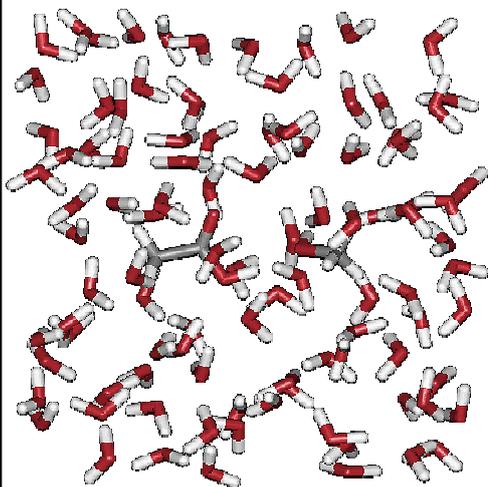


Método Híbrido QM/MM para Estudar Propriedades Eletrônicas de Sistemas Moleculares em Solução



Kaline Coutinho

kaline@if.usp.br
<http://fig.if.usp.br/~kaline>

Nesta apresentação:

- Moléculas isoladas
 - Técnicas de simulação computacional (MM):
Dinâmica Molecular x Monte Carlo
- Análise de resultados
 - Método Híbrido QM/MM
 - Método Híbrido Sequencial QM/MM
 - Aplicação: Solvatocromismo

Tipos de Simulações Computacionais

Em cada passo da simulação uma nova configuração do sistema é gerada, levando em conta o **potencial de interação**, a temperatura e pressão (ou densidade) usando MD ou MC.

* Mecânica Molecular

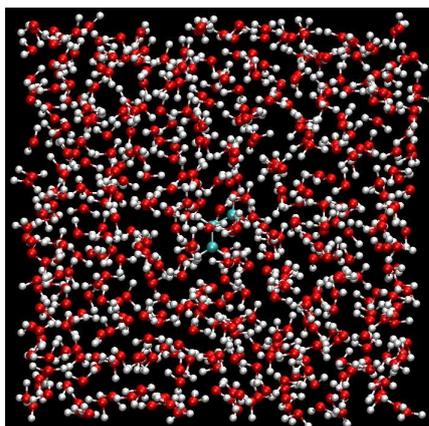
As interações inter e intra-molecular são parametrizados em um potencial empírico (campos de força).

* Métodos Híbridos (QM/MM)

É necessário para tratar propriedades eletrônicas.

* Simulação Quântica

O custo computacional é ainda muito grande para sistemas grandes e simulações longas.



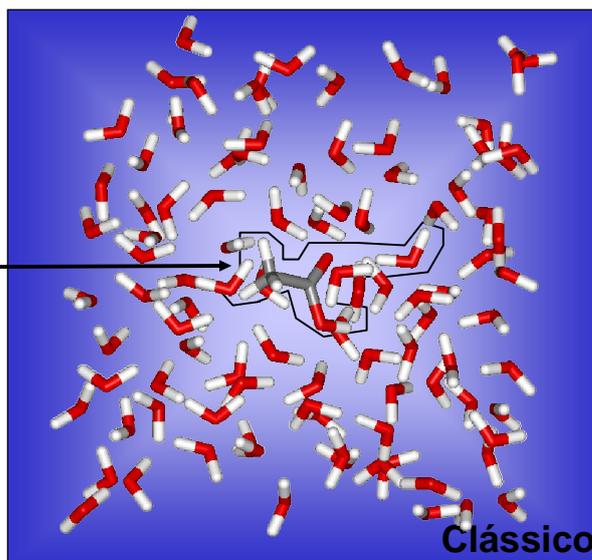
Necessário no estudo propriedades eletrônicas

Método Híbrido

QM/MM

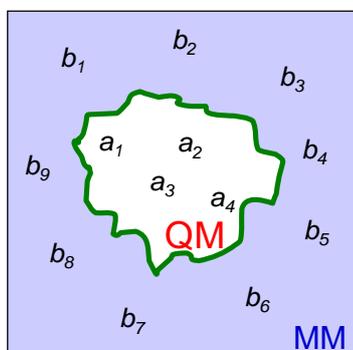
(Convencional)

Quântico



Clássico

Método Híbrido QM/MM



Milhões de cálculos
são necessários.

$$\hat{H} = \hat{H}^{\text{QM}} + \hat{H}^{\text{MM}} + \hat{H}^{\text{QM/MM}}$$

Eq. de Schrödinger \sum_a Campo de força \sum_b

$$\hat{H}^{\text{QM/MM}} = \hat{H}_{\text{vdW}}^{\text{QM/MM}} + \hat{H}_{\text{elect}}^{\text{QM/MM}} + \hat{H}_{\text{bonded}}^{\text{QM/MM}}$$

Lennard-Jones ϵ_i e σ_i QM e MM

q_i MM incluídas no QM

Muito importante quando QM é parte de uma macromolécula e existe quebra de ligação química na fronteira.

Após uma simulação MD ou MC (MM, QM ou QM/MM) o que se pode calcular ?

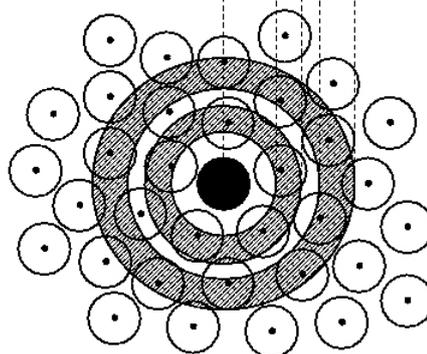
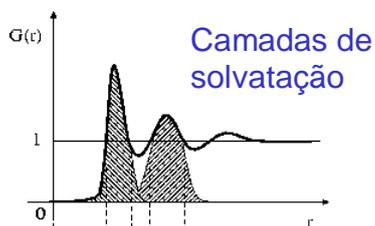
- “ Propriedades estruturais,
- “ Propriedades termodinâmicas,
- “ Informações sobre interações,
- “ Entre outras propriedades em meio.

Sendo o potencial de interação clássico e empírico, os elétrons não estão sendo considerados explicitamente.

