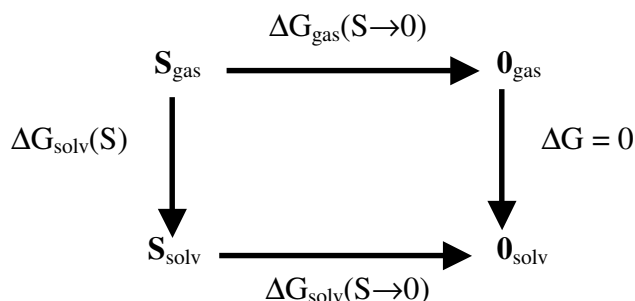


Procedimento para cálculo de energia livre de solvatação utilizando Free Energy Perturbation (FEP) com o DICE

Kaline Coutinho (kaline@if.usp.br)
Instituto de Física da USP, Brasil

I. Introdução

O cálculo da energia livre de solvatação será realizado através do processo hipotético de aniquilação do soluto [1], onde utiliza-se o seguinte ciclo termodinâmico:



Para um soluto **S** rígido (sem graus de liberdade interno), a energia livre de aniquilação da molécula isolada é zero, $\Delta G_{\text{gas}}(\text{S} \rightarrow 0) = 0$. Portanto a energia livre de solvatação tem valor igual e sinal oposto a energia livre de aniquilação do soluto em solução, $\Delta G_{\text{solv}}(\text{S}) = -\Delta G_{\text{solv}}(\text{S} \rightarrow 0)$. O cálculo de $\Delta G_{\text{solv}}(\text{S} \rightarrow 0)$ é muito mais preciso que o cálculo do $\Delta G_{\text{solv}}(\text{S})$, por isso a utilização desse ciclo termodinâmico é eficaz e eficiente. Para solutos polares, um procedimento bastante utilizado é o de sumir, ou zerar, primeiramente o conjunto de cargas atômicas, q , do soluto que descreve o potencial Coulombiano de interação e em seguida zerar os parâmetros ϵ e σ do potencial Lennard-Jones[2].

II. Procedimento de Cálculo de ΔG com DICE

Aqui esse procedimento de aniquilação do soluto será dividido em três etapas: (a) inicialmente as cargas atômicas serão reduzidas gradativamente até zerar, utilizando 9 fatores de escala $\lambda = 1.00, 0.95, 0.90, 0.80, 0.70, 0.60, 0.40, 0.20$ e 0.00 ; (b) em seguida os parâmetros ϵ serão reduzidos gradativamente até 1%, usando 5 fatores de escala $\lambda = 1.00, 0.75, 0.50, 0.25$ e 0.01 e (c) por fim os parâmetros σ serão reduzidos gradativamente até zerar, usando 6 fatores de escala $\lambda = 1.0, 0.80, 0.60, 0.40, 0.20$ e 0.00 . Nas duas primeiras etapas será utilizada a técnica de dupla amostragem, *double-wide sampling*, onde uma simulação será realizada com o parâmetro multiplicado pelo fator de escala λ_i e serão realizadas duas perturbações uma para o fator λ_{i-1} e λ_{i+1} , ou seja, será realizada uma simulação com as cargas atômicas multiplicadas pela fator 0.95 e durante essa simulação serão calculadas duas variações de energia livre, uma para o fator 1.00 e outra para o fator 0.90. Sendo assim, para realizar a primeira etapa serão realizadas apenas 4 simulações com os fatores $\lambda = 0.95, 0.80, 0.60$ e 0.20 e serão perturbados para 1.00 e 0.90, 0.90 e 0.70, 0.70 e 0.40 e por fim 0.40 e 0.00. Na segunda etapa serão realizadas apenas 2 simulações $\lambda = 0.75$ e 0.25 e serão perturbados para 1.00 e 0.50, e 0.5 e 0.01. Já na terceira etapa devido às

características do potencial repulsivo, não é adequado usa o técnica de dupla amostragem e serão realizadas 5 simulações, uma para cada fator de escala mostrado acima. Desta forma, serão necessários gerar 11 ($=4+2+5$) arquivos de entrada para simulações com o DICE. Para cada arquivo é necessário informar a geometria e os parâmetros do potencial (q , ϵ e σ) para o sistema simulado e as duas perturbações. Esses arquivos serão gerados utilizando o programa PERTURBATION e para isso é necessário seguir o seguinte procedimento:

1) Iniciar o procedimento com um arquivo `aaw.txt` para executar uma simulação padrão (solute+solvente) acrescentando uma coluna de 1.0 no final das linhas dos átomos do soluto.

