



Universidade Federal da Paraíba
Departamento de Química
Laboratório de Química Quântica Computacional



**Métodos Semi-empíricos para o Tratamento de
Sistemas Macromoleculares: de Compostos de
Coordenação à Proteínas.**

Novos algoritmos e novos hardwares

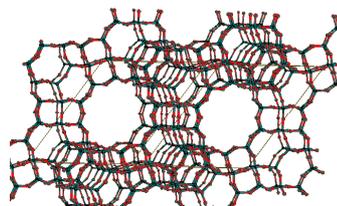
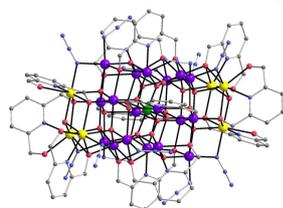
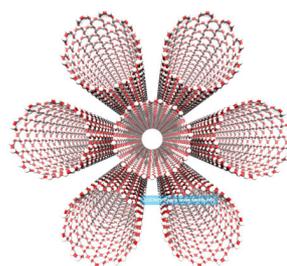
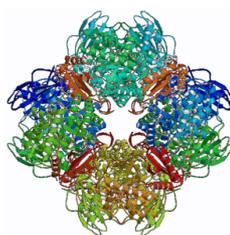
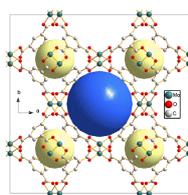
Prof. Gerd Bruno da Rocha

gbr@quimica.ufpb.br



1

Sistemas supramoleculares e macromoleculares.



....

**Moléculas que desempenham importantes funções e/ou
aplicações.**

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Desafio atual

- ◆ Tratamento quântico completo de sistema com muitos átomos.
 - Polímeros
 - Biomoléculas (açúcares, DNA, proteínas, lipídeos, membranas, etc.)
 - Superfícies metálicas
 - Materiais (vidros, sólidos amorfos, metais, cristais, minerais, etc.)

CHEMISTRY

Quantum Chemistry of Complex Systems

David C. Clary

Progress in developing quantum chemical calculations that describe complex atomic systems has applications in molecular biology, materials science, and chemistry.

www.sciencemag.org SCIENCE VOL 314 13 OCTOBER 2006

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010 **3**

Dificuldades

Óbvias

- Número elevado de átomos
- Tempo computacional (metodologias menos rigorosas)
- Necessidade de plataformas computacionais de alta performance
- Precisa de conhecimento especializado
- Entre outros ...

Não tão óbvias

- Visualização de detalhes, input e outputs
- Escassez de programas com funcionalidade adequada (a grande maioria não está preparada para lidar com sistemas tão complexos).
- Escassez de resultados de cálculos (imprevisibilidade)
- Entre outros

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Estratégias empregadas.

- Novas metodologias teóricas
- Uso de métodos híbridos (QM/QM, QM/MM), coarse-grained, ...
- Novas parametrizações (específicas)
- Algoritmos numéricos mais eficientes
- Novas estratégias computacionais (computação em GPUs, GRID, etc..)
- Paralelização (montagem de Clusters)

Nosso grupo de pesquisa vem adotando algumas dessas estratégias.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Problemática dos métodos de química computacional

Métodos de química quântica procuram resolver:

Equação de Schrödinger

$$H\Psi = E\Psi$$

Exatidão do resultado

• Primeiros princípios

• Semi-empíricos

• Mecânica molecular

Tentam se aproximar da solução da equação de Schrödinger

Método quântico que usa aproximações empíricas

Método puramente empírico, não trata os elétrons.

Número de átomos do sistema

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Teoria semi-empírica

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Equações de Hartree-Fock-Roothaan

Função de onda molecular → Determinante de Slater

$$\Psi = (2n!)^{-\frac{1}{2}} \begin{vmatrix} \chi_i(x_1) & \chi_j(x_1) & \cdots & \chi_k(x_1) \\ \chi_i(x_2) & \chi_j(x_2) & \cdots & \chi_k(x_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_i(x_{2n}) & \chi_j(x_{2n}) & \cdots & \chi_k(x_{2n}) \end{vmatrix}$$

Onde $\chi(x)$ é o spin-orbital formado por $\psi(r)\alpha(w)$ ou $\psi(r)\beta(w)$.

$$E = \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} h_{\mu\nu} + \frac{1}{2} \sum_{\mu\nu\lambda\sigma} P_{\mu\nu} P_{\lambda\sigma} \left((\mu\nu | \lambda\sigma) - \frac{1}{2} (\mu\sigma | \nu\lambda) \right)$$

Equações para todos os elétrons:

$$\sum_{\nu} (F_{\mu\nu} - \varepsilon_i S_{\mu\nu}) c_{\nu}^{(i)} = 0 \quad \therefore \mu = 1, 2, 3, \dots$$

$$F_{\mu\nu} = h_{\mu\nu} + \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} \left((\mu\nu | \lambda\sigma) - \frac{1}{2} (\mu\sigma | \nu\lambda) \right)$$

Forma matricial

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\varepsilon$$

Equação de autovalores generalizada

Função de onda semi-empírica

O primeiro passo na direção de construir as equações dos métodos semi-empíricos é saber que nestes métodos a configuração eletrônica pode ser dividida em duas partes:

- os elétrons do *core*
 - os elétrons de valência.
- $|\Psi^S\rangle \longrightarrow$ é escrita como um produto anti-simetrizado da parte que descreve os elétrons do *core* e da parte que descreve os elétrons de valência.

A justificativa para isso vem do fato de que a parte da densidade eletrônica que é mais afetada nas reações químicas vem primordialmente dos elétrons de valência.

$$H_{\mu\nu}^S = \langle \phi_\mu | \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_A^M \frac{Z_A}{|\bar{R}_A - \bar{r}_i|} \right] | \phi_\nu \rangle \longrightarrow \sum_\nu^{n_{val}} F_{\mu\nu} c_{\nu i} = \sum_\nu^{n_{val}} S_{\mu\nu} c_{\nu i} \epsilon_i$$

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Aproximação ZDO (*Zero Differential Overlap*)

Zero differential overlap - ZDO

$$S_{\mu_A \nu_B} = \langle \phi_{\mu_A} | \phi_{\nu_B} \rangle = \delta_{\mu\nu} \delta_{AB}$$

1. O resultado direto desta aproximação é fazer com que a matriz de *overlap* seja, agora, uma matriz identidade e, por consequência, a equação de autovalores de Hartree-Fock-Roothaan é reduzida a uma forma mais simplificada e diretamente resolvida a partir de uma simples diagonalização da matriz de Fock;
2. Uma outra consequência direta da aproximação ZDO é fazer com que todas as integrais de 2-elétrons que dependem do *overlap* de densidades de cargas de diferentes orbitais atômicos sejam anuladas;

$$(\mu\nu | \lambda\sigma) = (\mu\mu | \lambda\lambda) \delta_{\mu\nu} \delta_{\lambda\sigma} \longrightarrow$$

Assim, reduzem-se estas quantidades para no máximo integrais de 2-elétrons e 2-centros.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Tipos de Aproximações

Zero differential overlap - ZDO

$$\int \phi_{\mu_A}^*(1) \phi_{\nu_B}(1) d\tau_1 = 0 \quad \mu_A \neq \nu_B$$

Aproximações integrais

CNDO

$$(\mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D) = (\mu_A \mu_A | \lambda_C \lambda_C) \delta_{\mu\nu} \delta_{\lambda\sigma} \delta_{AB} \delta_{CD}$$

INDO

$$(\mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D) = (\mu_A \nu_A | \lambda_C \sigma_C) \delta_{\mu\nu} \delta_{\lambda\sigma}$$

NDDO

$$(\mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D) = (\mu_A \nu_A | \lambda_C \sigma_C) \delta_{AB} \delta_{CD}$$

Introdução de parâmetros:

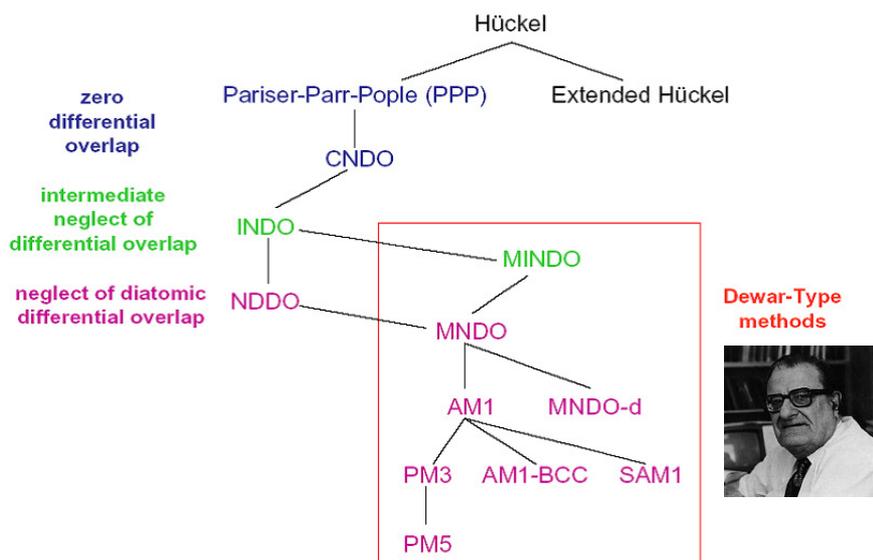
→ Ajustados

→ Tirados do experimento

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Família de Métodos semi-empíricos

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010



Métodos tipo-Dewar → Mudança de paradigma no desenvolvimento

Equações MNDO

A proposição original do método MNDO usa uma base de funções STO formada por um orbital s e três p para cada átomo exceto para o hidrogênio.