Propriedades Estruturais

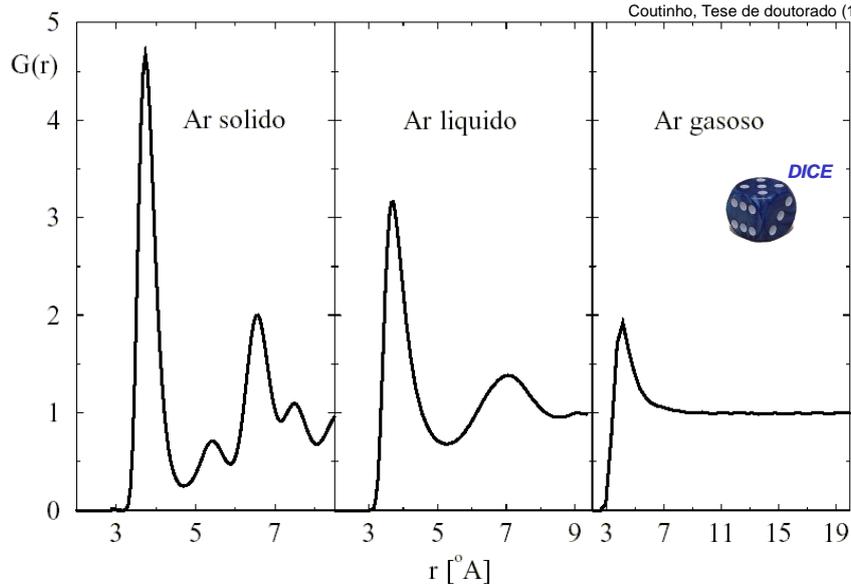
Função de distribuição radial:
G(r) ou RDF (Radial Distribution Function)

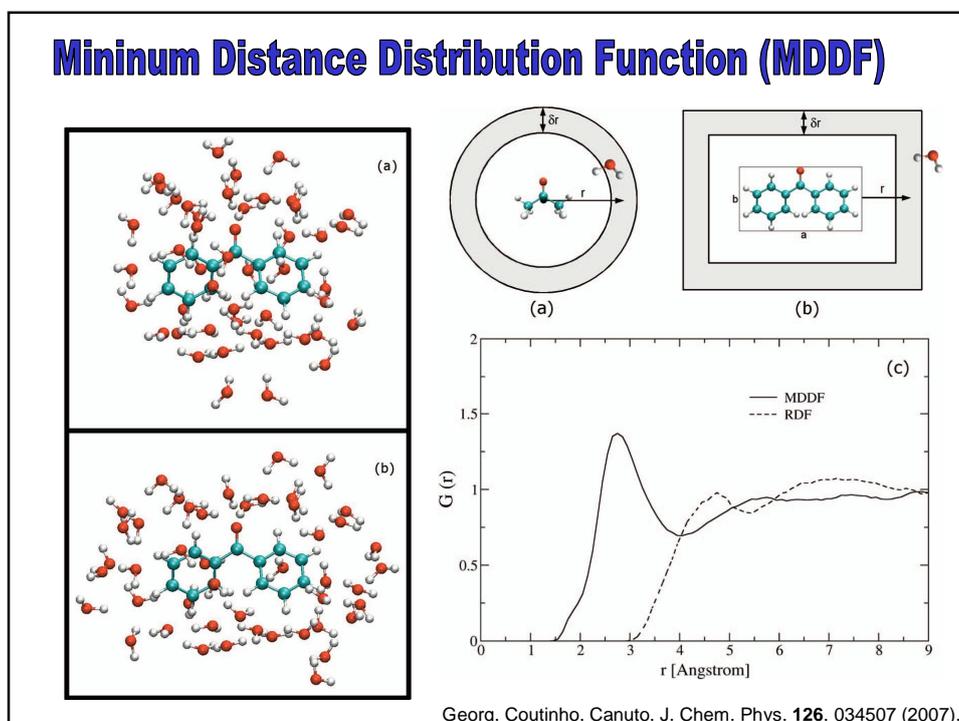
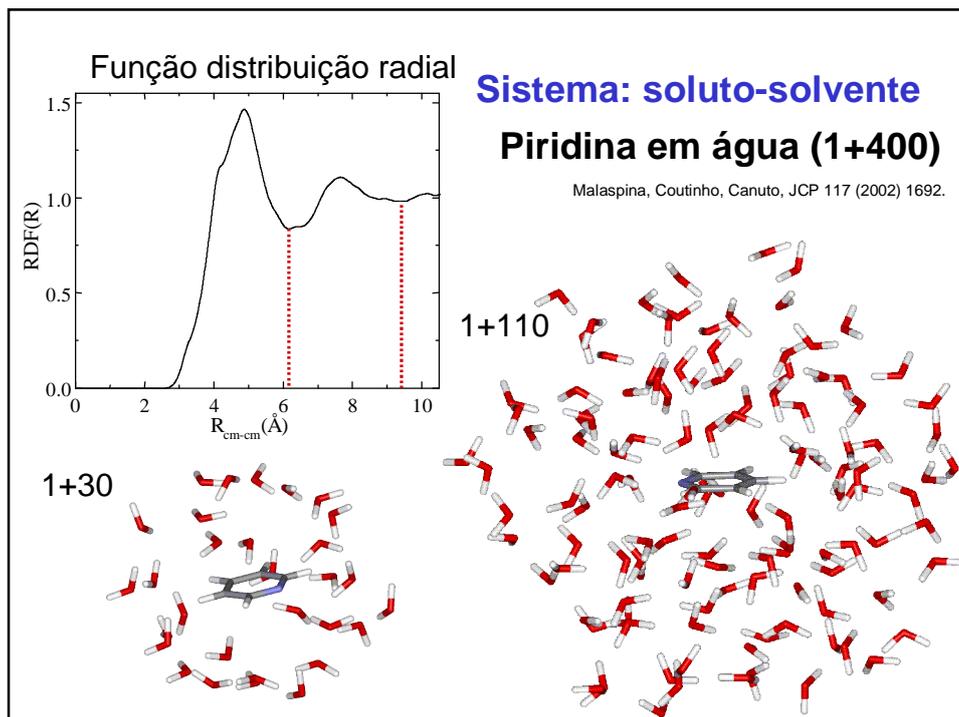
$$G(r) = \frac{N(r - \Delta r/2; r + \Delta r/2)}{\frac{4\pi\rho}{3}((r + \Delta r/2)^3 - (r - \Delta r/2)^3)}$$

