



MINICURSO PRÁTICO

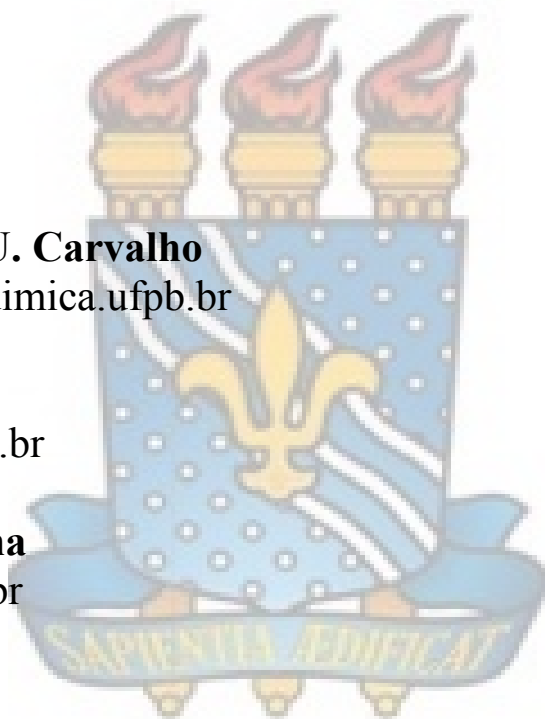
Métodos Semiempíricos de Química Quântica

www.quantum-chem.pro.br

M. Sc. Gabriel A. U. Carvalho
gabrielcarvalho@quimica.ufpb.br

Júlio D. C. Maia
juliodaniel@di.ufpb.br

Prof. Gerd B. Rocha
gbr@quimica.ufpb.br

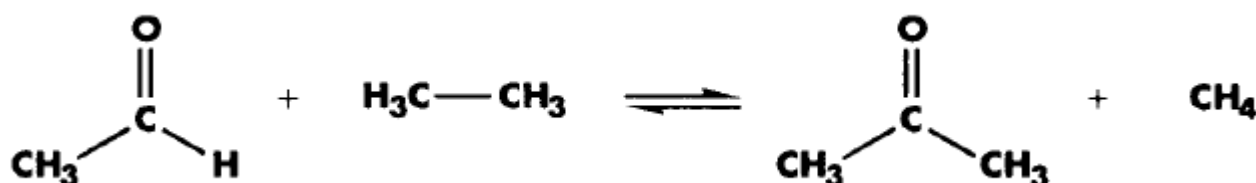


Agosto 2014, Petrópolis – RJ, Brasil

EXERCÍCIO 1

ENCONTRANDO O ΔH DE UMA REAÇÃO QUÍMICA

Uma reação isodésmica é aquela em que o total de cada tipo de ligação química é idêntico em ambos os lados da reação química. Sabendo disso calcule o ΔH_r para a reação abaixo com os métodos MNDO, AM1, PM3 e RM1 [1] usando o programa MOPAC 2012.



- Roteiro a seguido:
 - a) Montar todas as moléculas no programa Gabedit, salvando-as no formato (.mop).
 - b) Executar cada uma das moléculas usando o programa MOPAC2012.exe (com as palavras-chave: **RM1** GNORM=0.01 PRECISE XYZ), utilizando o método RM1. Para os demais métodos mude a keyword **RM1** por uma das: MNDO, AM1 ou PM3.

Para fazer isto, rode o MOPAC2012 com a seguinte linha de comando:

```
$ MOPAC2012.exe <nome-do-arquivo>
```

Onde tem <nome-do-arquivo> coloque o nome do seu arquivo de entrada sem a extensão.

- c) Em seguida monte a seguinte tabela.