As expressões para os elementos da matriz de Fock para moléculas de camada fechada e para átomos possuindo esse conjunto de base, são dadas por:

$$F_{\mu\mu} = H_{\mu\mu} + \sum_v^A P_{\nu\nu} [(\mu\mu | \nu\nu) - \frac{1}{2}(\mu\nu | \mu\nu)] + \sum_B \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} (\mu\mu | \lambda\sigma)$$

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} + \frac{1}{2} P_{\mu\nu} [3(\mu\nu | \mu\nu) - (\mu\mu | \nu\nu)] + \sum_B \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} (\mu\nu | \lambda\sigma) \quad \therefore \mu, \nu \in A$$

$$F_{\mu\lambda} = H_{\mu\lambda} - \frac{1}{2} \sum_v^A \sum_{\sigma}^B P_{\nu\sigma} (\mu\nu | \lambda\sigma) \quad \therefore \mu \in A \quad \lambda \in B$$

$$P_{\lambda\sigma} = \sum_i^{occ} c_{\lambda i}^* c_{\sigma i}$$

$$H_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} - \sum_{B \neq A} (\mu\mu | s_B s_B) \quad H_{\mu\lambda} = \frac{1}{2} S_{\mu\lambda} (\beta_{\mu} + \beta_{\lambda})$$

integral de ressonância

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Equações MNDO

Com o conhecimento da matriz de Fock e da matriz densidade podemos obter a energia total E , posteriormente, o calor de formação para o sistema molecular. A expressão para o calor de formação é:

$$\Delta H_f^{mol} = E_{tot} + \sum_A (\Delta H_f^A - E_{el}^A)$$

A energia atômica é calculada a partir dos parâmetros atômicos do método

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Integrais de dois elétrons e dois centros

Formalismo NDDO

Considera somente as integrais de um e dois centros (Pople, 1965)

$$(\mu\nu | \lambda\sigma) = (\mathbf{AA} | \mathbf{BB})$$

Integrais paramétricas MNDO (Dewar e Thiel, 1977)

- Com relação às integrais diatômicas de repulsão eletrônica, as mesmas existem num total de 22 tipos distintos para cada par de átomos pesados (considerando um base de orbitais s e p).
- Cada uma destas integrais representa a energia correspondente a duas distribuições de densidades eletrônicas:

$$\rho(1)^A = e\varphi_\mu(1)\varphi_\nu(1) \Rightarrow \begin{matrix} \rho(1)^A \\ \rho(2)^B \end{matrix}$$

Classicamente, elas são iguais à soma sobre todas as interações entre os momentos de multipolos de duas distribuições de carga M_{lm} , onde os subscritos l e m representam, respectivamente, a ordem e a orientação desses multipolos.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Integrais de 1-elétron

Formalismo MNDO

A integral de um elétron e um centro, $H_{\mu\mu}$, é aproximada como a soma de uma parcela que representa a energia cinética de um elétron, $U_{\mu\mu}$ (obtida parametricamente) somada a uma parcela que está associada à interação elétron-núcleo calculada a partir das integrais de repulsão eletrônica.

Esta integral $H_{\mu\mu}$ representa a energia que um elétron, em um orbital atômico φ_μ , teria se todos os elétrons fossem removidos.

$$H_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} - \sum_{B \neq A} (\mu\mu | s_B s_B)$$

Para a integral de um elétron e dois centros, mais conhecida como integral de ressonância, a aproximação é feita usando a integral de *overlap* $S_{\mu\lambda}$:

$$H_{\mu\lambda} = \frac{1}{2} S_{\mu\lambda} (\beta_\mu + \beta_\lambda)$$

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Integrais de repulsão núcleo-núcleo

Formalismo MNDO

As integrais de repulsão núcleo-núcleo são calculadas diferentemente dependendo do par de átomos envolvidos.

Por exemplo, para os pares N-H e O-H temos:

$$E_N(A, H) = Z_A Z_H (s_A s_A | s_H s_H) \left(1 + R_{AH} e^{-\alpha_A R_{AH}} + e^{-\alpha_H R_{AH}} \right)$$

e para os demais pares de átomos:

$$E_N(A, B) = Z_A Z_B (s_A s_A | s_B s_B) \left(1 + e^{-\alpha_A R_{AB}} + e^{-\alpha_B R_{AB}} \right)$$

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Procedimento de Parametrização

Etapas decisivas para o sucesso de um método semi-empírico

- Escolha da função resposta;
- Banco de dados de moléculas
- Definição do conjunto de propriedades;
- Escolha das técnicas de parametrização;

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Função resposta e propriedades

$$F^{resp} = \sum_{i=1}^n (X_i^{Calc} - X_i^{Exp})^2 \cdot w_i^2$$

Conjunto de pesos

Propriedade	Peso
Calor de formação (ΔH_f)	1 kcal ⁻¹ mol
Potencial de ionização (PI)	10 eV ⁻¹
Momento de dipolo (μ)	20 D ⁻¹
Distância de ligação (R_{ab})	100 Å ⁻¹
Ângulo (θ)	2/3 grau ⁻¹
Diedros (θ_d)	1/3 grau ⁻¹

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Métodos semi-empíricos atuais

Com foco para o tratamento de biomoléculas

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Métodos OM1 e OM2

A aproximação ZDO introduz duas deficiências aos métodos que fazem uso dela:

- 1) Análise conformacional
- 2) Cálculo de potencial de ionização

Theor Chem Acc (2000) 103:495–506
DOI 10.1007/s002149900083

Theoretical
Chemistry Accounts

Regular article

Orthogonalization corrections for semiempirical methods

Wolfgang Weber*, Walter Thiel**

Organisch-chemisches Institut, Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zurich, Switzerland

Received: 30 March 1999 / Accepted: 29 July 1999 / Published online: 2 November 1999
© Springer-Verlag 2000

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Ortogonalização da base atômica

- Métodos *ab initio*

$$FC = SC\varepsilon$$

A forma de resolver isto foi sugerida por Löwdin e faz uso da construção de uma base simetricamente ortogonalizada.

$$S_{\mu\nu} = \langle \phi_\mu | \phi_\nu \rangle \longleftarrow \text{conjunto de orbitais atômicos } \phi \text{ formado por funções reais e não-ortogonais.}$$

- Base simetricamente ortogonal $\longrightarrow \varphi = \phi S^{-\frac{1}{2}}$
$$\langle \varphi_i | \varphi_j \rangle = \sum_{kl} (S^{-\frac{1}{2}})_{ik} \langle \phi_\mu | \phi_\nu \rangle (S^{-\frac{1}{2}})_{lj} = (S^{-\frac{1}{2}} S S^{-\frac{1}{2}})_{ij} = \delta_{ij}$$

- Operador de Fock

$${}^\varphi F = S^{-\frac{1}{2}} F S^{-\frac{1}{2}}$$

$${}^\varphi C = C S^{-\frac{1}{2}}$$



$${}^\varphi F {}^\varphi C = {}^\varphi C \varepsilon$$

Eq. de autovalores e autovetores

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Ortogonalização da base atômica

Nos métodos semi-empíricos quando se assume a aproximação ZDO resolve-se uma equação de autovalores similar a do slide anterior. No entanto, a base de orbitais atômicos utilizada nestes métodos não é simetricamente ortogonal.

$$FZDO \approx \varphi F$$

• Tentativa de correção

$$\varphi F = \varphi H + \varphi G$$

$$\varphi H = S^{-\frac{1}{2}} H S^{-\frac{1}{2}}$$

$$\varphi G = S^{-\frac{1}{2}} G S^{-\frac{1}{2}}$$

$$S^{-\frac{1}{2}} = (I + X)^{-\frac{1}{2}} = I - \frac{1}{2} X + \frac{3}{8} X^2 - \frac{5}{16} X^3 + \dots$$

$$X = S - I$$

$$\varphi H = (I + X)^{-\frac{1}{2}} H (I + X)^{-\frac{1}{2}}$$

$$\varphi H = H - \frac{1}{2} (HX + XH) + \frac{3}{8} (X^2 H + H X^2) + \frac{1}{4} X H X + \dots$$

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Métodos OM1 e OM2

Para os métodos OM1 e OM2 podemos partir da equação anterior e chegarmos a uma nova equação através de uma derivação exata, ao menos de uma truncagem em segunda potência.

$$\varphi H_{\mu\lambda} = M_{\mu\lambda} - \frac{1}{2} \sum_{\rho \neq \mu, \lambda} (S_{\mu\rho} M_{\rho\lambda} + M_{\mu\rho} S_{\rho\lambda}) - \frac{1}{4} \sum_{\rho \neq \mu, \lambda} S_{\mu\rho} S_{\rho\lambda} (H_{\mu\mu} + H_{\lambda\lambda} + 2H_{\rho\rho})$$

$$+ \frac{1}{8} \sum_{\rho} \sum_{\sigma} (3S_{\mu\rho} S_{\rho\sigma} H_{\sigma\lambda} + 3H_{\mu\rho} S_{\rho\sigma} S_{\sigma\lambda} + 2S_{\mu\rho} H_{\rho\sigma} S_{\sigma\lambda})$$

$$M_{\mu\lambda} = H_{\mu\lambda} - \frac{1}{2} (H_{\mu\mu} + H_{\lambda\lambda})$$

O grande objetivo dessas metodologias foi tentar encontrar uma correção de orthogonalização que aproxime a diferença exata $\varphi H_{\mu\lambda} - H_{\mu\lambda}$ e que fosse ao mesmo tempo tão simples quanto possível e flexível o bastante para que se ajustasse ao esquema semi-empírico.