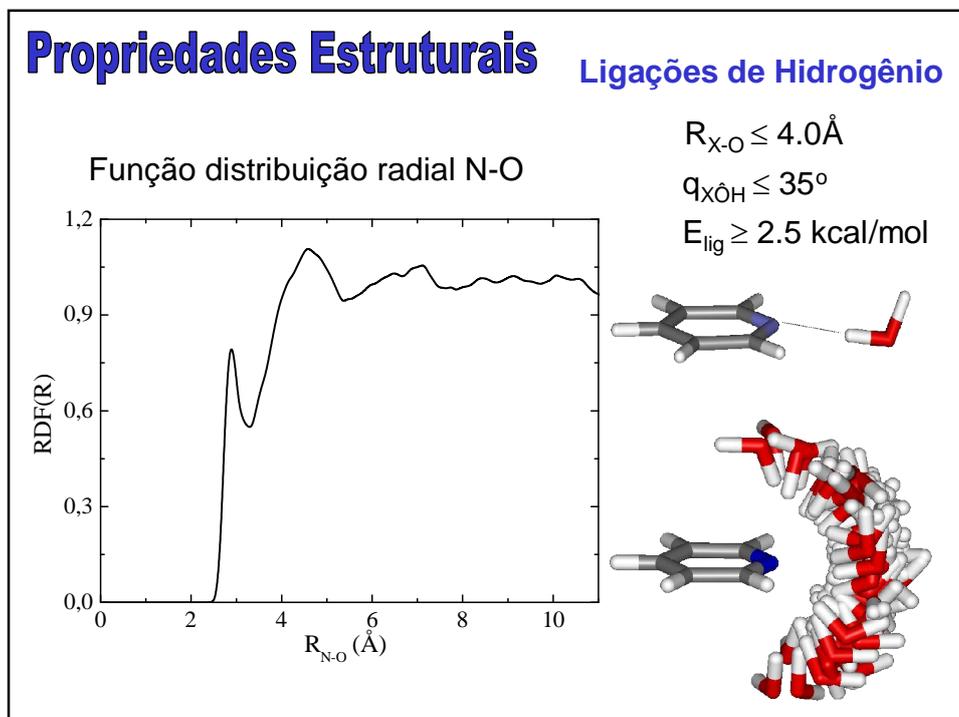
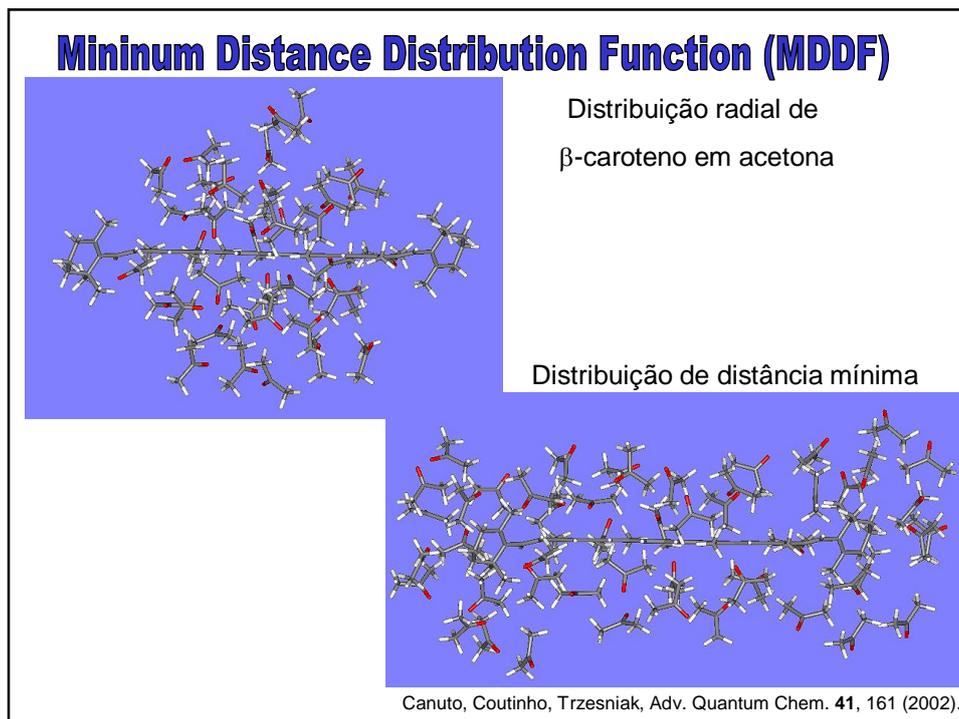


Quanto mais picos bem definidos mais estruturado é o sistema, quanto menos picos mais próximo de um gás ideal.

Coutinho, Tese de doutorado (1997).





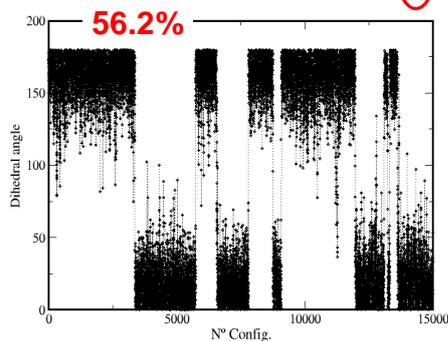
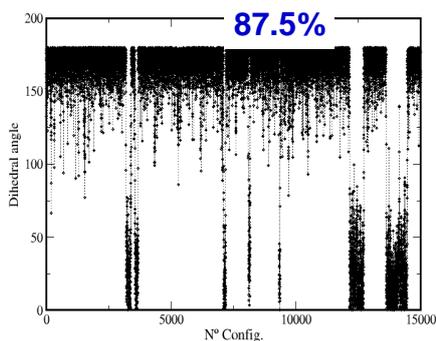
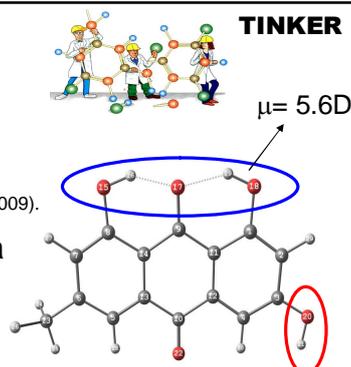


Propriedades Estruturais

Estudo da flexibilidade da molécula de Emodina em água.

Cunha, Dissertação de mestrado (2009).

Energia média de interação com a água -66.8 ± 7.4 kcal/mol e dipolo médio de 2.9 ± 1.2 kcal/mol.



Propriedades Termodinâmicas

temperatura, pressão, densidade, entalpia, calor específico, compressibilidade isotérmica, coeficiente de pressão térmica, entre outras, são calculados a partir das médias e flutuações.

Exemplo no *ensemble* canônica (NVT):

$$\langle E \rangle = \frac{3+v}{2} Nk_B T + \langle U \rangle \quad \text{Energia}$$

Energia Livre de Helmholtz $F(N, V, T)$

$$F = E - TS$$

$$\langle f \rangle_{NVT}^{conf.} = \frac{\int \dots \int f(\Gamma) e^{-U(\Gamma)/kT} d\Gamma}{Q}$$

$$\langle C_V \rangle = \frac{(3+v)}{2} N^2 k + \frac{\langle U^2 \rangle - \langle U \rangle^2}{kT^2} \quad \text{Capacidade calorífica a volume constante} \quad C_V = \left(\frac{\partial E}{\partial T} \right)_V \quad \text{Definição}$$

$$\langle P \rangle = \frac{NkT}{V} + \frac{\langle W \rangle}{V} \quad \text{onde} \quad \langle W \rangle = -\frac{1}{3} \left\langle r \frac{\partial U}{\partial r} \right\rangle \quad \text{Pressão} \quad P = - \left(\frac{\partial F}{\partial V} \right)_{T, N} \quad \text{Definição}$$

Equivalência entre ensembles

No limite termodinâmico ($N \rightarrow \infty$) e fora das regiões de transição de fase os ensembles são equivalentes, **mas as simulações computacionais NÃO são realizadas nesse limite** e uns ensembles são mais recomendados que outros para calcular certas propriedades.