	MNDO	AM1	PM3	RM1	EXP
CH ₄ (CH ₃) ₂ C=O H ₃ C-CH ₃ H ₃ C-CHO					

ΔH_r (kcal/mol)

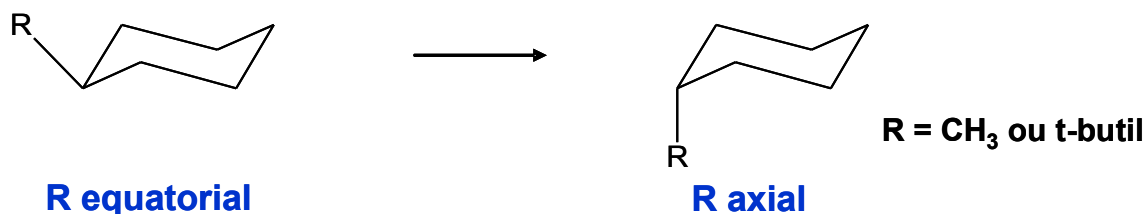
-9.9

Para finalizar indique qual o método apresenta a melhor concordância com o resultado experimental.

EXERCÍCIO 2

ENCONTRANDO DO ΔH DE UMA MUDANÇA CONFORMACIONAL

Neste segundo exercício vamos investigar as preferências conformacionais de alquilciclohexanos utilizando os métodos AM1, PM3 e RM1.



- Roteiro a seguido:
 - a) Executar uma otimização de geometria selecionando o método RM1, usando o programa MOPAC2012.exe (com as palavras-chave: **RM1** GNORM=0.01 PRECISE XYZ). Para os demais métodos mude a keyword **RM1** por uma das: AM1 ou PM3.
 - b) Monte a tabela a seguir com os resultados obtidos dos cálculos.

	AM1	PM3	RM1	EXP
ax-metilciclohaxano				
ax-t-butil-ciclohaxano				
eq-metilciclohaxano				
eq-t-butil-ciclohaxano				
ΔH_r (kcal/mol) - R = CH ₃				1.7
ΔH_r (kcal/mol) - R = t-butil				5.4

Para finalizar indique qual o método apresenta a melhor concordância com o resultado experimental.

EXERCÍCIO 3

ENCONTRANDO ESTRUTURAS NATIVAS DE PROTEÍNAS A PARTIR DO CÁLCULO DE ΔH DE FORMAÇÃO

Proteínas são moléculas que exercem uma imensa quantidade e variedade de funções nas células vivas. De dar sustentação à estrutura dos órgãos ao metabolismo, as proteínas estão envolvidas em tudo.

Para entender como funciona e o quão complicada é a estrutura de uma proteína, imagine um colar de pérolas aberto, estendido sobre uma mesa. Agora imagine quantas formas diferentes existe de se pegar este colar e *enovelá-lo* em suas mãos.

Vá além. Dê um número a cada pérola e estude, das várias e várias formas que existe de se aninhar este colar de pérolas em suas mãos, quais destas deixam a pérola número 21 voltada para fora, ou quais as que mais aproximam as pérolas 3, 9 e 37. Se estiver conseguindo seguir com o exercício mental, então você está começando a ter uma ideia do quão complexo é o problema.

Proteínas funcionam de um jeito parecido, exceto que ao invés de pérolas, elas são colares feitos com 20 tipos diferentes de joias, e cada tipo de joia tem diferentes afinidades com os outros 19 tipos.

O que é notável a respeito destas moléculas é que existe uma forma particular de “enovelamento” na qual a proteína exerce sua função. Enovelamentos muito distantes do enovelamento nativo não atuam e são ditas formas “desnaturadas”.

In vivo (e também *in vitro* para alguns sistemas), uma proteína consegue enovelar-se em tempos da ordem de microssegundos, mas para calcular esta estrutura nativa a partir somente da sequência de “joias” da proteína, levaríamos uma era geológica, a idade do universo, ou outra medida superlativa de tempo efetuando estes cálculos intermináveis.

Ao longo de seu enovelamento, uma proteína deve selecionar entre trilhões de enovelamentos possíveis (chamados conformações) e encontrar a forma correta de se enovelar. Para ter uma ideia de como este processo é trabalhoso, vamos aqui tentar encontrar a estrutura nativa de três proteínas, cada uma delas posta entre 10 outras conformações de cada uma destas proteínas.

Vamos fazer isto comparando as **Entalpias de Formação** das estruturas, calculadas com o programa **MOPAC2012** e aplicando o método de escalonamento linear MOZYME [2]. O método semi-empírico que usaremos é um melhoramento do método PM6 que inclui correções para ligações não covalentes e de hidrogênio, o PM6-DH+ [3].

A Entalpia de formação não é, de forma geral e categórica, uma grandeza química que identifica a estrutura nativa de qualquer proteína, incidentalmente, no entanto, sabemos de antemão que esta grandeza discrimina bem entre conformações nativa e desnaturadas destas proteínas em questão [4][5][6].

PASSO 1 – CÁLCULO DAS CARGAS TOTAIS

O MOPAC2012 utiliza um formato onde um conjunto de palavras-chave é colocado no cabeçalho de um conjunto de coordenadas atômicas. O MOPAC2012 aceita este arquivo de

coordenadas tanto em coordenadas internas quanto em coordenadas cartesianas, além disto, ele também aceita coordenadas no formato **PDB**, nativos do *Protein Data Bank*, o repositório mais importante de estruturas de proteínas do mundo.

Na sua pasta de entrada para esse exercício deve haver três sub-pastas, cada uma delas contém dez estruturas de proteínas em formato PDB. Estes conjuntos representam confôrmeros de uma mesma proteína de mesmas composição atômica e sequência de aminoácidos.

Antes de preparar os arquivos de entrada, é necessário determinar a carga total da proteína. Como a estrutura em si é a mesma, a carga total só precisa ser determinada uma vez para cada grupo de proteínas. Para determinar a carga total devemos realizar uma execução preliminar do programa com uma estrutura de cada grupo.

Os arquivos de entrada do MOPAC2012 devem ter a extensão *.mop*. Para fazer um *.mop* da estrutura PDB, simplesmente faça uma cópia do arquivo PDB, salve-a com o outro nome e a extensão *mop* (sugestão: acrescente “_carga” antes da extensão). Escolha uma estrutura de cada grupo e faça um *mop* de cada uma. Em seguida, substitua o “REMARK” na primeira linha de cada *.mop* pelas seguintes palavras-chaves:

```
PM6-DH+ 0SCF XYZ PDB PL T=1D TIMES MOZYME CHARGES +  
CUTOFF=9.0
```

Após preparar os arquivos desta execução preliminar, vamos precisar executar o MOPAC2012 com cada arquivo deste. Para fazer isto, rode o MOPAC2012 com a seguinte linha de comando:

```
$ MOPAC2012.exe <nome-do-arquivo>
```

Onde tem <nome-do-arquivo> coloque o nome do seu arquivo de entrada sem a extensão. Quando o cálculo estiver pronto, dê o comando tail da seguinte forma:

```
$ tail <nome-do-arquivo>.out
```

Este comando deve exibir as últimas linhas do arquivo.

PASSO 2 – CÁLCULO DA ENTALPIA DE FORMAÇÃO

Após rodar o arquivo para determinação das cargas, o MOPAC2012 deve produzir dois arquivos de saída, um arquivo *arc* e um arquivo *out*. Nas últimas linhas do arquivo *out* desta execução preliminar deve haver uma informação **COMPUTED CHARGE ON SYSTEM: XX**, onde XX será o valor numérico inteiro da carga total da molécula. Esta informação deve ser utilizada nos arquivos de entrada para a determinação da entalpia de formação.

Para preparar as execuções principais, primeiro faça um *.mop* para cada PDB com as seguintes palavras-chave:

```
PM6-DH+ 1SCF XYZ PDB PL T=1D CHARGE=XX TIMES MOZYME EPS=78.4 RSOLV=1.3 +  
CUTOFF=9.0
```

Perceba que na palavra **CHARGE=XX**, XX recebe o valor da carga obtido da execução preliminar, e será diferente para cada grupo de estruturas. Como os cálculos de SCF são mais demorados que os cálculos para determinação da carga, vamos utilizar a seguinte linha de comando para executar o MOPAC2012:

```
$ nohup MOPAC2012.exe <nome-do-arquivo> &
```

O comando `nohup` coloca o processo para rodar no background, evitando que ele caia se o terminal for fechado e o símbolo “&” destrava o terminal para que você possa continuar operando o sistema enquanto o programa roda. Para acompanhar o processo do cálculo, é necessário acompanhar o preenchimento do arquivo de saída `<nome-do-arquivo>.out` usando comando `tail` da seguinte forma:

```
$ tail -f <nome-do-arquivo>.out | grep "DELTAE"
```

Este comando composto irá mostrar as últimas linhas do arquivo de saída, mas apenas aquelas que tiverem a *string* “DELTAE”. A visualização será atualizada para cada nova linha escrita no arquivo de saída, isto permitirá que o progresso do cálculo seja acompanhado à medida em que ele é realizado. Quando o DELTAE atingir um valor muito próximo de zero, o cálculo terá convergido, caso em que o `tail` irá parar de atualizar a escrita das linhas. Neste caso deve-se suspender o `tail` com um CTRL+C.

Para se obter o valor da entalpia de formação da estrutura deve-se aplicar o comando `cat` da seguinte forma:

```
$ cat <nome-do-arquivo>.out | grep "HEAT"
```

O programa `cat` deve exibir as linhas do arquivo que contenham a string HEAT, neste caso, apenas uma que diz:

```
FINAL HEAT OF FORMATION =      XXXX.XXXX KCAL/MOL =  YYYY.YYYY KJ/MOL
```

Onde os valores XXXX.XXXX e YYYY.YYYY representam os calores de formação em kcal/mol e kJ/mol respectivamente. É importante que, ao fazer as análises, tenha-se o cuidado de escolher os valores de mesmas unidades para todas as estruturas. Em geral, o valor de calor de formação é negativo.

Complete a tabela a seguir com os valores calculados de entalpia de formação e procure aquela estrutura dentro de cada grupo que tem a menor entalpia de formação. Estas são as estruturas nativas.

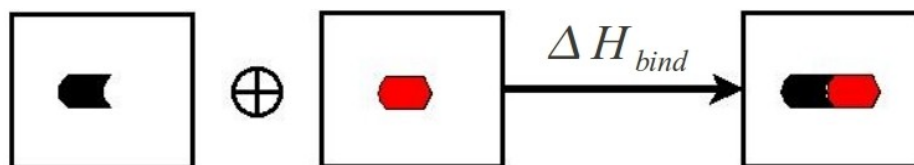
<i>Estrutura</i>	<i>ICTF</i>	<i>1R69</i>	<i>1SN3</i>
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

EXERCÍCIO 4

ENTALPIA DE INTERAÇÃO PROTEÍNA-LIGANTE

Neste exercício, veremos como estimar a variação de Entalpia de um sistema devido à interação entre uma proteína e um ligante, em solução. Utilizaremos como modelo a proteína HIV Protease (2AZ8), um alvo particularmente interessante, porém bem complicado para a terapêutica com antiretrovirais.

Para uma transformação qualquer, a variação da entalpia é calculada como sendo a Entalpia dos produtos menos a entalpia dos reagentes. Por exemplo, para a transformação abaixo:



A variação da entalpia é escrita como sendo a soma das entalpias de formação dos produtos menos a soma das entalpias de formação dos reagentes. $\Delta H_{bind} = \sum H_{produtos} - (\sum H_{reagentes})$ que para o caso acima seria $\Delta H_{bind} = H_{complexo} - (H_{preto} + H_{vermelho})$.

A entalpia de formação (FINAL HEAT OF FORMATION) pode ser conseguida com o MOPAC2012, seguindo os procedimentos detalhados anteriormente.

NOTA:

Note que variação de Entalpia não significa dizer que a reação ocorre, ou não. Em alguns casos quando a entropia não tem uma contribuição muito expressiva, este pode ser o caso, mas em geral a variável correta nesse caso é a variação da Energia Livre, cujo cálculo é mais complexo e não será abordado aqui.