O método OM1 contém apenas parcelas de um- e dois-centros nessa correção, enquanto que o método inclui contribuições de três-centros, especialmente, para os elementos que dependem de integrais de ressonância.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

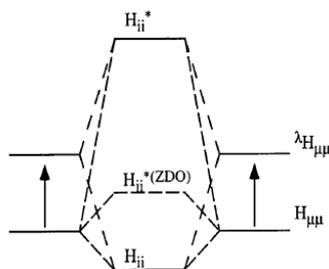
Métodos OM2

Uma das expressões mais importante no formalismo do método OM2 é dada na equação abaixo para parcelas de dois-centros do Hamiltoniano do caroço.

$${}^{\varphi}H_{\mu\lambda} = \beta_{\mu\lambda} - \frac{1}{2} \sum_{\rho}^C (S_{\mu\rho} \beta_{\rho\lambda} + \beta_{\mu\rho} S_{\rho\lambda}) + \frac{1}{8} \sum_{\rho}^C S_{\mu\rho} S_{\rho\lambda} (H_{\mu\mu} + H_{\lambda\lambda} + 2H_{\rho\rho})$$

Essas contribuições de três-centros (os somatórios na eq. 28) refletem o ambiente estereoquímico de cada ligação química e, portanto, tem um importante papel na conformação de moléculas.

- Correção nos potenciais de ionização



Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Método DFT-D

A idéia principal por parte do método DFT-D [Grimme, S., *J. Comput. Chem.*, **25** (2004) 1463.] é adicionar correções de dispersão após o cálculo da energia total convergida.

$$E_{DFT-D} = E_{DFT} + E_{disp}$$

$$E_{disp} = -s_6 \sum_{i=1}^{N_{at}-1} \sum_{j=i+1}^{N_{at}} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{dump}(R_{ij}) \quad C_6^{ij} = 2 \cdot \frac{C_6^i C_6^j}{C_6^i + C_6^j}$$

Aqui, N_{at} é o número de átomos no sistema, C_6 denota coeficientes de dispersão para o par de átomos ij , s_6 é um parâmetro multiplicativo global e R_{ij} é a distância interatômica. Uma função, f_{dump} é adicionada para evitar singularidades.

$$f_{dump}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha \left(\frac{R}{R_0} - 1 \right)}}$$

Essa função introduz mais um parâmetro ajustável, o α . E a quantidade R_0 é obtida a partir da soma dos raios de van der Waals do par atômico envolvido.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Métodos AM1-D e PM3-D

PAPER

www.rsc.org/pccp | Physical Chemistry Chemical Physics

Semi-empirical molecular orbital methods including dispersion corrections for the accurate prediction of the full range of intermolecular interactions in biomolecules†

Jonathan P. McNamara and Ian H. Hillier*

Received 6th February 2007, Accepted 5th March 2007

First published as an Advance Article on the web 22nd March 2007

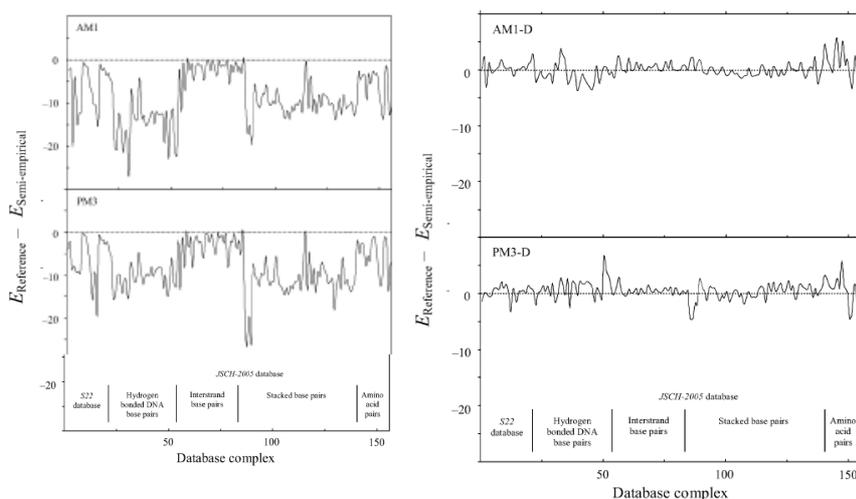
DOI: 10.1039/b701890h

$$E_{\text{PM3-D}} = E_{\text{PM3}} + E_{\text{disp}}$$

Versão semi-empírica do DFT-D

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Métodos AM1-D e PM3-D



Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Método PM6

J Mol Model (2007) 13:1173–1213
DOI 10.1007/s00894-007-0233-4

ORIGINAL PAPER

Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements

James J. P. Stewart

Abstract Several modifications that have been made to the NDDO core-core interaction term and to the method of parameter optimization are described. These changes have resulted in a more complete parameter optimization, called PM6, which has, in turn, allowed 70 elements to be parameterized. The average unsigned error (AUE) between calculated and reference heats of formation for 4,492 species was 8.0 kcal mol⁻¹. For the subset of 1,373 compounds involving only the elements H, C, N, O, F, P, S, Cl, and Br, the PM6 AUE was 4.4 kcal mol⁻¹. The equivalent AUE for other methods were: RM1: 5.0, B3LYP 6-31G*: 5.2, PM5: 5.7, PM3: 6.3, HF 6-31G*: 7.4, and AM1: 10.0 kcal mol⁻¹. Several long-standing faults in AM1 and PM3 have been corrected and significant improvements have been made in the prediction of geometries.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Método PM6

1) Modificação na função resposta para entalpia

$$S = \sum_i \left(\Delta H_f(\text{Ref.}) - 627.51 \left(E_{\text{Tot}} + \sum_i C_i n_i \right) \right)_i^2$$
$$S = \sum_j \left(\Delta H_f(\text{Ref.}) - 627.51 \left(E_{\text{Tot}} + \sum_i C_i n_i + C_x n_x \right) \right)_j^2$$

2) Modificação na energia de repulsão core-core que irá depender do par atômico

$$E_n(A, B) = Z_A Z_B \langle s_A s_A | s_B s_B \rangle \left(1 + x_{AB} e^{-\alpha_{AB} (R_{AB} + 0.0003 R_{AB}^6)} \right)$$

$$E_n(A, B) = Z_A Z_B \langle s_A s_A | s_B s_B \rangle \left(1 + x_{AB} e^{-\alpha_{AB} R_{AB}^2} \right) \quad \text{Para H-N ou O-H}$$

$$E_n(A, B) = Z_A Z_B \langle s_A s_A | s_B s_B \rangle \left(1 + x_{AB} e^{-\alpha_{AB} (R_{AB} + 0.0003 R_{AB}^6)} + 9.28 e^{-5.98 R_{AB}} \right) \quad \text{Para C\#C}$$

3) Orbitais d para átomos hipervalentes e para metais

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Método PM6

Comparison with RM1

In 2006, ten elements, H, C, N, O, F, P, S, Cl, Br, and I, that had been parameterized at the AM1 level were re-parameterized [35]; the result was a new method, RM1. No changes were made to the set of approximations used, so that, for example, P, S, Cl, Br, and I used only the *s-p* basis set.

That is, RM1 was functionally identical to AM1. A statistical analysis showed that RM1 was more accurate than any of the other NDDO methods, and therefore was the method of choice for modeling organic compounds.

An indication of the effect of the current changes to the set of approximations can be obtained by comparing the AUE for PM6 and RM1 in Tables 10, 11, 12, 13 and 14.

Voityuk reported the parameterization of molybdenum [14] at the AM1* level. These parameters were added to the standard AM1 parameters and were used in the analysis.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

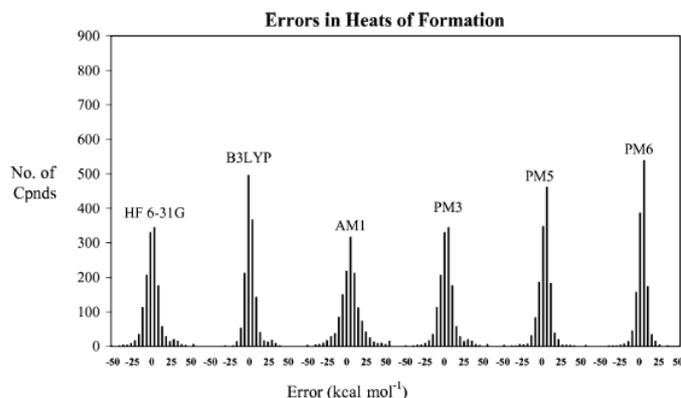
Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Método PM6

Table 16 Statistical analysis of errors in predicted ΔH_f for various methods (kcal mol⁻¹)

Statistic	PM6	B3LYP*	HF*
Median	3.26	3.75	5.10
AUE	4.44	5.19	7.37
RMS	6.23	7.42	10.68

No. of molecules in set: 137
* Basis set: 6-31G*



Método PM6 – Aplicações

J Mol Model (2009) 15:765–805
DOI 10.1007/s00894-008-0420-y

ORIGINAL PAPER

Application of the PM6 method to modeling proteins

James J. P. Stewart

J Mol Model (2008) 14:499–535
DOI 10.1007/s00894-008-0299-7



ORIGINAL PAPER

Application of the PM6 method to modeling the solid state

James J. P. Stewart

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

OMx-D

OMx-D: semiempirical methods with orthogonalization and dispersion corrections. Implementation and biochemical application[†]

Tell Tuttle^{a,c} and Walter Thiel^{a,b}

Received 5th December 2007, Accepted 25th January 2008
First published as an Advance Article on the web 25th February 2008
DOI: 10.1039/b718795e

The semiempirical methods of the OMx family (orthogonalization models OM1, OM2, and OM3) are known to describe biochemical systems more accurately than standard semiempirical approaches such as AM1. We investigate the benefits of augmenting these methods with an empirical dispersion term (OMx-D) taken from recent density functional work, without modifying the standard OMx parameters. Significant improvements are achieved for non-covalent interactions, with mean unsigned errors of 1.41 kcal/mol (OM2-D) and 1.31 kcal/mol (OM3-D) for the binding energy of the complexes in the JSCH-2005 data base. This supports the use of these augmented methods in quantum mechanical/molecular mechanical (QM/MM) studies of biomolecules, for example during system preparation and equilibration. As an illustrative application, we present QM and QM/MM calculations on the binding between antibody 3A4 and a hapten, where OM3-D performs better than the methods without dispersion terms (AM1, OM3).

