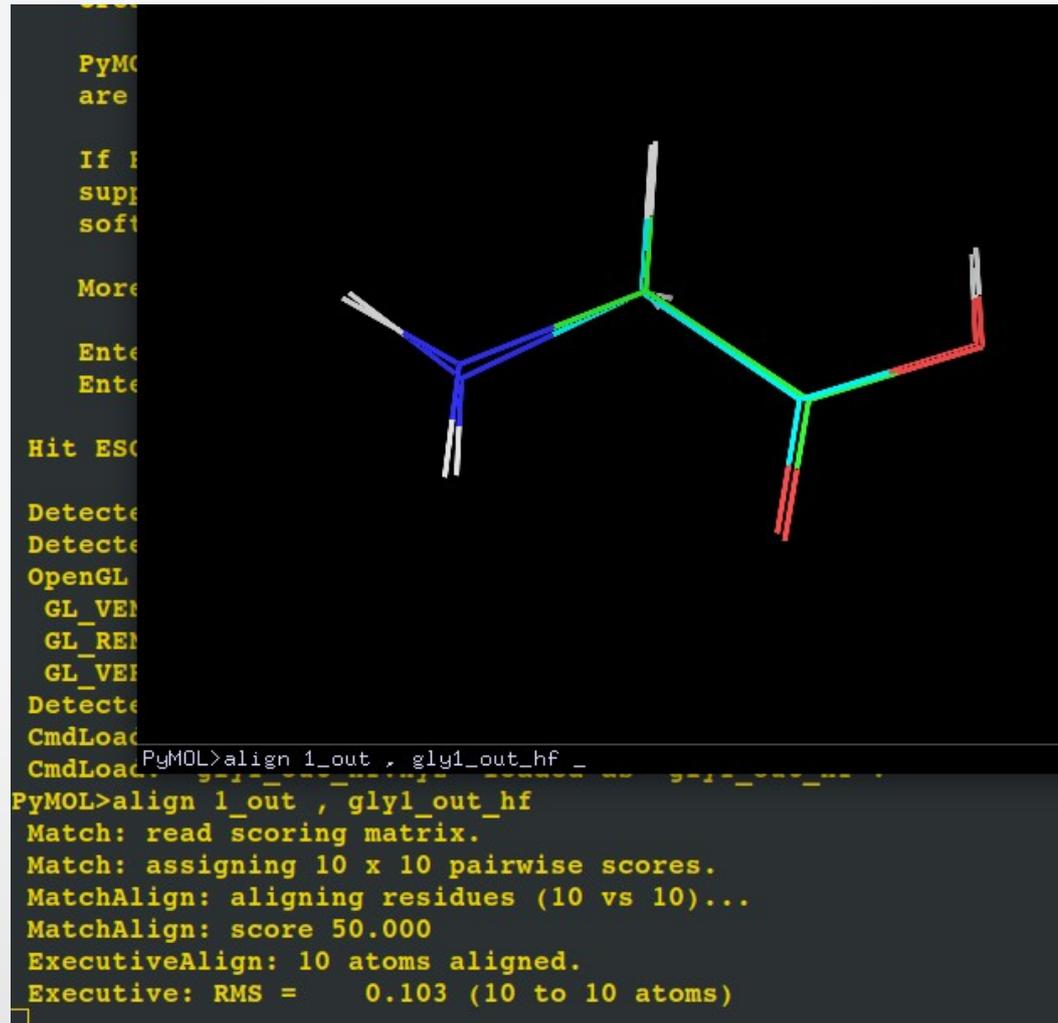
- Zmatrix Editor:** A table for editing the Z-matrix. The table has columns for Atom, Index, Bond Length, Bond Angle, Dihedral, and a status column. The data is as follows:

Atom	Index	Bond Length	Bond Angle	Dihedral	Status		
C	1	1.523845					
N	2	1.346250	1	115.099266			
C	3	1.446066	2	120.668839	1	178.945358	0
C	4	1.517370	3	107.533058	2	-178.465851	0
N	5	1.344418	4	115.249573	3	-179.350937	0
C	6	1.444473	5	120.405830	4	-179.752686	0
C	7	1.513954	6	107.983368	5	-179.455521	0

- Molden Control:** A control panel with various buttons for file operations (Read, Write, ZMAT Editor, PostScript), drawing modes (Solid, StickColor, Shade, Perspective, Label, BackDone), and convergence settings (Calculate, Distance, Angle, Dihedral, Convergence, SCF conv., Geom. conv.).
- Convergence Plots:** Two line graphs showing convergence metrics over 20 points. The top graph is labeled "Max. Force" and the bottom graph is labeled "Aver. Force". Both graphs show a sharp initial drop followed by smaller oscillations.
- Status Line:** A small window at the bottom right showing "Last point".
- Terminal:** A terminal window at the bottom left showing the error message "NULL' failed".

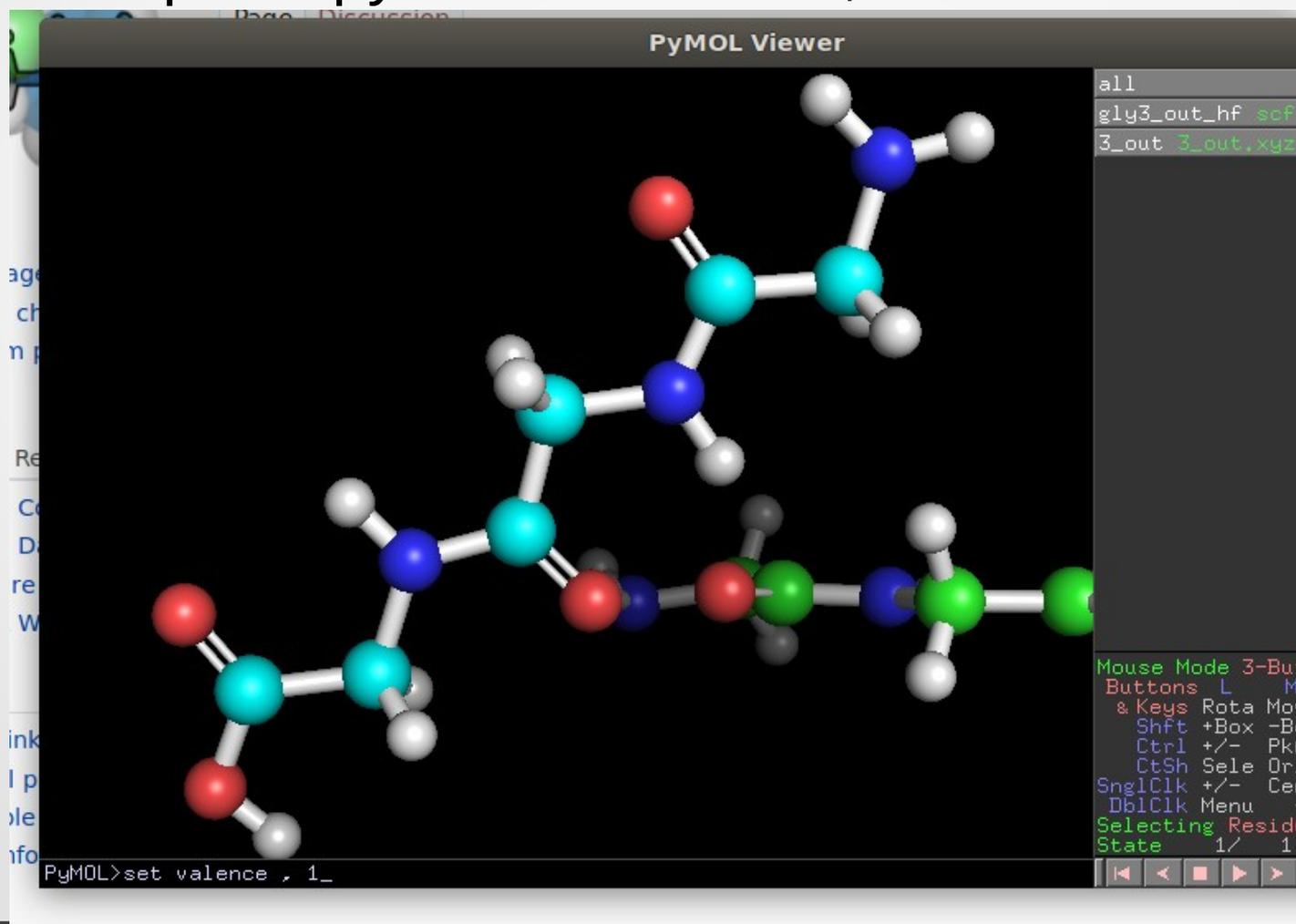
# MM Molecular mechanics

- Confrontiamo i risultati pymol 1\_out.xyz gly1\_out\_hf.xyz



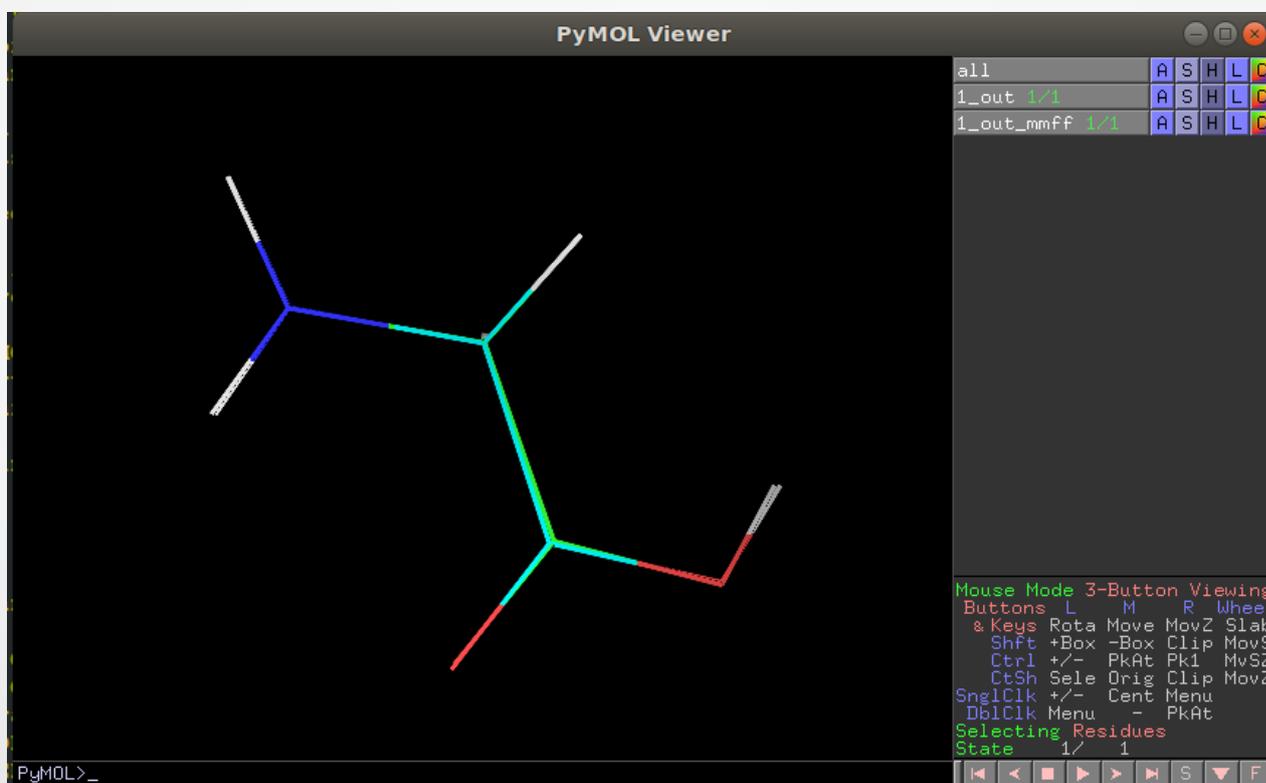
# MM Molecular mechanics

- Reminder per vedere doppi legami babel per convertire in mol2 e poi in pymol set valence, 1