Adicionalmente, as estruturas apresentadas aqui são meramente para fins didáticos e não foram equilibradas com métodos apropriadamente quantitativos de dinâmica molecular e podem não ser estruturas apropriadamente representativas de *ensembles* termodinâmicos bem definidos. A neutralidade do sistema não foi considerada e nenhum cálculo de equilibração em solvente explícito foi realizado.

PASSO 1 – CÁLCULO DAS CARGAS TOTAIS

Na pasta do exercício deve haver três arquivos do tipo PDB: alvo.pdb, complexo.pdb e ligante.pdb. Para cada um deles, crie um *.mop* e execute o cálculo com as palavras-chave utilizadas para se obter a carga total:


```
PM6-DH+ 0SCF XYZ PDB PL T=1D TIMES MOZYME CHARGES +  
CUTOFF=9.0
```

Execute o MOPAC2012 sem o `nohup`:

```
$ MOPAC2012.exe <nome-do-arquivo>
```

E verifique a carga total para utilizar nos cálculos das propriedades:

```
$ tail <nome-do-arquivo>.out
```

Repita isto para todos os três sistemas.

PASSO 2 – CÁLCULO DAS ENTALPIAS DE FORMAÇÃO

Agora crie mais um arquivo tipo *.mop* para cada molécula. Esses inputs serão os sistemas solvatados que para os quais usaremos as seguintes palavras-chave:

```
PM6-DH+ 1SCF XYZ PDB PL T=1D CHARGE=XX TIMES MOZYME EPS=78.4 RSOLV=1.3 +  
CUTOFF=9.0
```

Mais uma vez, na palavra **CHARGE=XX**, **XX** recebe o valor da carga obtido da execução preliminar. Execute o MOPAC2012 em cada arquivo de entrada, um de cada vez, usando o comando do exercício anterior:

```
$ nohup MOPAC2012.exe <nome-do-arquivo> &
```

Se desejar, acompanhe o progresso do cálculo usando o comando:

```
$ tail -f <nome-do-arquivo>.out | grep "DELTAE"
```

Quando o DELTAE for abaixo de 0.005, o cálculo terá convergido, e o `tail` vai parar de atualizar a saída. Você deve sair do `tail` pressionando CTRL+C.

Para se obter o valor da entalpia de formação da estrutura, aplique o comando `cat` como visto no exercício 3:

```
$ cat <nome-do-arquivo>.out | grep "HEAT"
```

Isto irá exibir o resultado final dos cálculos e a grandeza que queremos ver:

```
FINAL HEAT OF FORMATION =      XXXX.XXXX KCAL/MOL =  YYYY.YYYY KJ/MOL
```

Onde os valores XXXX.XXXX e YYYY.YYYY representam os calores de formação em kcal/mol e kJ/mol respectivamente. **Utilize em kJ/mol** com duas casas de precisão decimal.

Complete a tabela abaixo com os valores calculados de entalpia de formação e calcule a variação da entalpia de interação em solução.

Lembre-se, preste bastante atenção na ordem em que realiza as subtrações. Inverter a ordem significa dizer que você está calculando a variação de entalpia da reação inversa àquela que desejava. Trocar acidentalmente a ordem de subtração das variações é uma fonte bastante comum de erro.

ENTALPIA DE FORMAÇÃO	Solução
Alvo	
Ligante	
Complexo	

REFERÊNCIAS

1. Rocha, GB; Freire, RO; Simas, AM; Stewart, JJP Journal of Computational Chemistry, 2006, 27, 1101-1111.
2. Stewart, JJP International Journal of Quantum Chemistry, 1996, 58, 133-146.
3. Korth, M. Journal of Chemical Theory and Computation 2010, 6, 3808-3816.
4. Wollacott, AM; Merz, KM Journal of Chemical Theory and Computation, 2007, 3, 1609-1619.
5. Maia, JDC; Urquiza Carvalho, GA; Manguiera, CP; Santana, SR; Cabral, LAF; Rocha, SP Journal of Chemical Theory and Computation, 2012, DOI: 10.1021/ct3004645.
6. Stewart, JJP Journal of molecular modeling 2009, 15, 765-805.