Phys. Chem. Chem. Phys., 2008, **10**, 2159–2166 | 2159

Método semi-empírico mais completo para tratar biomoléculas

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Método RM1

Formalismo teórico – NDDO/AM1

◆ Átomos

- **C, H, N, O** ← **Química Orgânica**
- **P, S** ← **Bioquímica**
- **F, Cl, Br, I** ← **Farmácia**

◆ 191 parâmetros

- **Parametrizações para Selênio e Telúrio (SBQT, 2009)**

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

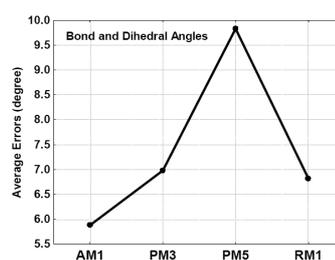
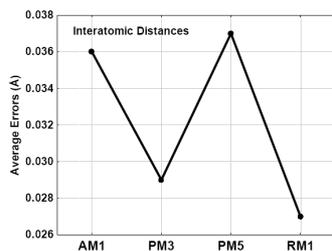
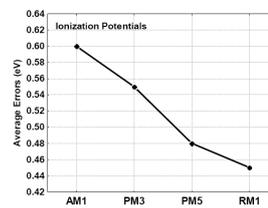
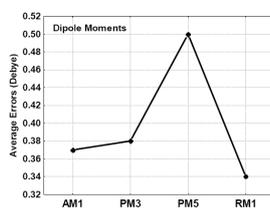
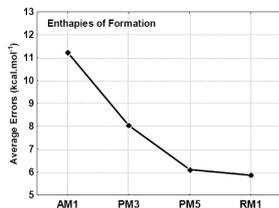
Sistemas Moleculares de Referência

◆ 1775 sistemas moleculares

- 1313 calores de formação;
- 232 potenciais de ionização;
- 199 momentos dipolares;
- 908 distâncias interatômicas;
- 907 ângulos de ligação e diedros.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

RM1 – Propriedades



Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

RM1 (Recife Model 1)



RM1: A Reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I

GERD B. ROCHA,¹ RICARDO O. FREIRE,¹ ALFREDO M. SIMAS,¹ JAMES J. P. STEWART²

¹Departamento de Química Fundamental, CCEN, UFPE, 50590-470, Recife PE, Brazil

²Stewart Computational Chemistry, 15210 Paddington, Colorado Springs Colorado 80921-2512

Received 25 October 2005; Accepted 27 December 2005

DOI 10.1002/jcc.20425

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

© 2006 Wiley Periodicals, Inc. J Comput Chem 27: 1101–1111, 2006

**89 citações
(22.08.2010)**

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

www.rm1.sparkle.pro.br

The screenshot shows the website interface for the RM1 Semiempirical Molecular Orbital Model. The main content area features a "Scholarly article" section with the title "RM1: a Reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I" by Gerd Bruno Rocha, Ricardo Oliveira Freire, Alfredo Mayall Simas*, and James J. P. Stewart, published in the Journal of Computational Chemistry 27(10), 1101-1111, 2006. Below the article title is a plot titled "Enthalpies of Formation (kcal.mol⁻¹)". The plot shows a strong linear correlation between experimental values (EXP) on the y-axis and RM1 calculations on the x-axis. The regression equation is $EXP = 0.970 + 1.006 \cdot RM1$ with a coefficient of determination $r^2 = 0.994$. The y-axis ranges from -1200 to 800 kcal.mol⁻¹. A sidebar on the left lists various software packages and research topics related to the RM1 model.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

www.rm1.sparkle.pro.br

Aplicações do RM1

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Ligação de Hidrogênio

Home » [RM1 research topics](#)

Hydrogen bond binding energies

RM1-BH .mop .out .arc

CAN SEMIEMPIRICAL QUANTUM MODELS CALCULATE THE BINDING ENERGY OF HYDROGEN BONDING FOR BIOLOGICAL SYSTEMS?

Author(s): Feng Feng, Huan Wang, Wei-Hai Fang, Jian-Guo Yu
 Publication year: AUG 2009
 Journal / Book title: JOURNAL OF THEORETICAL & COMPUTATIONAL CHEMISTRY

RM1_{BH} calculations can be very easily carried out in **MOPAC2009** by using the keyword **RM1** and passing the parameters in file **RM1BH.rm1** via the keyword **EXTERNAL**, as follows:

1. Download, unzip, and copy the file **RM1BH.rm1** to the same folder where your MOPAC input .mop file is;
2. In the first line of the input .mop file, use both keywords **RM1** and **EXTERNAL=RM1BH.rm1**

That is it! Your calculations will now be **MOPAC2009 RM1_{BH}** calculations.

Excerpt from the article:

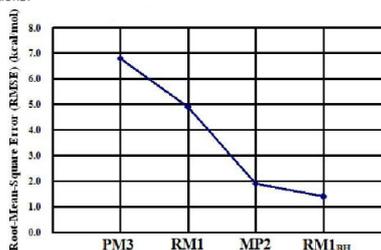


Fig. 3. Average root-mean-square errors (RMSE) for binding energies of hydrogen bonding for 35 base-pairs calculated with PM3, RM1, MP2, and RM1_{BH} relative to experimental values. The line connecting the points is present just to guide the eyes.

Docking

High-Throughput Virtual Screening Using Quantum Mechanical Probes: Discovery of Selective Kinase Inhibitors

Authors: Zhou Ting and Amedeo Caflisch
 Publication year: 2010
 Journal / Book title: CHEMMEDCHEM

Excerpt from the article:

3.4 Ligand strain filter

To evaluate the strain of the ligand, a minimization was performed in the absence of the protein starting from the bound conformation. The program MOPAC with a semi-empirical Hamiltonian **RM1**^[66] was used for the minimization. The program ROCS^[67] was employed to overlap the conformation minimized in the absence of the protein to the pose used as the starting point of the minimization, and to calculate the shape Tanimoto. The latter is defined as $O_{AB}/(V_A + V_B - O_{AB})$,

QM/MM

Are Current Semiempirical Methods Better Than Force Fields? A Study from the Thermodynamics Perspective

Authors: Gustavo de M. Seabra, Ross C. Walker and Adrian E. Roitberg

Publication year: 2009

Journal / Book title: J. Phys. Chem. A

Excerpts from the article:

The results from the QM methods vary just as much as for the different MM force fields. As shown in Table 2, with the exception of RMI, most QM methods lead to grossly overestimated dipolar coupling constants. With respect to the popula-

...

Comparison with the latest generation of classical force fields shows that results provided by the semiempirical Hamiltonians are not especially closer to experiment than the classical ones. Indeed, results from the classical ff99SB force field are generally in better agreement with experiment than most of the quantum methods. The exception was the RMI parametrization, which was the only method to show consistently better results, although it still did not fully agree with experimental numbers. This improved performance likely originates from the explicit inclusion of biological molecules in its training set.

...

fields. On the other hand, the partial success of the RMI method may also point the way for further improvement of the semiempirical methods, with the inclusion of more realistic and biologically relevant molecules in the training sets.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Solvatação

Extension of the MST continuum solvation model to the RM1 semiempirical Hamiltonian

Author(s): Forti F (Forti, Flavio)^{1,2}, Barril X (Barril, Xavier)^{1,2,3}, Luque FJ (Luque, F. Javier)^{1,2}, Orozco M (Orozco, Modesto)

Publication year: 2008

Journal / Book title: JOURNAL OF COMPUTATIONAL CHEMISTRY

Excerpt from the article:

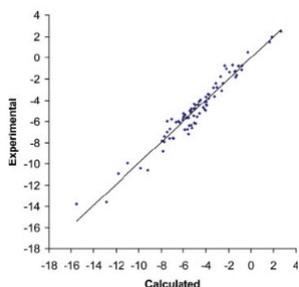


Figure 1. Representation of the experimental and theoretical solvation-free energies determined for the validation set of compounds in water, octanol, chloroform and carbon tetrachloride.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Vibrações

Harmonic vibrational frequency scaling factors for the new NDDO Hamiltonians: RM1 and PM6

Author(s): Fekete ZA (Fekete, Z. A.), Hoffmannz EA (Hoffmannz, E. A.), Kortvelyesi T (Kortvelyesi, T.), Penke B (Penke, B.)

Publication year: 2007

Journal / Book title: MOLECULAR PHYSICS

Excerpt from the article:

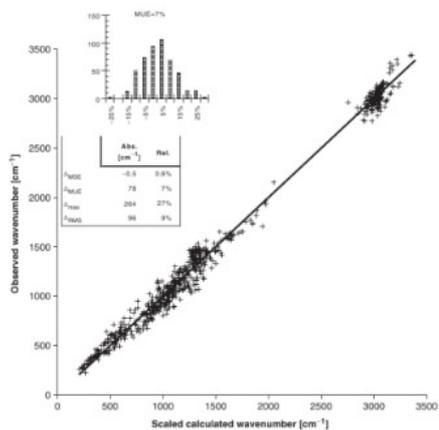
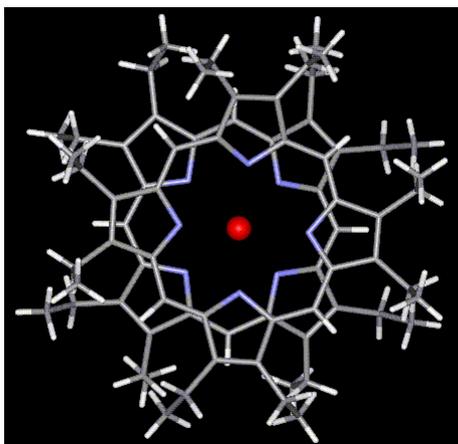


Figure 1. Fitting of observed versus S4QM/RM1 predicted wavenumbers. Inset: histogram of relative deviations in the 500-2000 cm^{-1} region. Table: summary statistics of absolute (middle column) and relative deviations (right column).