$$\begin{array}{ll} \text{" NVT} & \text{" NPT} \\ \langle C_V \rangle = \frac{3N}{2} Nk + \frac{\langle \partial U^2 \rangle}{k_B T^2} & \text{capacidade calorífica} \\ & \text{a volume constante} \\ \langle H_{\text{conf}} \rangle = \langle U \rangle + P \langle V \rangle & \end{array}$$

$$\langle \gamma_V \rangle = \frac{Nk_B}{V} + \frac{\langle \partial W \partial U \rangle}{V k_B T^2} \quad \text{coeficiente de pressão térmica}$$

$$\kappa_T = \frac{\langle \partial V^2 \rangle}{\langle V \rangle k_B T}$$

$$\langle \kappa_T \rangle = \left[\frac{Nk_B T + \langle W \rangle}{V} - \frac{\langle \partial W^2 \rangle}{V k_B T} + \frac{\langle \Theta \rangle}{V} \right]^{-1} \quad \text{compressibilidade isotérmica}$$

$$\langle C_P \rangle = \langle C_V \rangle + VT \langle \kappa_T \rangle \langle \gamma_V \rangle^2$$

$$\langle C_P \rangle = \frac{3+v}{2} Nk + \frac{\langle \partial H_{\text{conf}}^2 \rangle}{k_B T^2}$$

$$\langle W \rangle = -\frac{1}{3} \left\langle r \frac{\partial U}{\partial r} \right\rangle \quad \langle \Theta \rangle = \frac{1}{9} \left\langle r \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial U}{\partial r} \right) \right\rangle$$

1° Virial

2° Virial

Cálculo de Variação Energia Livre

$$G = -kT \ln Q_{NPT}$$

Teoria de Perturbação Termodinâmica (FEP)

Considerando um potencial perturbativo: $U(\lambda) = U_A + \lambda(U_B - U_A)$

U_A descreve o sistema inicial e U_B descreve o sistema final

$$\begin{aligned} \Delta G_{\lambda A} &= -kT \ln \left(\frac{Q_{\lambda}}{Q_A} \right) = -kT \ln \left(\frac{\int e^{-U_{\lambda}/kT} d\Gamma}{\int e^{-U_A/kT} d\Gamma} \right) \\ &= -kT \ln \left(\frac{\int (e^{-\lambda \Delta U / kT}) e^{-U_A/kT} d\Gamma}{\int e^{-U_A/kT} d\Gamma} \right) \end{aligned}$$

Obtém-se a equação exata:

$$\Delta G_{\lambda} = -kT \ln \langle e^{-\lambda (U_B - U_A)/kT} \rangle_A$$

Se a mudança for pequena $\Delta G_{BA} = -kT \ln \langle e^{-(\Delta U)/kT} \rangle_A$

Cálculo de Variação Energia Livre

$$G = -kT \ln Q_{NPT}$$

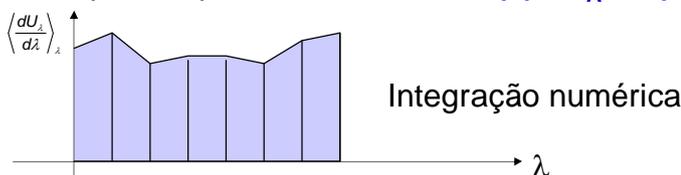
Integração Termodinâmica (TI)

Diferenciando a energia livre em relação a um parâmetro λ :

$$\frac{dG}{d\lambda} = - \left[\frac{kT}{Q} \right] \left[\frac{dQ}{d\lambda} \right] = \frac{\int \left(\frac{dU_\lambda}{d\lambda} \right) e^{-U_\lambda/kT} d\Gamma}{\int e^{-U_\lambda/kT} d\Gamma} = \left\langle \frac{dU_\lambda}{d\lambda} \right\rangle_\lambda$$

Integrando:
$$\Delta G = \int_0^1 \left\langle \frac{dU_\lambda}{d\lambda} \right\rangle_\lambda d\lambda$$

Uma forma usual para dependência em λ é: $U(\lambda) = U_A + \lambda(U_B - U_A)$



Implementação do Cálculo de ΔG

Vários programas com MD: $U(\lambda) = U_A + \lambda(U_B - U_A)$

$$U = \sum_r K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_\theta K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 + \sum_{\psi, n} V_n [1 + \cos(n\psi + \delta_n)] + \sum_{i,j} 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} + \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

$$K_r = (1 - \lambda)K_r^A + \lambda K_r^B$$

$$r_{eq} = (1 - \lambda)r_{eq}^A + \lambda r_{eq}^B$$

$$K_\theta = (1 - \lambda)K_\theta^A + \lambda K_\theta^B$$

$$\theta_{eq} = (1 - \lambda)\theta_{eq}^A + \lambda \theta_{eq}^B$$

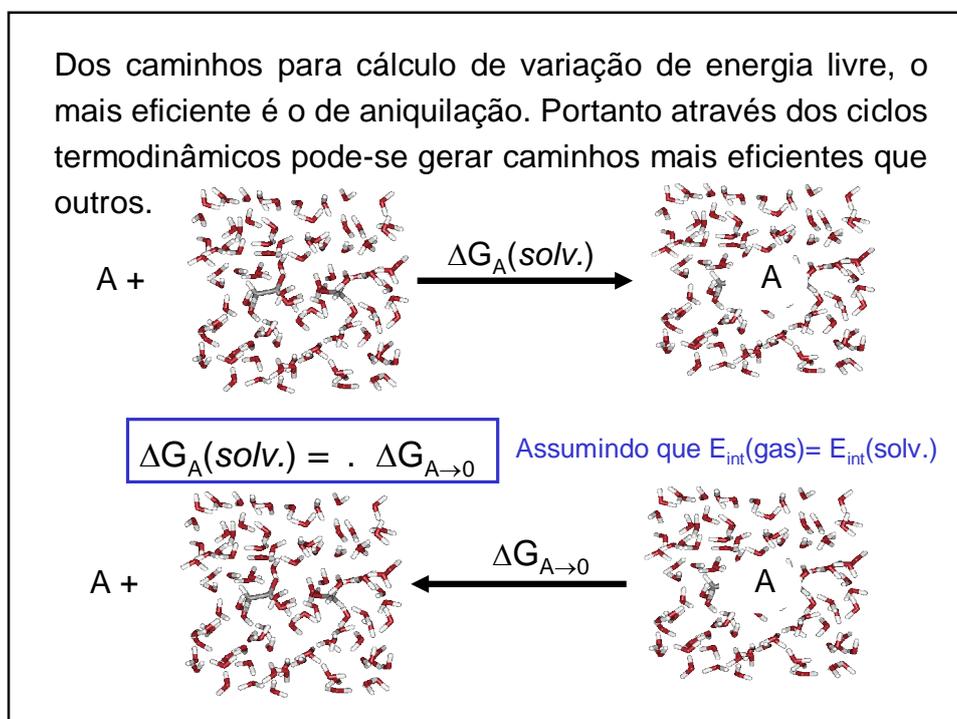
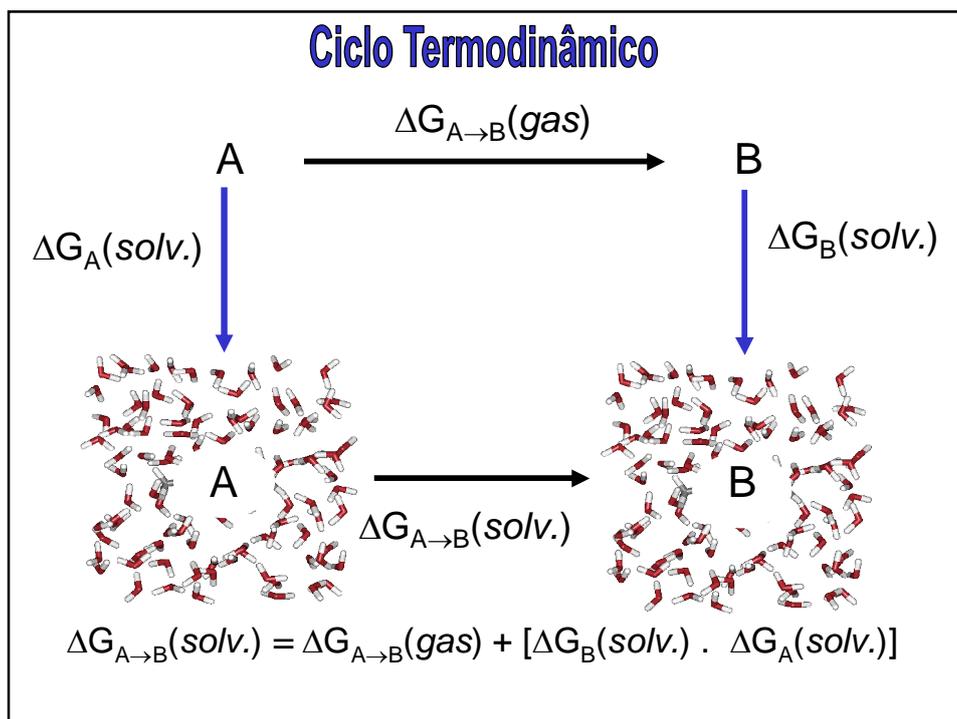
$$V_n = (1 - \lambda)V_n^A + \lambda V_n^B$$