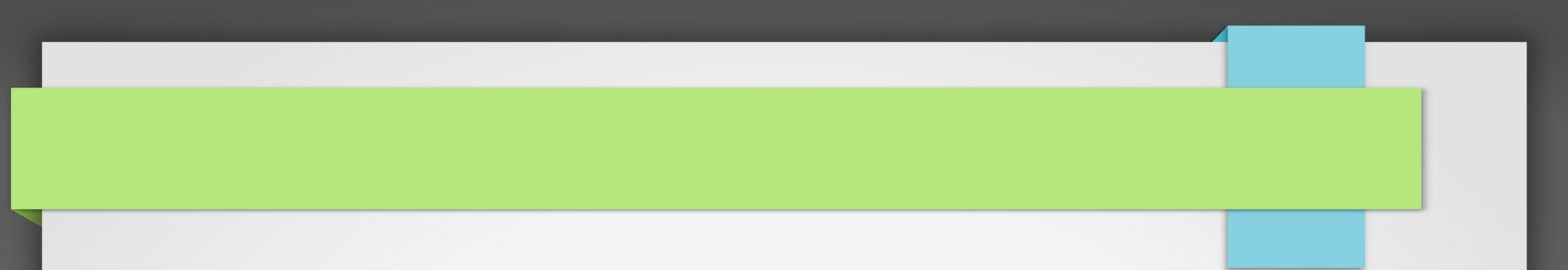
# MM Molecular mechanics

- Adesso provate almeno un altro FF per gly1,2,3 e riportate le differenze in termini di RMS





-----



# ESERCITAZIONE

# MM Molecular mechanics

- Adesso proviamo un piccolo peptide, l'insulina, o meglio un suo analogo <http://www.rcsb.org/>

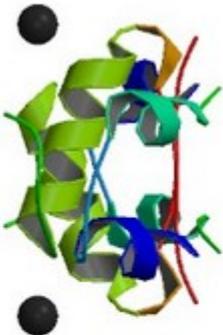
The screenshot shows the RCSB PDB website homepage. At the top, there is a navigation bar with links for Deposit, Search, Visualize, Analyze, Download, Learn, and More. A search bar is prominently displayed, containing the text "Search by PDB ID, author, macromolecule, sequence, or ligands" and a "Go" button. Below the search bar are links for "Advanced Search" and "Browse by Annotations". The main content area is divided into several sections: "Welcome" (with a sidebar menu for Deposit, Search, Visualize, Analyze, Download, and Learn), "A Structural View of Biology" (describing the 3D shapes of proteins and nucleic acids), "Award-Winning Videos on Antibiotic Resistance" (featuring a video challenge for high school students in 2018), and "September Molecule of the Month" (showing a blue protein structure and a red ball-and-stick model of a molecule, identified as Phytase). The footer includes "Latest Entries" (dated Tuesday Sep 18 2018), "Features & Highlights", "News", and "Publications".