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Modelo *Sparkle*



bis(2,3,7,8,12,13,17,18-Octaethylporphyrin-N,N',N'',N''')-europium(III)

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

O Modelo *Sparkle*

Objetivo:

Prever geometrias de complexos de lantanídeos com exatidão semelhante ou melhor que a de métodos ab-initio/ECP.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

O Modelo *Sparkle/AM1* - Lantanídeos

- ↳ Potencial coulômbico superposto a um potencial repulsivo;
 - ↳ Potencial coulômbico correspondente a uma carga $+3e$
 - ↳ Potencial repulsivo de forma $\exp(-\alpha r)$
- ↳ Funções Gaussianas nas integrais de repulsão caroço-carço;
- ↳ Parametrizado para o poliedro de coordenação de complexos.

Parâmetros

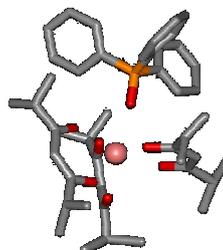
GSS: integral de um centro

ALP: potencial de repulsão exponencial

GUESA_{*i=1, 2 e 3*}: potencial gaussiano

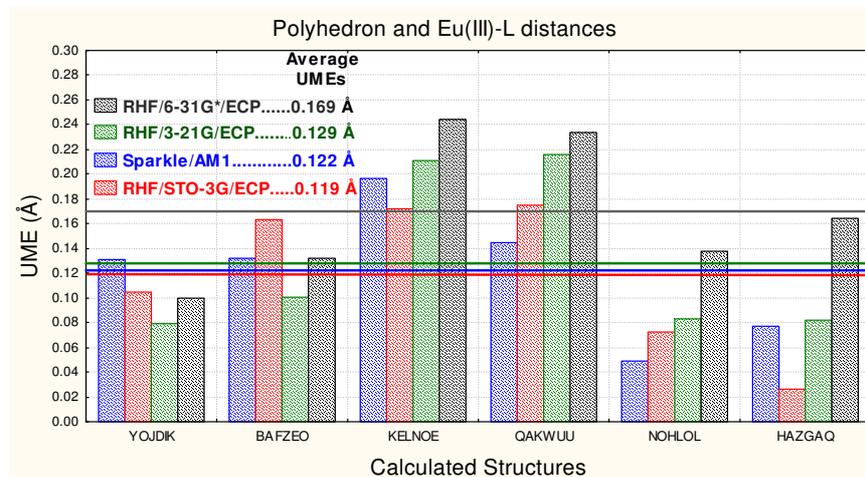
Massa atômica do Eu (151.965 uma)

EHEAT [Eu(III)] = 1005.3 Kcal mol⁻¹



Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Erros no Poliedro de Coordenação + Európio



FREIRE, Ricardo O.; ROCHA, Gerd Bruno da; SIMAS, Alfredo Mayall. *Journal of Molecular Modeling*, v. 12, p. 373-389, 2006.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Sparkle/AM1 para os 15 íons Lantanídeos

Sparkle/A M1 Model	N° of structures	Unsigned mean errors for specific types of distances (Å)					
		Ln - Ln	Ln - O	Ln - N	L - L'	Ln -L and Ln-Ln	Ln-L, Ln-Ln and L-L'
La(III)	75	0.2126	0.0865	0.0478	0.2079	0.0780	0.1832
Ce(III)	37	0.2122	0.0809	0.0728	0.2077	0.0802	0.1826
Pr(III)	48	0.2002	0.0813	0.0695	0.2332	0.0808	0.2032
Nd(III)	57	0.1076	0.0781	0.0505	0.2141	0.0723	0.1858
Pm(III)	15	0.3376	0.0561	0.0591	0.1977	0.0589	0.1681
Sm(III)	42	0.1381	0.0644	0.0960	0.2158	0.0745	0.1851
Eu(III)	96	0.1624	0.0848	0.0880	0.2170	0.0900	0.1900
Gd(III)	70	0.1830	0.0600	0.0735	0.2082	0.0658	0.1781
Tb(III)	42	0.2251	0.0754	0.0440	0.2123	0.0746	0.1823
Dy(III)	30	0.1873	0.0690	0.0364	0.2096	0.0663	0.1794
Ho(III)	27	0.2108	0.0555	0.0409	0.2258	0.0547	0.1897
Er(III)	39	0.1374	0.0678	0.0360	0.2061	0.0638	0.1756
Tm(III)	15	0.2109	0.0671	0.0585	0.1814	0.0678	0.1570
Yb(III)	47	0.1764	0.0752	0.0588	0.1714	0.0719	0.1489
Lu(III)	30	0.2210	0.0844	0.0466	0.1689	0.0751	0.1488

(a) *J. of Photochemistry and Photobiology A-Chemistry*, 177 (2006) 225-237. (b) *J. of Chemical Theory and Computation*, 2 (2006) 64-74. (c) *Polyhedron*, 24 (2005) 3046-3051. (d) *J. Organometallic Chemistry*, 690 (2005) 4099-4102. (e) *J. Computational Chemistry*, 26 (2005) 1524-1528. (f) *Inorganic Chemistry Communications*, 8 (2005) 831-835. (g) *Chemical Physics Letters*, 411 (2005) 61-65. (h) *J. Organomet. Chem.* 691 (2006), 2584. (i) *J. Phys. Chem. A*, 110 (2006) 5897.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Metodologia *Sparkle/AM1*

Inorg. Chem. 2005, 44, 3299–3310

Inorganic Chemistry
Article

Sparkle Model for the Calculation of Lanthanide Complexes: AM1 Parameters for Eu(III), Gd(III), and Tb(III)[†]

Ricardo O. Freire, Gerd B. Rocha, and Alfredo M. Simas*

Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, 50.740-540 Recife, PE, Brazil

Received October 19, 2004

10.1021/ac048530+ CCC: \$30.25 © 2005 American Chemical Society
Published on Web 04/07/2005

Inorganic Chemistry, Vol. 44, No. 9, 2005 3299

49 Citações (22.08.2010)
Esse trabalho foi o 15^o mais citado de 2005

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

www.sparkle.pro.br

Lanthanide Complexes Computational Chemistry - Windows Internet Explorer

http://www.sparkle.pro.br/

Novidades Perfil Email Fotos Calendário MSN Compartilhar

Favorites Sites Sugeridos Obtenha mais comple...

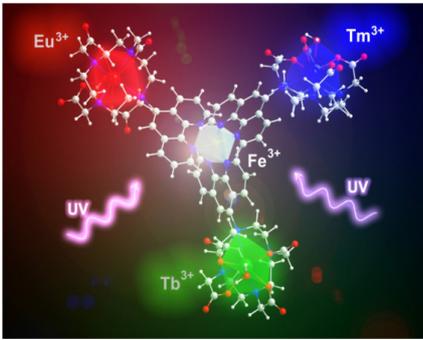
Lanthanide Complexes ... Gabedit - A graphical user L...

中文 | 日本語 | 한국어 | ไทย

Lanthanide Complexes Computational Chemistry

Computational Chemistry of Complexes of Lanthanides

- Ab Initio
- Independent Review
- Tutorial
 - Using MOPAC2009
 - Drawing Complexes
 - Viewing Molecules
 - UV Vis Spectra
 - IR Spectra
 - Drawing Orbitals
 - Electrostatic Map
 - pKa
 - Solvent Effects
 - Nonlinear Optics
 - Reaction Path
 - Transition State
 - Spin Density
 - Electron Density
 - Geometry
 - Solid State
- Original Articles
 - Lanthanum
 - Cerium
 - Praseodymium
 - Neodymium
 - Promethium
 - Samarium
 - Eurprium
 - Gadolinium
 - Terbium
 - Dysprosium
 - Holmium



Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Tutoriais

www.sparkle.pro.br



Lanthanide Complexes Computational Chemistry

- Ab Initio
- Independent Review
- ▼ Tutorial
 - Using MOPAC2009
 - Drawing Complexes
 - Viewing Molecules
 - UV Vis Spectra
 - IR Spectra
 - Drawing Orbitals
 - Electrostatic Map
 - pKa
 - Solvent Effects
 - Nonlinear Optics
 - Reaction Path
 - Transition State
 - Spin Density
 - Electron Density
 - Geometry
 - Solid State
- ▼ Original Articles
 - Lanthanum
 - Cerium

Home

Tutorial Software

- Using MOPAC2009
- Drawing Complexes
- Viewing Molecules
- UV Vis Spectra
- IR Spectra
- Drawing Orbitals
- Electrostatic Map
- pKa
- Solvent Effects
- Nonlinear Optics
- Reaction Path
- Transition State
- Spin Density
- Electron Density
- Geometry
- Solid State

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Parametrização para os átomos de Ln com a consideração explícita de orbitais *spd*

- Elaboração de um banco de dados de propriedades (ΔH_f , PI, geometria).
- Conjunto de parametrização ampliado (novas ligações químicas)
- Base de orbitais $5d^26s^16p$
- Parametrização teste para Gd e Tb (45 parâmetros)
- Simplex e GSA

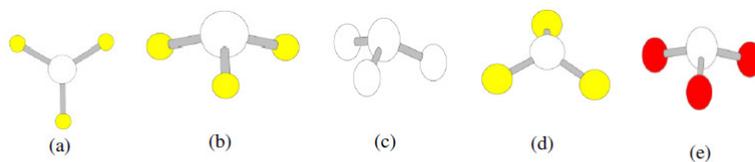


Fig.1. (a) Geometria do GdF_3 predita pelo modelo *Sparkle/AM1* e geometrias dos GdX_3 (X = F, Cl, Br e I) preditas pelo cálculo AM1 com o átomo de Gd possuindo uma base *spd*. (b) GdF_3 , (c) $GdCl_3$, (d) $GdBr_3$ e (e) GdI_3 .