$$\varepsilon_{ij} = (1 - \lambda)\varepsilon_{ij}^A + \lambda \varepsilon_{ij}^B$$

$$\sigma_{ij} = (1 - \lambda)\sigma_{ij}^A + \lambda \sigma_{ij}^B$$

$$q_i q_j = (1 - \lambda)(q_i q_j)^A + \lambda (q_i q_j)^B$$

Calculam analiticamente $\frac{dU_\lambda}{d\lambda}$ e realizam simulações para vários λ .

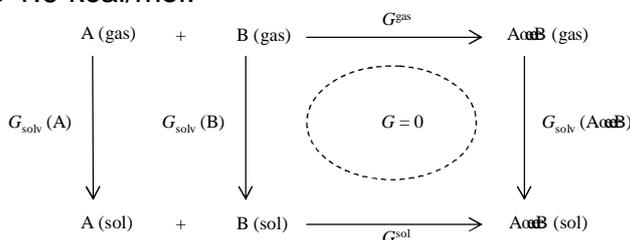


$$\Delta G^{\text{sol}} = \Delta G^{\text{gas}} + \Delta\Delta G_{\text{solv}}$$

$$\Delta\Delta G_{\text{solv}} = \Delta G_{\text{solv}}(\text{A}) - \Delta G_{\text{solv}}(\text{B})$$

$$\Delta G_{\text{solv}} = \Delta G_{\text{solv}}^0 + RT \ln(24.46) \quad \text{Correção importante em alguns casos}$$

The free energy of solvation of the monomers or the complex in a concentration of 1 mol/L. $RT \ln(24.46)$ takes into account the change of the reference state of the ideal gas from the standard gas phase at 1 atm to a gas phase concentration of 1 mol/L (= 24.46 atm). At 298 K this term is equal to 1.9 kcal/mol.



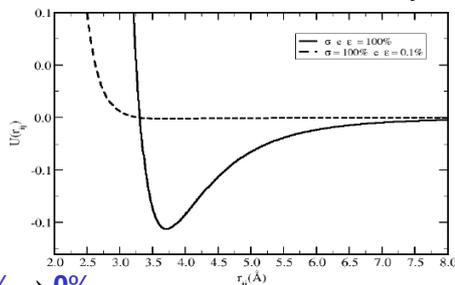
Processo de aniquilação $A(q, \epsilon, \sigma) \rightarrow A(0, 0, 0)$

{q} ; 100% → 95% → 90% → 80% → 70% → 55% → 40% → 20% → 0%

Usando a amostragem com *double-wide* são necessárias 4 simulações

{ε} ; 100% → 85% → 75% → 60% → 50% → 30% → 25% → 10% → 0.1%

Usando a amostragem com *double-wide* são necessárias 4 simulações



{σ} ; 100% → 75% → 50% → 25% → 0%

Usando a amostragem com *double-wide* são necessárias 5 simulações. Essa etapa é a mais difícil de convergir.

Nosso programa para simulação Monte Carlo

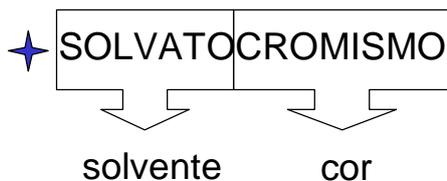
DICE



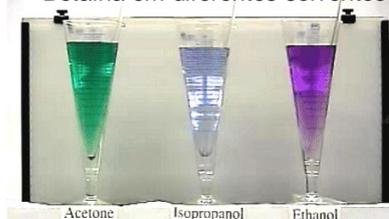
HOMEPAGE:
<http://fig.if.usp.br/~kaline>

- Começa com 3 tipos de configuração em um *ensemble* (NVT ou NPT) .
- Usa condição de contorno periódica atômica ou molecular (formato: cubo ou paralelogramo).
- Cada molécula move através de uma translação ($\delta x, \delta y, \delta z$) e uma rotação aleatórias (eixo, $\delta \theta$), ou seja moléculas rígidas.
- O campo de força é definido no input.
- Calcula propriedades termodinâmicas e estruturais, e gera as configurações (XYZ).
- Com TPT calcula variação de energia livre.
- Tem interface gráfica.
- Integração com cálculos quânticos (formato: ZINDO, GAUSSIAN, MOLCAS).

Um dos problemas que estamos estudando



Betaina em diferentes solventes



★ A cor de um material:

são cerca de 15 processos. Entre eles estão os processos de **absorção de luz**, emissão e incandescência.

Table I. Solvatochromic Data for Ortho Betaine

solvent	wave-length, nm	wave-number, cm ⁻¹	color
ethanol (25% aq)	470	21 227	orange
ethanol (50% aq)	488	20 492	orange
ethanol (95% aq)	522	19 157	violet
ethanol (absolute)	530	18 868	violet
methanol	500	20 000	red
2-propanol	558	17 921	blue-violet
dimethyl sulfoxide	640	15 625	blue
acetone	636	15 723	blue
acetonitrile	622	16 077	blue
pyridine	653	15 314	blue-green
dichloromethane	652	15 337	blue-green
chlorobenzene	680	14 706	green-blue
1,4-dioxane	690	14 493	green
benzene (dry)	715	13 986	green-yellow
benzene (0.02% H ₂ O)	625	16 000	blue

Paley, Meehan, Smith, Rosenberger, Howard, Harris, JACS, 54, 3432 (1989).

★ ABSORÇÃO

luz branca

absorve azul

luz laranja

Absorvendo uma cor observa-se a cor complementar.