# MM Molecular mechanics

- Ricerchiamo **insuline** cliccate sul nome

4CXL

Download File View File



3D View

Human insulin analogue (D-ProB8)-insulin

[Kosinova, L.](#), [Veverka, V.](#), [Novotna, P.](#), [Collinsova, M.](#), [Urbanova, M.](#), [Moody, N.R.](#), [Turkenburg, J.P.](#), [Jiracek, J.A.](#), [Brzozowski, A.M.](#), [Zakova, L.](#)

(2014) *Biochemistry* **53** 3392

**Released:** 5/28/2014  
**Method:** X-ray Diffraction  
**Resolution:** 1.5 Å  
**Residue Count:** 51

**Macromolecule:**  
INSULIN A CHAIN (protein)  
INSULIN B CHAIN (protein)  
**Unique Ligands:** CL, DPR  
**Search term match score:** 300.82

**Matched fields in 4CXL.cif:**

- **\_citation.title:** An Insight Into Structural and Biological Relevance of the T/R Transition of the B-Chain N-Terminus in Human **Insulin** .
- **\_entity.pdbx\_description:** INSULIN A CHAIN, INSULIN B CHAIN, CHLORIDE ION
- **\_struct.title:** Human **insulin** analogue (D-ProB8)-**insulin**

# MM Molecular mechanics

- Ricerchiamo **insuline** cliccate sul nome e scarichiamo il PDB



The screenshot shows the PDB entry page for 4CXL. The entry is titled "4CXL" and is described as "Human insulin analogue (D-ProB8)-insulin". The DOI is 10.2210/pdb4CXL/pdb. The classification is "HORMONE" and the organism is "Homo sapiens". There is one mutation. The entry was deposited on 2014-04-07 and released on 2014-05-28. The deposition author(s) are Kosinova, L., Veverka, V., Novotna, P., and Collinson, J. The "Download Files" dropdown menu is open, showing options for FASTA Sequence, PDB Format, PDB Format (gz), PDBx/mmCIF Format, PDBx/mmCIF Format (gz), and PDBML/XML Format (gz).

Sequence    Sequence Similarity    Structure Similarity    Experiment

## 4CXL

Human insulin analogue (D-ProB8)-insulin

DOI: [10.2210/pdb4CXL/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb4CXL/pdb)

Classification: [HORMONE](#)

Organism(s): [Homo sapiens](#)

Mutation(s): 1 [i](#)

Deposited: 2014-04-07 Released: 2014-05-28

Deposition Author(s): [Kosinova, L.](#), [Veverka, V.](#), [Novotna, P.](#), [Collinson, J.](#)

Display Files    Download Files

- FASTA Sequence
- PDB Format
- PDB Format (gz)
- PDBx/mmCIF Format
- PDBx/mmCIF Format (gz)
- PDBML/XML Format (gz)

# MM Molecular mechanics

- HETATM ed ATOM rimuoviamo tutte le molecole di acqua e non solo:

```
tus ATOM 233 O CYS B 7 -27.487 5.953 12.588
ATOM 234 CB CYS B 7 -26.878 7.936 10.187
ATOM 235 SG CYS B 7 -26.544 8.265 8.367
HETATM 236 N DPR B 8 -25.569 7.080 12.916
HETATM 237 CA DPR B 8 -25.725 7.157 14.406
HETATM 238 CB DPR B 8 -24.466 7.728 14.888
HETATM 239 CG DPR B 8 -23.957 8.582 13.715
HETATM 240 CD DPR B 8 -24.334 7.741 12.534
HETATM 241 C DPR B 8 -26.017 5.820 15.001
HETATM 242 O DPR B 8 -25.287 4.825 14.786
ATOM 243 N SER B 9 -27.062 5.681 15.842
ATOM 244 CA SER B 9 -27.368 4.435 16.512
ATOM 245 C SER B 9 -27.618 3.281 15.539
ATOM 246 O SER B 9 -27.413 2.145 15.949
```

```
5]$ grep -v "HOH" 4cx1.pdb | grep -v "CL" | grep -v "^CONNECT" > 4cx1_out.pdb
5]$ pymol 4cx1.pdb 4cx1_out.pdb
```

# MM Molecular mechanics

- Minimizziamo con obminimize aggiungendo gli idrogeni massimo 100 steps e FF GAFF

```
obminimize -n 100 -h -ff GAFF 4cx1_out.pdb > 4cx1_out_min.xyz
```

- Convertiamo in pdb usando babel e visualizziamo



-----