Bolsa de produtividade 2007-2010.

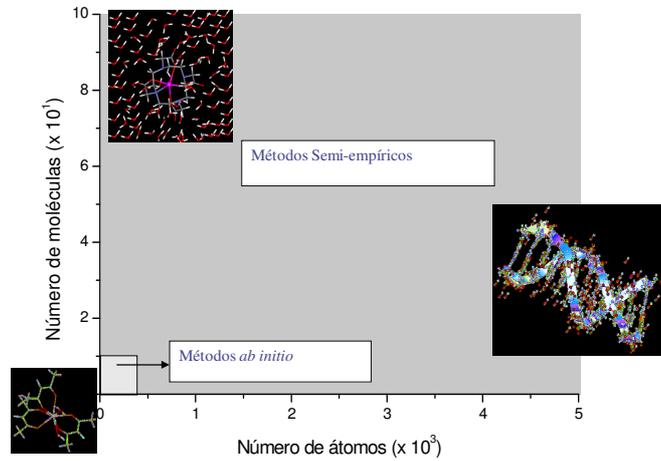
PIVIC: 2008-2009

Aluno: Higo Cavalcante.

Higo Cavalcante, Gerd Rocha, et al., to be published

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

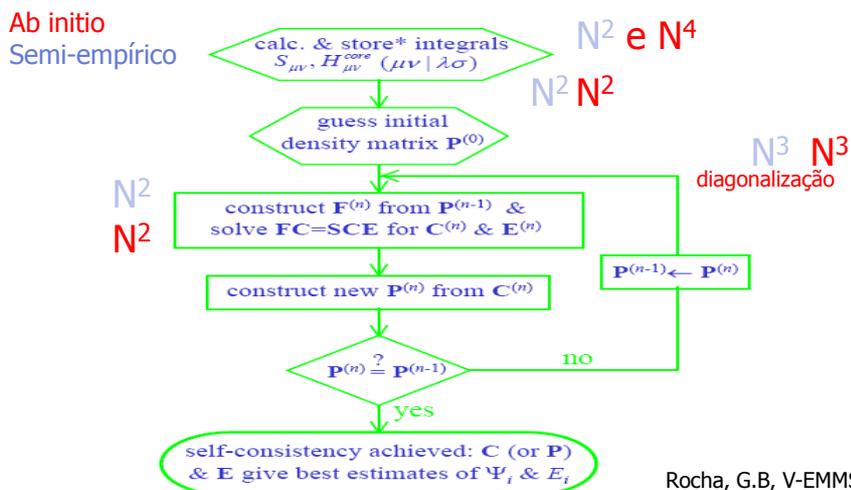
Aplicação dos Métodos Semi-empíricos



Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Problemática

Grau de complexidade do algoritmo SCF para os métodos quânticos



Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Natureza do problema (localidade em química quântica)

A interação Coulômbica depende de: r^{-1}

Em se tratando de matrizes densidade:

$$\rho(r,r') = \exp[-\sqrt{E_{\text{gap}} |r-r'|}]$$

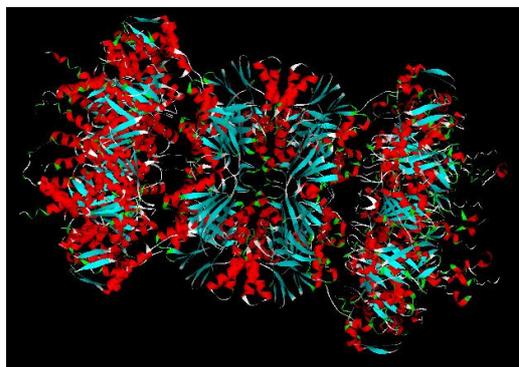
Apenas os elementos da matriz densidade que pertencem a átomos próximos possuem valor significativo.

- Raios de corte
- Gera matrizes esparsas

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Esparsidade de matrizes em macromoléculas

Complexo protease chaperona, **91.510** átomos, PDB: 1G3I



Aplicando um raio de corte de 9\AA , $\sim 1\%$ de elementos não-zeros.

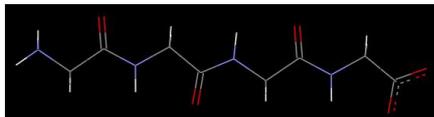
Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Uso de raios de corte

TABLE I
Bond-orders between terminal nitrogen and backbone atoms in GLY-GLY-GLY-GLY.

Bond to	Order
C ₂	1.017090
C ₃	0.015249
N ₄	0.004989
C ₅	0.001219
C ₆	0.000086
N ₇	0.000031 → 7.2Å
C ₈	0.000009
C ₉	0.000001
N ₁₀	0.000000
C ₁₁	0.000000
C ₁₂	0.000000

GLY-GLY-GLY-GLY has the structure $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$



7-9 Å → Valor comumente usado

Definido o raio de corte a esparsidade da matriz
densidade está praticamente determinada

Mozyme (Stewart 1996)

TABLE IV
Effect of varying cutoff.

Cutoff (Å)	ΔH_f (kcal/mol)	Diff. ^a	Gradient ^b (kcal/mol/Å)	Time (s)
3.0	-2071.41	+72.99	3.629	570
4.0	-2152.06	-7.68	1.146	1078
5.0	-2135.00	+9.40	0.689	1493
6.0	-2141.87	+2.53	0.596	1955
7.0	-2143.56	+0.84	0.723	2267
8.0	-2143.51	+0.89	0.351	2360
9.0	-2144.13	+0.27	0.290	2583
10.0	-2144.33	+0.07	0.250	2840
12.0	-2144.16	+0.24	0.170	2882
14.0	-2144.33	+0.07	0.131	3056
16.0	-2144.40	0.00	0.084	3157
18.0	-2144.40	0.00	0.061	3198
20.0	-2144.41	-0.01	0.038	3219
22.0	-2144.39	+0.01	0.026	3257
24.0	-2144.40	0.00	0.014	3277
26.0	-2144.40	0.00	0.000	3273

^aDifference between ΔH_f at given cutoff and ΔH_f at 26 Å.

^bRoot-mean-square difference of gradient components at given cutoff and gradient at 26 Å.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Orbitais moleculares localizados

$$FC = SC\varepsilon$$

As soluções da eq. de Fock (os autovetores → C) geram orbitais canônicos que se espalham sobre toda a molécula.

Os orbitais canônicos não são apropriados para o tratamento computacional de sistemas grandes → não refletem a natureza local do problema.

Mas, as soluções localizadas podem ser conseguidas a partir de uma transformação unitária → N^3

Para resolver isso eu já inicio o cálculo com orbitais moleculares localizados.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Pontos importantes para cálculos quânticos em larga escala

1. Tornar a matriz o mais esparsa possível já no chute inicial;
 - Raios de cortes
 - Orbitais localizados
 - Fragmentos moleculares
2. Cálculo das integrais atômicas e montagem da matriz de Fock;
 - Fast Multipole Method (FMM)
 - Procedimentos de interpolação → Ajuste por q-GSA (Mundim, 2005), Giese, T. (JCP 2008)
3. Construir um funcional da energia;
4. Minimizar esse funcional;
 - GSA
 - Métodos de gradiente
 - Etc..

Todas as técnicas que são propostas investem nesse pontos

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

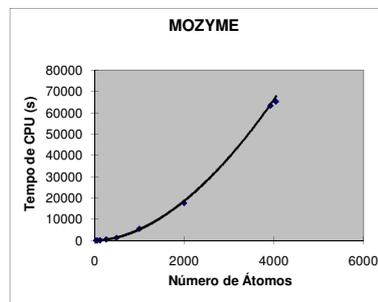
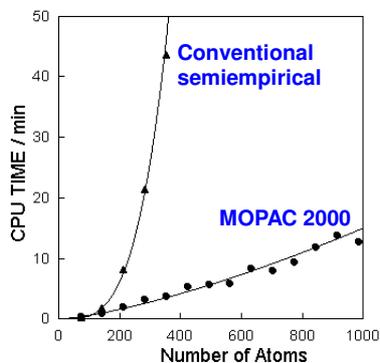
MOZYME

Application of Localized Molecular Orbitals to the Solution of Semiempirical Self-Consistent Field Equations. J. J. P. Stewart. Int. J. Quantum Chem., 58, 1996, 133-146.

- Aplica raios de corte para evitar interações de longa distância.
- Começa com orbitais localizados ortonormais de acordo com estruturas de Lewis;
- Para obter o SCF → deixar os orbitais localizados se expandirem;
- Como? Aniquilando todos os elementos da matriz de Fock que conectam os orbitais ocupados com os virtuais. (seguidas rotações de Jacobi).