A cor da luz é definida pelo comprimento da onda

CORES COMPLEMENTARES

Energy

excited

ground

Coordinate

800-620nm

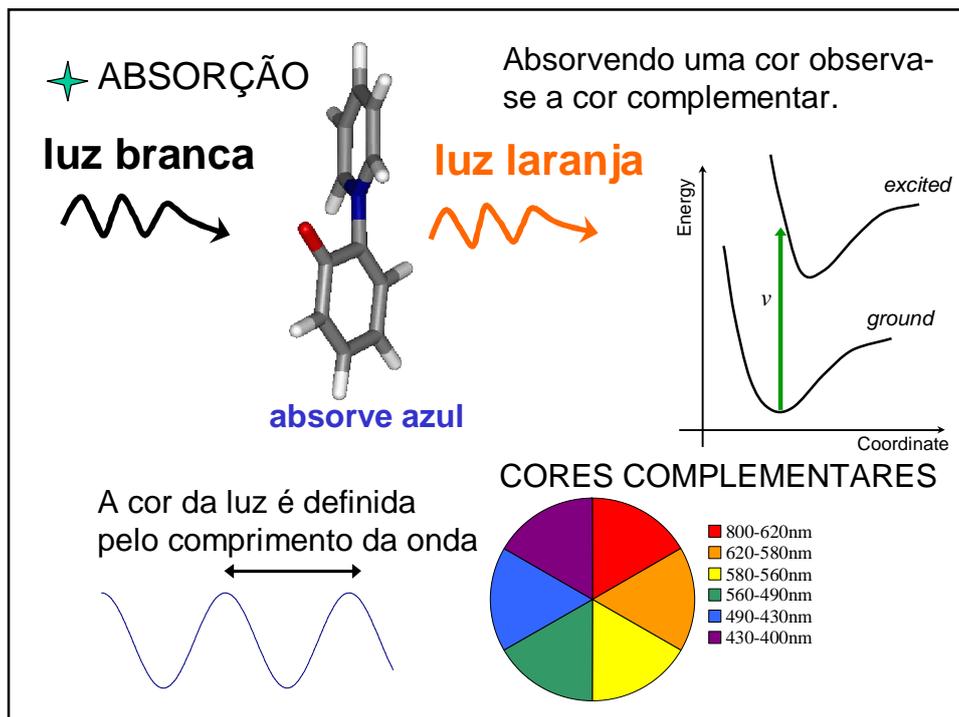
620-580nm

580-560nm

560-490nm

490-430nm

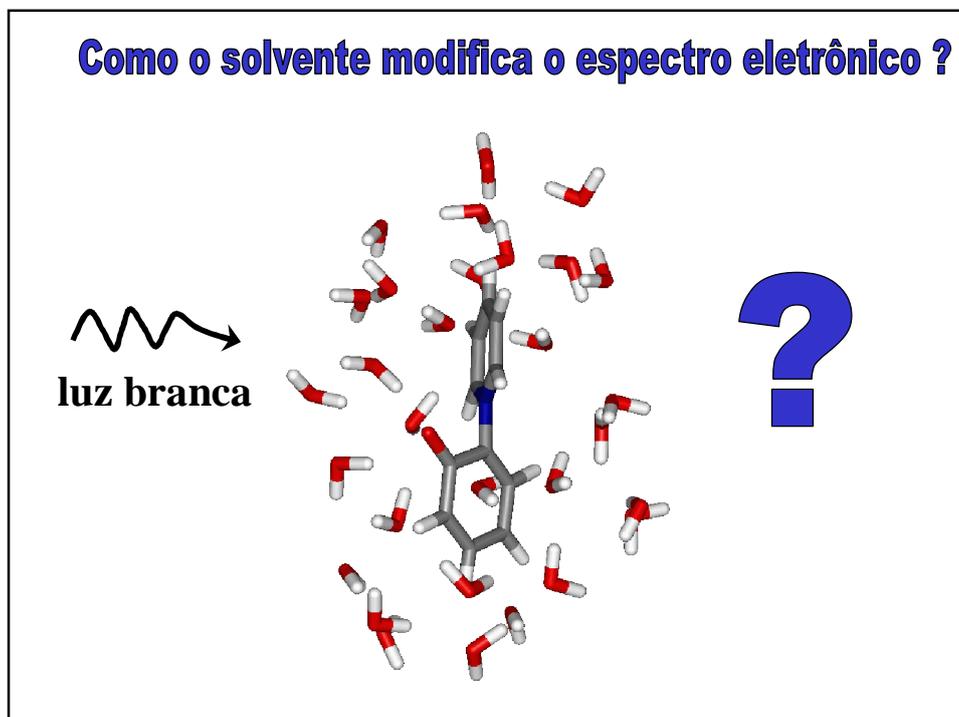
430-400nm

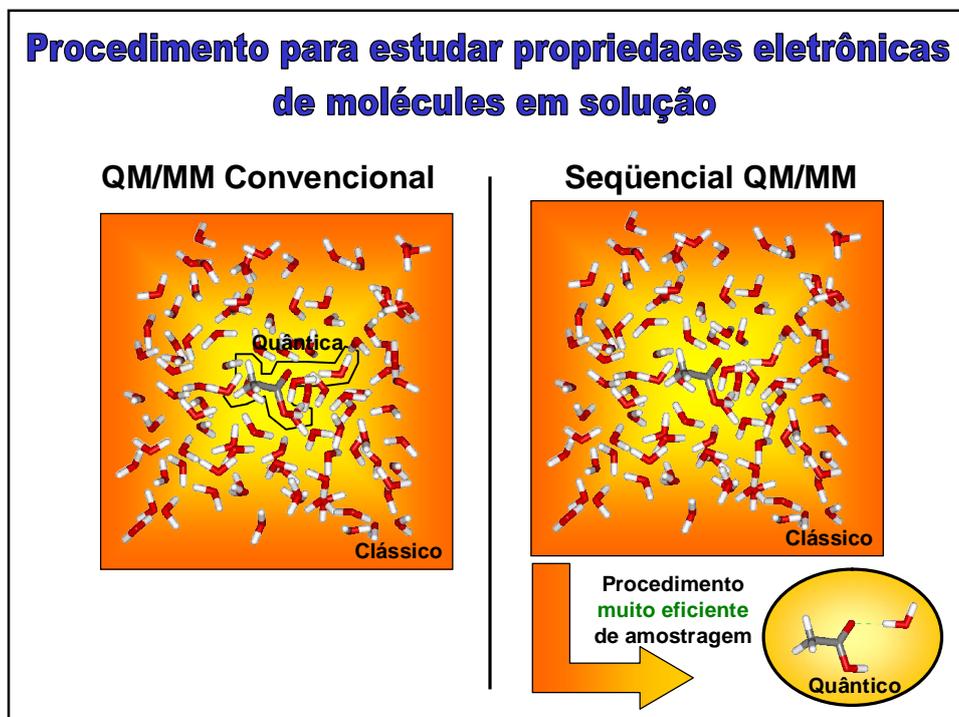
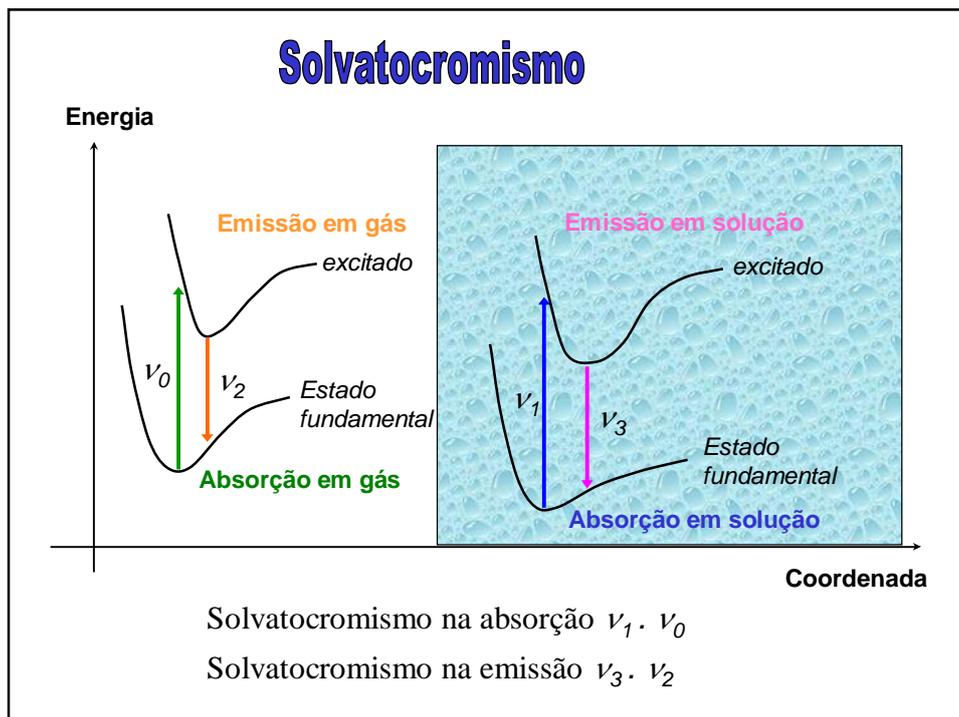