Exemplo: arquivo `aaw.txt`

```
*
2
8 acetic acid (JPC,95,3315 (1991))
1 6 3.40174 .02095 -.08169 0.08 0.160 3.91 1.00
2 1 3.78188 -.87860 -.59488 0.00 0.000 0.00 1.00
2 1 3.73939 .93431 -.61134 0.00 0.000 0.00 1.00
2 1 3.81140 .07566 .94689 0.00 0.000 0.00 1.00
3 6 1.88481 -.00898 -.02801 0.55 0.105 3.75 1.00
4 8 1.22537 -.94421 -.51215 -0.50 0.210 2.96 1.00
5 8 1.35443 1.04525 .57668 -0.58 0.170 3.00 1.00
6 1 0.32887 .97442 .58513 0.45 0.000 0.00 1.00
3 SPC SPC/E (JPC,91,6269 (1987))
1 8 0.0000 0.0000 0.0000 -0.8476 0.1550 3.1650
2 1 0.5774 0.8165 0.0000 0.4238 0.0000 0.0000
2 1 0.5774 -0.8165 0.0000 0.4238 0.0000 0.0000
$end
```

2) A partir desse primeiro arquivo (`aaw.txt`) gerar 3 novos arquivos:

(a) com a coluna de cargas zerada (arquivo: `aaw-q0.txt`).

Exemplo: arquivo `aaw-q0.txt`

```
*
2
8 acetic acid (JPC,95,3315 (1991))
1 6 3.40174 .02095 -.08169 0.00 0.160 3.91 1.00
2 1 3.78188 -.87860 -.59488 0.00 0.000 0.00 1.00
2 1 3.73939 .93431 -.61134 0.00 0.000 0.00 1.00
2 1 3.81140 .07566 .94689 0.00 0.000 0.00 1.00
3 6 1.88481 -.00898 -.02801 0.00 0.105 3.75 1.00
4 8 1.22537 -.94421 -.51215 0.00 0.210 2.96 1.00
5 8 1.35443 1.04525 .57668 0.00 0.170 3.00 1.00
6 1 0.32887 .97442 .58513 0.00 0.000 0.00 1.00
3 SPC/E (JPC,91,6269 (1987))
1 8 0.0000 0.0000 0.0000 -0.8476 0.1550 3.1650
2 1 0.5774 0.8165 0.0000 0.4238 0.0000 0.0000
2 1 0.5774 -0.8165 0.0000 0.4238 0.0000 0.0000
$end
```

(b) com a coluna de números atômicos modificada para 104, com a coluna das cargas zerada e com a coluna dos epsilons dividida por 100 (arquivo: `aaw-qe0.txt`).

Exemplo: arquivo `aaw-qe0.txt`

```
*
2
8 acetic acid (JPC,95,3315 (1991))
1 104 3.40174 .02095 -.08169 0.00 0.00160 3.91 1.00
2 104 3.78188 -.87860 -.59488 0.00 0.00000 0.00 1.00
2 104 3.73939 .93431 -.61134 0.00 0.00000 0.00 1.00
2 104 3.81140 .07566 .94689 0.00 0.00000 0.00 1.00
3 104 1.88481 -.00898 -.02801 0.00 0.00105 3.75 1.00
4 104 1.22537 -.94421 -.51215 0.00 0.00210 2.96 1.00
5 104 1.35443 1.04525 .57668 0.00 0.00170 3.00 1.00
6 104 0.32887 .97442 .58513 0.00 0.00000 0.00 1.00
```

```

3      SPC/E (JPC,91,6269 (1987))
1  8  0.0000  0.0000  0.0000  -0.8476  0.1550  3.1650
2  1  0.5774  0.8165  0.0000  0.4238  0.0000  0.0000
2  1  0.5774 -0.8165  0.0000  0.4238  0.0000  0.0000
$end

```

(c) com a coluna de números atômicos modificada para 104 e com as colunas das cargas, epsilons e sigmas zeradas (arquivo: aaw-qes0.txt).