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

MOZYME



18,000 atoms

70 years conventional semiempirical = 1 day MOPAC 2000

Escalonamento na CPU $N^{1,9}$

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Conjugate gradient density matrix search (CG-DMS)

Para evitar a diagonalização um funcional da matriz densidade é minimizado sob as seguintes condições de vínculo:

1. Idempotência da matriz densidade ($P = P^2$)
2. A matriz densidade deve comutar com a matriz de Fock ($FP = PF$)
3. $\text{tr}(P) = N_{\text{el}}$ quando a matriz densidade convergir

$$\Omega(P) = \text{tr}(P'F) + \mu(\text{tr}(P) - N_{\text{el}})$$

$$P' = 3P^2 - 2P^3$$

μ é um multiplicador de Lagrange

A. D. Daniels, J. M. Milliam, G. E. Scuseria, JCP 107 (1997) 425.

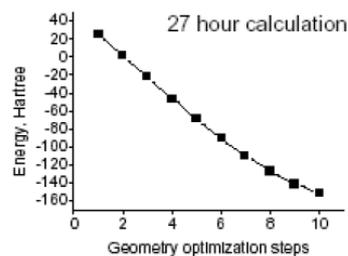
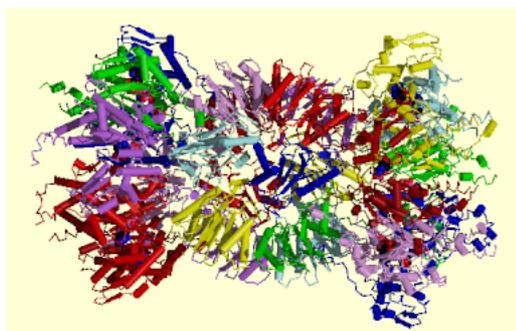
Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Estado da arte dos métodos semi-empíricos

Cálculo de Bio-moléculas ultra grandes

LocalSCF – linear scaling method

Hsluv protease-chaperone complex (PDB ID: 1G3I)-91.509 átomos



Pentium IV – 2.4GHz – 1Gb RAM

N.A. Anikin, V.M. Anisimov, V.L. Bugaenko, V.V. Bobrikov e A.M. Andreyev, *J. Chem. Phys.*, **121** (2004) 1266

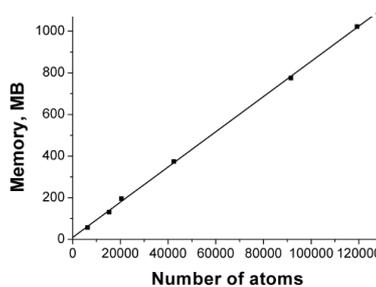
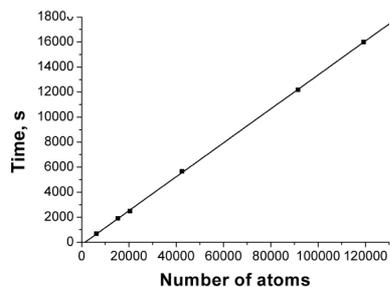
Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

LocalSCF

Escalonamento do Tempo de Cálculo e uso da memória com o Tamanho do Sistema

Table 1. Computer time and memory requirement of LocalSCF total energy calculation of proteins at the fixed geometry

Protein	N atoms	PDB id	CPU Time, sec	Memory, Mb
Dismutase	6254	1AVM	684	57
HIV-1 Reverse Transcriptase	15329	1FK9	1911	131
HIV-1 Antibody	20462	1HZH	2489	196
RNA Polymerase	42470	1I6V	5670	374
Protease-Chaperone Complex	91510	1G3I	12174	774
GroEL-GroES Chaperonin	119273	1AON	15988	1022



Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Aplicações recentes

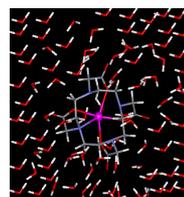
para sistemas biomoleculares

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

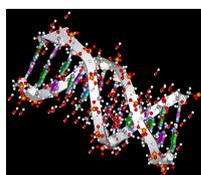
Novo uso dos Métodos Semi-empíricos (com escalonamento linear)

• Cálculos repetitivos de um mesmo tipo de sistema

- Dinâmica molecular
- Monte Carlo



• Moléculas gigantes.



• **Dinâmica molecular com potenciais clássicos**

- **estrutura, movimento e função**

• **Dinâmica molecular com potenciais quânticos**

- **estrutura espacial e eletrônica, movimento e função**

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

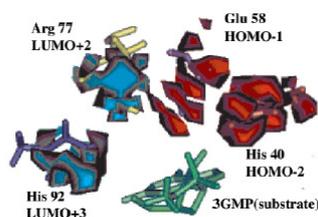
Cálculos Semi-empíricos em Biomoléculas

O que é que se pode fazer com uma função de onda e orbitais sobre milhares de átomos?

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Os Orbitais de Fronteira Localizam-se no Sítio Ativo

Effects of Hydration on the Electronic Structure of an Enzyme: Implications for the Catalytic Function, Kazuki Ohno, Narutoshi Kamiya,† Naoki Asakawa, Yoshio Inoue, and Minoru Sakurai*, J. Am. Chem. Soc. **2001**, **123**, 8161.



RNase T₁ 4GSP

A hidratação (COSMO) não apenas estabiliza a estrutura mas também afeta a ação catalítica da enzima.

Table 1. Molecular Orbitals Localized on the Functionally Important Residues of RNase T₁

	His 40	Glu 58	Arg 77	His 92
in vacuum	HOMO-18	HOMO-10	LUMO+6	LUMO+3
in water	HOMO-2	HOMO-1	LUMO+2	LUMO+3

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Os Orbitais de Fronteira Localizam-se no Sítio Ativo

PROTEINS

An insight into the general relationship between the three dimensional structures of enzymes and their electronic wave functions: Implication for the prediction of functional sites of enzymes

K. Fukushima,¹ M. Wada,² and M. Sakurai^{1*}

Table I
Distribution of Enzymes Among the Six EC Classes

This study		PDB	
No. of structures ^a	Ratio (%)	No. of structures ^b	Ratio (%)
19	16.9	3809	17.9
21	18.8	5346	26.6
49	43.6	8233	40.9
12	10.7	1409	7.0
8	8.0	891	4.4
3	2.7	625	3.1

^aThe data for the 112 enzymes studied here.

^bThe data for all the enzymes deposited in the PDB.

- Cálculo da função de onda de 112 enzimas não-homólogas e não-redundantes.
- Conseguiu detectar que os orbitais moleculares de uma proteína podem ser classificados em três grupos de acordo com seu grau de deslocalização.
 - 1) OM externamente localizados
 - 2) OM altamente deslocalizados
 - 3) OM de tamanho médio
- Os orbitais de fronteira são OM extremamente localizados → especificidade da enzima
- Estrutura eletrônica das proteínas sofrem uma drástica modificação com a hidratação
- A hidratação modifica o ordenamento relativo dos orbitais resultando na localização dos orbitais de fronteira no sítio ativo.
- A análise dos orbitais de fronteira serve como forma de encontrar o sítio funcional da enzima.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Energia de Gibbs de interação usando métodos quânticos

4280

J. Med. Chem. 2008, 51, 4280–4288

Is Quantum Mechanics Necessary for Predicting Binding Free Energy?

Ting Zhou, Danzhi Huang,* and Amedeo Caflisch*

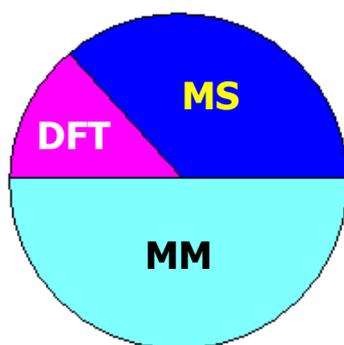
- Incorporou efeitos de polarização através de cálculos **semiempíricos** com escalonamento linear na energia eletrostática intermolecular (QMLIECE);
- Usou o método RM1 como método quântico;
- Comparou as metodologias QMLIECE e LIECE (Linear Interaction Energy model with Continuum Eletrostatic solvation) em enzimas de três classes distintas considerando vários inibidores;
- Os resultados indicaram que métodos de mecânica quântica são essenciais quando os complexos inibidor/proteína possuem interações carga-carga diversificadas.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Aplicação dos métodos de química computacional

Cenário até meados de 1990

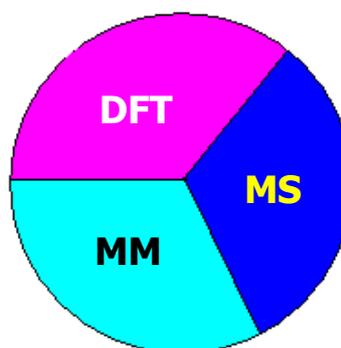
Química orgânica



Bioquímica

Cenário hoje

Química orgânica



Bioquímica

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Cálculos de química computacional em placas gráficas (GPU)

NOVEL ARCHITECTURES

Graphical Processing Units
for Quantum Chemistry

The authors provide a brief overview of electronic structure theory and detail their experiences implementing quantum chemistry methods on a graphical processing unit. They also analyze algorithm performance in terms of floating-point operations and memory bandwidths, and assess the adequacy of single-precision accuracy for quantum chemistry applications.

NOVEMBER 2009
COMPUTATIONAL CHEMISTRY
Boas S. Lyriver and Teon J. Martinez
University of Illinois at Champaign

20 THIS ARTICLE HAS BEEN PEER REVIEWED. COMPUTATIONAL SCIENCE & ENGINEERING

Accelerating Molecular Dynamic Simulation
on Graphics Processing Units

MARK S. FRIEDRICHS,¹ PETER EASTMAN,¹ VISHAL VAIDYANATHAN,² MIKE HOUSTON,³
SCOTT LEGRAND,⁴ ADAM L. BERBER,⁵ DANIEL L. ENSIGN,⁶ CHRISTOPHER M. BRUNS,⁴ VIJAY S. PANDÉ^{3,4}
¹Department of Bioengineering, Stanford University, Stanford, California 94305
²Department of Chemistry, Stanford University, Stanford, California 94305
³Advanced Micro Devices, Sunnyvale, California
⁴NVIDIA Corporation, Santa Clara, California
⁵Department of Computer Science, Stanford University, Stanford, California 94305

Received 19 September 2008; Revised 12 December 2008; Accepted 13 December 2008
DOI: 10.1002/jcc.22209

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

Abstract: We describe a complete implementation of all-atom protein molecular dynamics running entirely on a graphics processing unit (GPU), including all standard force field terms, integration, constraints, and implicit solvent. We discuss the design of our algorithms and important optimizations needed to fully take advantage of a GPU. We evaluate its performance, and show that it can be more than 700 times faster than a conventional implementation running on a single CPU core.

© 2009 Wiley Periodicals, Inc. J Comput Chem 00: 000–000, 2009

JCTC Journal of Chemical Theory and Computation

Article

Subscriber access provided by UNIV FED DA PARAIBA UFPB

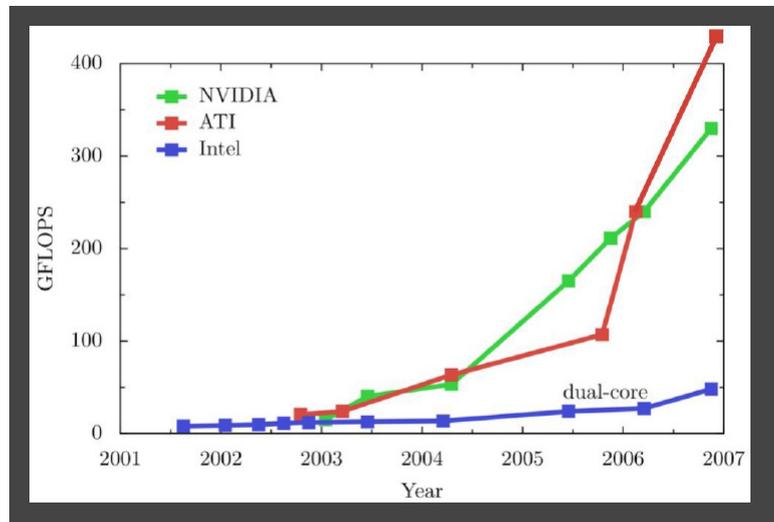
Accelerating Density Functional
Calculations with Graphics Processing Unit
Koji Yasuda

J. Chem. Theory Comput. 2008, 4 (8), 1230–1238. DOI: 10.1021/cb800104e • Publication Date (Web): 04 July 2008
Downloaded from http://pubs.acs.org on March 4, 2009

Novo uso das placas gráficas.

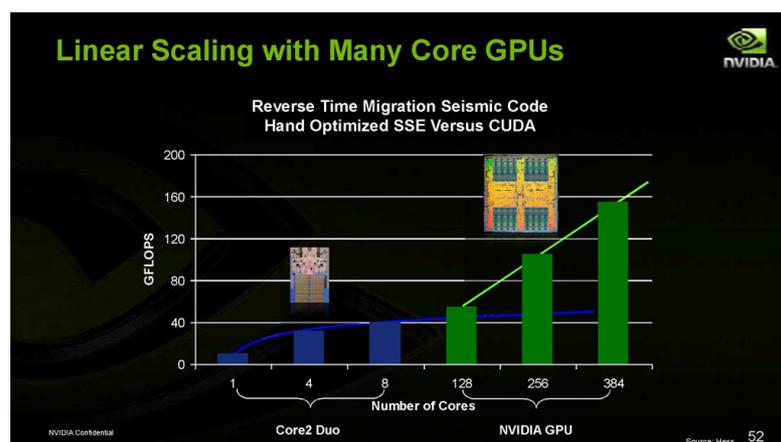
Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Evolução das arquiteturas (CPUs x GPUs)



Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Escalonamento (CPUs x GPUs)



Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Cálculos de química computacional em placas gráficas (GPU)

J. Chem. Theory Comput. 2009, 5, 2619–2628

2619

JCTC Journal of Chemical Theory and Computation

Quantum Chemistry on Graphical Processing Units. 3. Analytical Energy Gradients, Geometry Optimization, and First Principles Molecular Dynamics

Ivan S. Ufimtsev and Todd J. Martinez*

Department of Chemistry, Stanford University, Stanford, California 94305

Received June 11, 2009

Abstract: We demonstrate that a video gaming machine containing two consumer graphical cards can outpace a state-of-the-art quad-core processor workstation by a factor of more than 180× in Hartree–Fock energy + gradient calculations. Such performance makes it possible to run large scale Hartree–Fock and Density Functional Theory calculations, which typically require hundreds of traditional processor cores, on a single workstation. Benchmark Born–Oppenheimer molecular dynamics simulations are performed on two molecular systems using the 3-21G basis set - a hydronium ion solvated by 30 waters (94 atoms, 405 basis functions) and an aspartic acid molecule solvated by 147 waters (457 atoms, 2014 basis functions). Our GPU implementation can perform 27 ps/day and 0.7 ps/day of *ab initio* molecular dynamics simulation on a single desktop computer for these systems.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

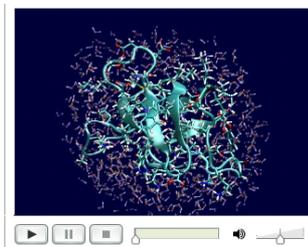
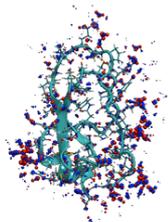
Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

PetaChem

Chemistry at the speed of graphics...



PetaChem, LLC is devoted to enabling quantum chemistry and first principles dynamics for molecular materials and biological molecules. Our focus is speed and we achieve this through redesign of modern algorithms for stream processors like the CUDA enabled GPU architectures from NVIDIA.



Ab initio molecular dynamics simulation (1ps) performed in hours using TeraChem and Mergence Computing's TeraStation-1 desktop machine.

Linhas de pesquisas que estamos atuando

- 1. Desenvolvimento de códigos semi-empíricos para o cálculo de macromoléculas;**
 - Implementação de técnicas de escalonamento linear para cálculos semi-empíricos
 - Elaboração de códigos semi-empíricos paralelos para arquiteturas multicore
 - Elaboração de códigos semi-empíricos paralelos para GPUs (Unidades gráficas de processamento).
- 2. Parametrização de métodos semi-empíricos;**
 - RM1, Modelo *Sparkle* e Lantanídeos com base de orbitais s, p e d.
- 3. Design de novos fármacos no combate a doenças negligenciadas (leishmania, doença de Chagas, malária e etc.);**
 - *Docking*, QSAR, dinâmica molecular e cálculos quânticos.
- 4. Estudo de compostos de lantanídeos em solução;**
 - Dinâmica molecular, métodos QM/MM, análise conformacional.
- 5. Design de novos agentes de contrastes para imagem por RMN;**
 - Análise conformacional, constantes cinéticas, relaxatividades, etc.
- 6. Design de compostos para óptica não-linear;**
 - Cálculos quânticos

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010



Universidade Federal da Paraíba

Departamento de Química

Laboratório de Química Quântica Computacional

Prof. Gerd Bruno da Rocha (gbr@quimica.ufpb.br)

Pesquisadores colaboradores

Dr. Mário Almeida Vasconcellos	DQ-UFPB
Dr. Petrônio F. de Athayde-Filho	DQ-UFPB
Dr. Alfredo M. Simas	DQF-UFPE
Dr. Severino Alves Jr.	DQF-UFPE
Dr. Gilberto Fernandes de Sá	DQF-UFPE
Dr. Ricardo Oliveira Freire	DQ-UFS
Dr. Nivan Bezerra Jr	DQ-UFS
Dr. Kléber C. Mundim	IQ-UnB
Dr. Pedro G. Pascutti	Biofísica-UFRJ



Estudantes

Higo Cavalcante (IC)	DQ-UFPB	Vinicius Figueiras (IC)	CC-UFPB
Carlos Peixoto (Mestrando)	CC-UFPB	Felipe da Nóbrega (IC)	DQ-UFPB
Italo Curvelo (Mestrando)	DQ-UFPB		
Gabriel Urquiza (Mestrando)	DQ-UFPB		
Jessé Nobrega (IC)	DQ-UFPB		
Walkiria Régis (Doutoranda)	DQ-UFPB		
Weruska Pereira (Doutoranda)	DQ-UFPB		

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010



Laboratório de Química Quântica Computacional (LQQC) - UFPB

- 6 professores
- 2 Bolsistas PNPB
- 15 alunos de pós-graduação
- 15 alunos de PIBIC e PIVIC
- 1 bolsista de apoio técnico nível superior

Infra-estrutura

- Um cluster de PCs (9 Core2Duo + 4 Core2Quad) = 34 processadores.
- Um cluster de PCs (17 nodes dual Xeon core2quad) = 134 processadores.
- Rede ethernet Gigabit, wireless.
- Impressora laser colorida
- Cerca de 30 PCs
- Licenças de: Gaussian 2009, Terachem, Amber 11, AIM2000, Chem3D, MOLPRO, MORPHY, etc.

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

João Pessoa – PB - Brasil

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010



Orla noturna

João Pessoa
2ª. cidade mais
arborizada do mundo



João Pessoa – PB - Brasil

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010



Por-do-sol na
Praia do Jacaré

Ponta do Seixas
Ponto mais oriental das
américas



João Pessoa – PB - Brasil



Ilha de areia vermelha

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

Agradecimentos



- **Bolsas**

Produtividade em pesquisa I-D

PIBIC (2006, 2007, 2008, 2009, 2010)

Apoio técnico nível superior (2010)



- **Auxílios**

Edital Universal CNPq 2006

Edital universal CT-Petro 2006

Edital universal CT-Petro 2007

Edital Pró-equipamentos – CAPES 2007

Chamada Doenças Negligenciadas 2008

INCT – INAMI 2009

Edital Universal CNPq 2009



Cambridge Crystallographic Data Centre

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010

FIM

Rocha, G.B, V-EMMSB 2010