Como o solvente modifica o espectro eletrônico ?

luz branca

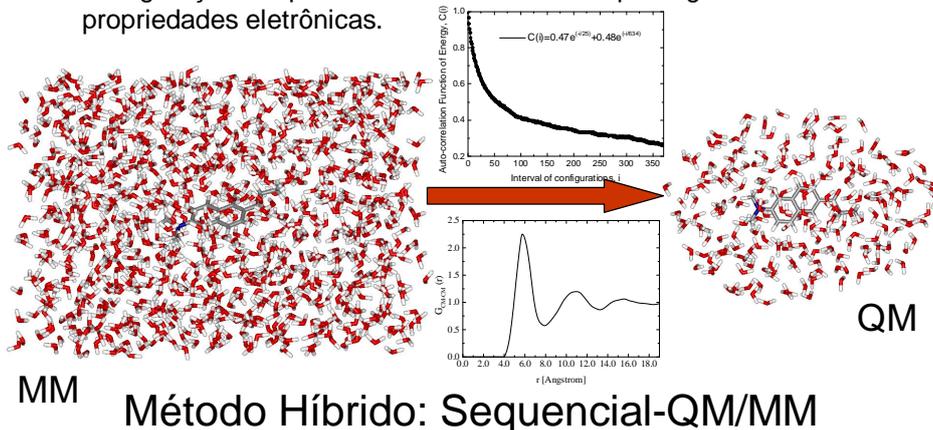
?





As propriedades eletrônicas são calculadas em dois estágios (S-QM/MM)

- Primeiro: configurações do sistema são geradas por MM.
- Segundo: cálculos QM são realizados em algumas (~60) configurações representativas do sistema para gerar médias de propriedades eletrônicas.



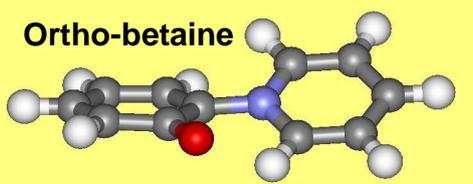
MM

Método Híbrido: Sequencial-QM/MM

Canuto, Coutinho, *AQC* **28**, 89 (1997);
Canuto, Coutinho, *IJC*, **77**, 192 (2000).

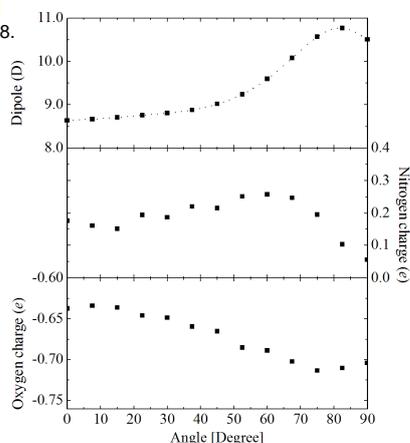
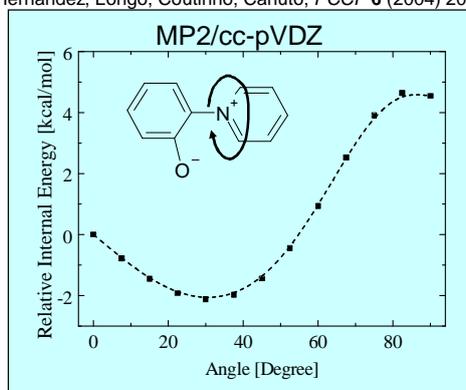
Problemas complexos

Ortho-betaine



Hernandez, Longo, Coutinho, Canuto, *PCCP* **6** (2004) 2088.

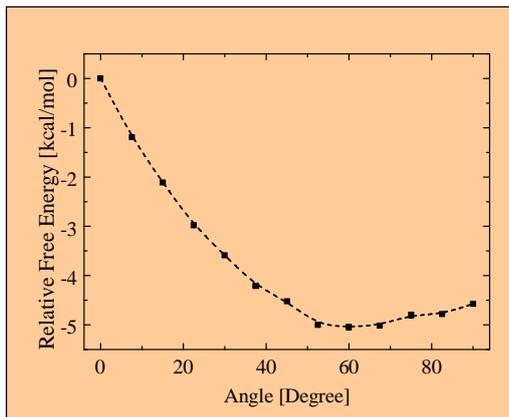
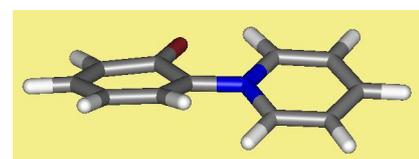
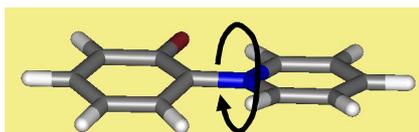
Moléculas que sofrem transferência de carga intramolecular com a mudança de geometria (TICT).



Nós calculamos a variação da Energia Livre de Helmholtz, fazendo 13 simulações de 1 betaina em 1000 moléculas de água.