Exemplo: arquivo aaw-qes0.txt

```

*
2
8acetic acid (JPC,95,3315 (1991))
1  104  3.40174  .02095  -.08169  0.00  0.00  0.00  1.00
2  104  3.78188  -.87860  -.59488  0.00  0.00  0.00  1.00
2  104  3.73939  .93431  -.61134  0.00  0.00  0.00  1.00
2  104  3.81140  .07566  .94689  0.00  0.00  0.00  1.00
3  104  1.88481  -.00898  -.02801  0.00  0.00  0.00  1.00
4  104  1.22537  -.94421  -.51215  0.00  0.00  0.00  1.00
5  104  1.35443  1.04525  .57668  0.00  0.00  0.00  1.00
6  104  0.32887  .97442  .58513  0.00  0.00  0.00  1.00
3      SPC/E (JPC,91,6269 (1987))
1  8  0.0000  0.0000  0.0000  -0.8476  0.1550  3.1650
2  1  0.5774  0.8165  0.0000  0.4238  0.0000  0.0000
2  1  0.5774 -0.8165  0.0000  0.4238  0.0000  0.0000
$end

```

2) Gerar agora 3 arquivos de entrada para o programa PERTURBATION:

(a) Arquivo para gerar as perturbações de cargas (arquivo: perturb-q.in).

Exemplo: arquivo perturb-q.in

```

initname = aaw.txt
finalname = aaw-q0.txt
outname = aaw-q
coord = no
charge = yes
epsilon = no
sigma = no
mass = no
no_factor = 9
1.00 0.95 0.90 0.80 0.70 0.60 0.40 0.20 0.00
$end

```

(b) Arquivo para gerar as perturbações de cargas (arquivo: perturb-e.in)

Exemplo: arquivo perturb-e.in

```

initname = aaw-q0.txt
finalname = aaw-qes0.txt
outname = aaw-e
coord = no
charge = no
epsilon = yes
sigma = no
mass = no
no_factor = 5
1.0 0.75 0.50 0.25 0.01
$end

```

(c) Arquivo para gerar as perturbações de cargas (arquivo: perturb-s.in)

Exemplo: arquivo perturb-s.in

```

initname = aaw-qe0.txt
finalname = aaw-qes0.txt
outname = aaw-s
coord = no
charge = no
epsilon = no
sigma = yes
mass = no

```

```
no_factor = 11
1.0 1.0 0.80 0.80 0.60 0.60 0.40 0.40 0.20 0.20 0.00
$end
```

3) Executar 3 vezes o PERTURBATION utilizando os seguintes comandos:

```
perturbation < perturb-q.in
```

Isso vai gerar 4 arquivos de entrada para o DICE: aa-q2.txt, aa-q4.txt, aa-q6.txt e aa-q8.txt

```
perturbation < perturb-e.in
```

Isso vai gerar 2 arquivos de entrada para o DICE: aa-e2.txt e aa-qe.txt.

```
perturbation < perturb-s.in
```

Isso vai gerar 5 arquivos de entrada para o DICE: aa-s02.txt, aa-s04.txt, aa-s06.txt, aa-s08.txt e aa-s10.txt

4) Executar os 11 conjuntos de simulações com o DICE utilizando os 11 arquivos de entrada (*.txt) gerados pelo PERTURBATION. Para isso, usar os seguintes comandos para o primeiro conjunto de simulações:

```
dice < aaw-q2.ter > aaw-q2.ter.out
```

Isso vai termalizar o sistema a partir de uma configuração inicial aleatória.

```
dice < aaw-q2.in > aaw-q2.in1.out
```

```
dice < aaw-q2.in > aaw-q2.in2.out
```

```
dice < aaw-q2.in > aaw-q2.in3.out
```

Isso vai calcular 3 vez as variações de energia livre $\Delta G_{\text{solv}}(S_{0.95q} \rightarrow S_{1.0q})$ e $\Delta G_{\text{solv}}(S_{0.95q} \rightarrow S_{0.9q})$. Daí, os valores finais de $\Delta G_{\text{solv}}(S_{0.95q} \rightarrow S_{1.0q})$ e $\Delta G_{\text{solv}}(S_{0.95q} \rightarrow S_{0.9q})$ devem ser calculados como uma média desses três valores. Atenção, esses valores devem apresentar pequenas diferenças entre si, caso os valores já estejam devidamente convergidos. Também é possível calcular o erro desses valores (erro= desvio padrão/raiz de 2).

Exemplo: arquivo aaw-q2.ter

```
title = Simulation of acid acetic in water Q2 (termalization)
ljname = aaw-q2.txt
outname = aawq2
init = yes
nmol = 1 100
dens = 1.00
temp = 298.15
press = 1
accum = no
vstep = 25000
nstep = 3
iprint = 1
isave = 2000
irdf = 0
seed = 645
perturbation = yes
mstop = 1
$end
```

Exemplo: arquivo aaw-q2.in

```
title = Simulation of acid acetic in water Q2 (equilibrium)
ljname = aaw-q2.txt
outname = aawq2
init = no
accum = no
vstep = 150000
nstep = 3
iprint = 1
isave = 5000
```

```

irdf = 0
seed = 9876
perturbation = yes
mstop = 1
$end

```

Para executar os demais conjuntos de simulações é necessário copiar o arquivo de saída `aaq2.dat` para servir de configuração inicial para os demais conjuntos de simulações com os seguintes nomes: `aaq4.dat`, `aaq6.dat`, `aaq8.dat`, `aae2.dat`, `aae4.dat`, `aas02.dat`, `aas04.dat`, `aas06.dat`, `aas08.dat` e `aas10.dat`. Em seguida, executar o DICE de forma análoga ao conjunto anterior:

```

dice < aaw-q4.ter > aaw-q4.ter.out

```

Isso vai termalizar o sistema a partir da última configuração do primeiro conjunto de simulações.

```

dice < aaw-q4.in > aaw-q4.in1.out
dice < aaw-q4.in > aaw-q4.in2.out
dice < aaw-q4.in > aaw-q4.in3.out

```

Daí, os valores médios e erros de $\Delta G_{\text{solv}}(S_{0.8q} \rightarrow S_{0.9q})$ e $\Delta G_{\text{solv}}(S_{0.8q} \rightarrow S_{0.7q})$ devem ser calculados.

Tendo os valores médios $\Delta G_{\text{solv}}(S_{\lambda_{iq}} \rightarrow S_{\lambda_{jq}})$, calcular a variação de energia livre de solvatação devido ao termo Coulombiano:

$$\Delta G_{\text{solv}}(S \rightarrow S_{q=0}) = -\Delta G_{\text{solv}}(S_{0.95q} \rightarrow S_{1.0q}) + \Delta G_{\text{solv}}(S_{0.95q} \rightarrow S_{0.8q}) - \Delta G_{\text{solv}}(S_{0.8q} \rightarrow S_{0.9q}) + \Delta G_{\text{solv}}(S_{0.8q} \rightarrow S_{0.7q}) - \Delta G_{\text{solv}}(S_{0.6q} \rightarrow S_{0.7q}) + \Delta G_{\text{solv}}(S_{0.6q} \rightarrow S_{0.4q}) - \Delta G_{\text{solv}}(S_{0.2q} \rightarrow S_{0.4q}) + \Delta G_{\text{solv}}(S_{0.2q} \rightarrow S_{0.0q})$$

e devido ao termo de van der Waals:

$$\Delta G_{\text{solv}}(S_{q=0} \rightarrow 0) = -\Delta G_{\text{solv}}(S_{0.75\epsilon} \rightarrow S_{1.0\epsilon}) + \Delta G_{\text{solv}}(S_{0.75\epsilon} \rightarrow S_{0.5\epsilon}) - \Delta G_{\text{solv}}(S_{0.25\epsilon} \rightarrow S_{0.5\epsilon}) + \Delta G_{\text{solv}}(S_{0.25\epsilon} \rightarrow S_{0.01\epsilon}) + \Delta G_{\text{solv}}(S_{1.0\sigma} \rightarrow S_{0.8\sigma}) + \Delta G_{\text{solv}}(S_{0.8\sigma} \rightarrow S_{0.6\sigma}) + \Delta G_{\text{solv}}(S_{0.6\sigma} \rightarrow S_{0.4\sigma}) + \Delta G_{\text{solv}}(S_{0.4\sigma} \rightarrow S_{0.2\sigma}) + \Delta G_{\text{solv}}(S_{0.2\sigma} \rightarrow S_{0.0\sigma}).$$

Por fim, $\Delta G_{\text{solv}}(S \rightarrow 0) = \Delta G_{\text{solv}}(S \rightarrow S_{q=0}) + \Delta G_{\text{solv}}(S_{q=0} \rightarrow 0)$ e $\Delta G_{\text{solv}}(S) = -\Delta G_{\text{solv}}(S)$.

O cálculo do erro dessa grandeza é a soma de todos os erros de todos os termos. Em geral, esse erro está entre 0.5 e 1.5 kcal/mol.

III. Análise dos Resultados

Pode-se realizar uma análise a evolução das médias das propriedades termodinâmicas ao longo da simulação, incluindo as variações de energia livre, no arquivo `*.avr`. Com isso pode-se verificar a convergência dessas propriedades.

É importante notar que alguns valores experimentais são tabulados para um gás ideal a uma concentração de 1 mol/L, solvatado numa solução líquida também com concentração de 1 mol/L. A energia livre que usa a fase gasosa na condição padrão de 1 atm será marcada com zero e a condição padrão de 1 mol/L será marcada com um asterisco. A relação entre esses dois estados é

$$G_g^* = G_g^\circ + \Delta G^{\circ \rightarrow *} \quad \text{e} \quad \Delta G_s^* = \Delta G_s^\circ - \Delta G^{\circ \rightarrow *}$$

onde a 298 K $\Delta G^{\circ \rightarrow *}$ é igual a $-1.9 \text{ kcal/mol} = -RT \ln(P_f/P_i) = -0.5913 \ln(24.46)$. Esse termo considera a mudança no estado de referência do gás ideal de uma condição de 1 atm para uma condição de 1 mol/L (= 24.46 atm). E portanto, ele deve ser usado no cálculo da energia livre de solvatação de monômeros ou complexos a concentração de 1 mol/L [3]. Sendo assim, o valor final calculado para energia livre de solvatação será o valor calculado nas simulações $\Delta G_{\text{solv}}(S)$ adicionado do termo devido a mudança de condições termodinâmicas do gás:

$$\Delta G_{\text{solv}}^*(S) = \Delta G_{\text{solv}}(S) + 1.9 \text{ kcal/mol.}$$

O valor experimental para solvatação aquosa, ou hidratação, do ácido acético é 6.7 kcal/mol [4].

Referências:

- [1] Jorgensen, Buckner, Boudon, et al., J Chem Phys 89. 3742 (1988).
- [2] Pasalic, Aquino, Tunega, et al., J Comp Chem in press (2010); Lima, Coutinho, Canuto, Rocha, J Phys Chem A 110, 7253 (2006); Georg, Coutinho, Canuto, Chem Phys Lett 413, 16 (2005); Jaramillo, Coutinho, Canuto, J Phys Chem A, 113, 12485 (2009); Hernandez, Longo, Coutinho, Canuto, Phys Chem Chem Phys 6, 2088 (2004); Guedes, Coutinho, Cabral, et al., J Phys Chem A 107, 9197 (2003); Guedes, Coutinho, Cabral, Canuto, J Phys Chem B 107, 4304 (2003).
- [3] Cieplak, Kollman, J Am Chem Soc 110, 3734 (1988). Kelly, Cramer, Truhlar, J Phys Chem B 110, 16066 (2006).
- [4] Hine, Mookerjee, J Org Chem 40, 292 (1975).