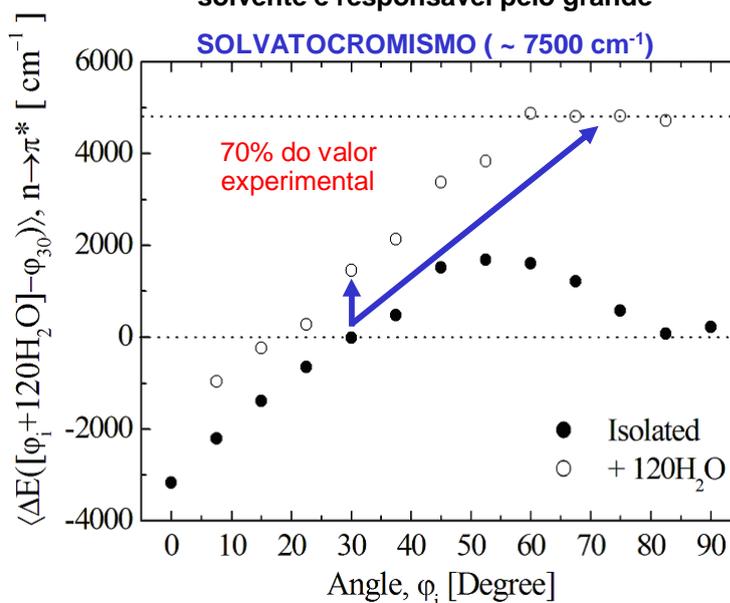
Teoria de Perturbação Termodinâmica (TPT)

$$\Delta A_{ij} = -kT \ln \langle e^{-(U_j - U_i)/kT} \rangle_i$$

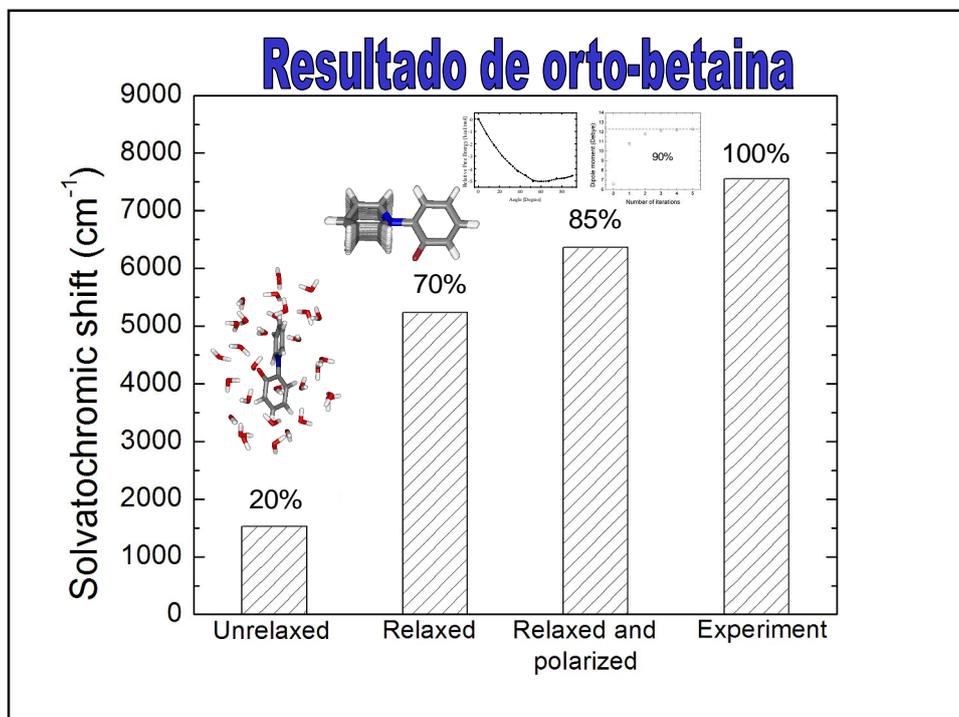
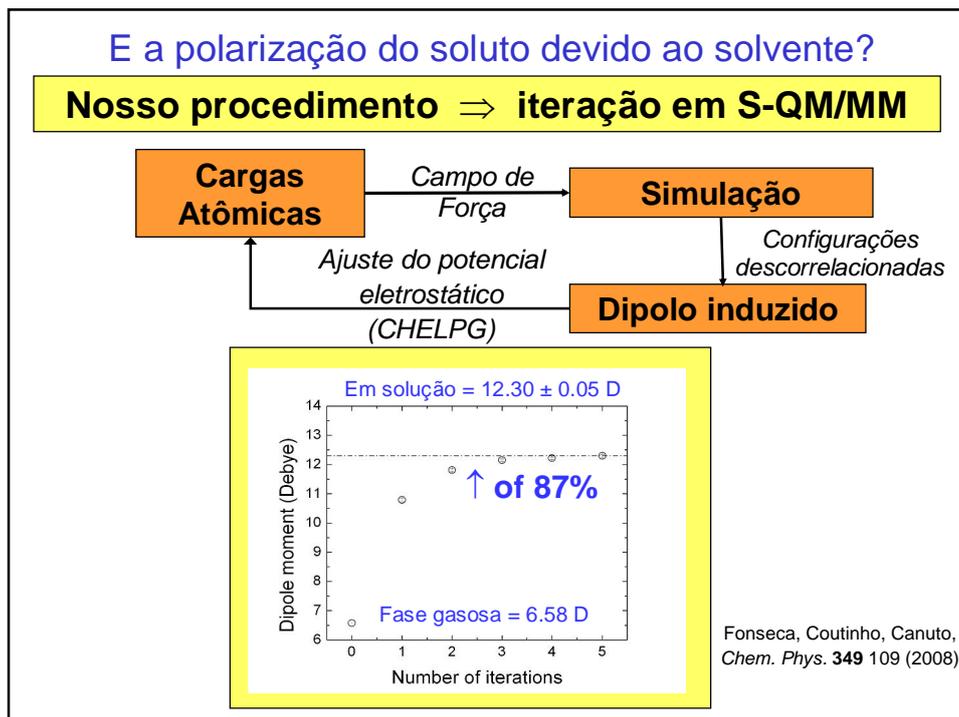


No caso da orto-betaina, a mudança conformacional devido ao solvente é responsável pelo grande

SOLVATOCROMISMO (~ 7500 cm⁻¹)



Hernandez, Longo, Coutinho, Canuto, PCCP 6 2088 (2004)



Prof. Sylvio Canuto
Profa. Kaline Coutinho



Colaboradores: Michael Zerner⁶
Willian Rocha (UFMG)
Wagner Almeida (UFMG)
Marcelo Zaldini (UFPE)
Ricardo Longo (UFPE)
Tertius Fonseca (UFG)
Herbert C. Georg (UFG)
Valdemir Ludwig (UFMS)

Painéis na V EMMBS:
Carlos Bistafa,
Evanildo G. Lacerda Jr. e
Paula Jaramillo.

kaline@if.usp.br
<http://fig.if.usp.br/~kaline>

Nosso código MC:



DICE e DICE-Win

Suporte:

