

Série Tecnologia Mineral

Revisão de alguns principais métodos utilizados em modelagem molecular Parte I - Mecânica Molecular

Kelly Fernandes Pessôa

Julio Cesar Guedes Correia

Alexandre Nelson Martiniano Carauta

Fernanda Barbosa da Silva

SÉRIE TECNOLOGIA MINERAL

**Revisão de Alguns dos Principais Métodos Utilizados
em Modelagem Molecular**

PARTE I - MECÂNICA MOLECULAR

PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA

Michel Miguel Elias Temer Lulia

Presidente

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES

Gilberto Kassab

Ministro de Estado da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações

Elton Santa Fé Zacarias

Secretário-Executivo

Gustavo Zarif Frayha

Diretor de Gestão das Unidades de Pesquisa e Organizações Sociais

Isabela Sbampato Batista de Paula

Coordenadora-Geral das Unidades de Pesquisa e Organizações Sociais

CETEM – CENTRO DE TECNOLOGIA MINERAL

Fernando Antonio Freitas Lins

Diretor

Durval Costa Reis

Coordenador de Administração - COADM

Robson de Araújo D'Ávila

Coordenador de Planejamento, Gestão e Inovação - COPGI

Claudio Luiz Schneider

Coordenador de Processamento e Tecnologias Minerais - COPTM

Andréa Camardella de Lima Rizzo

Coordenadora de Processos Metalúrgicos e Ambientais - COPMA

Francisco Wilson Hollanda Vidal

Coordenador do Núcleo Regional do Espírito Santo - CONES

José Antônio Pires de Mello

Coordenador de Análises Minerais - COAMI

SÉRIE TECNOLOGIA MINERAL

ISSN 0103-7382

ISBN – 978-85-8261-085-5

STM - 98

Revisão de Alguns dos Principais Métodos Utilizados em Modelagem Molecular PARTE I - MECÂNICA MOLECULAR.

Kelly Fernandes Pessôa

Química Bacharel pela Fundação Técnico Educacional Souza
Marques (FTESM). Bolsista PCI do CETEM/MCTIC

Julio Cesar Guedes Correia

Químico Industrial, D.Sc. em Engenharia Mineral pela EPUSP
Pesquisador Titular do CETEM/MCTIC

Alexandre Nelson Martiniano Carauta

Químico, D.Sc. pela PUC/RJ
Professor da Fundação Técnico Educacional Souza Marques
(FTESM). Pesquisador Colaborador do LABMOL

Fernanda Barbosa da Silva

Química Industrial, D.Sc. pela EQ/UFRJ
Bolsista PCI do CETEM/MCTIC

CETEM/MCTIC

2018

SÉRIE TECNOLOGIA MINERAL

Marisa Bezerra de Mello Monte

Editora

Claudio Luiz Schneider

Subeditor

CONSELHO EDITORIAL

Arnaldo Alcover Neto (CETEM), Fernando A. Freitas Lins (CETEM), Regina Coeli C. Carrisso, (CETEM), Reiner Neumann (CETEM), Ronaldo Luiz C. dos Santos (CETEM), Achilles Junqueira B. Dutra (UFRJ), Antonio E. Clark Peres (UFMG), José Aury de Aquino (CDTN), José Farias de Oliveira (UFRJ), Lino R. de Freitas (CVRD), Luciano Tadeu da S. Ramos (CVRD), Mário Rui M. Leite (IGM-PORTUGAL) e Maurício L. Torem (PUC-RIO).

A Série Tecnologia Mineral publica trabalhos na área minerometalúrgica. Tem como objetivo principal difundir os resultados das investigações técnico-científicas decorrentes dos projetos desenvolvidos no CETEM.

O conteúdo desse trabalho é de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es).

Valéria Cristina de Souza

Coordenação Editorial

Editoração Eletrônica

Julio Cesar Guedes Correia

Revisão

Ana Maria Silva Vieira de Sá

CRB7 3982

Catálogo na Fonte

Pessoa, Kelly Fernandes

Revisão de alguns dos principais métodos utilizados em modelagem molecular – Parte I – Mecânica molecular / Kelly Fernandes Pessoa [et al.].
Rio de Janeiro: CETEM/MCTIC, 2018.

34p. (Série Tecnologia Mineral, 98)

1. Modelagem molecular. 2. Dinâmica molecular. 3. Semiempírico. I. Centro de Tecnologia Mineral. II. Pessoa, Kelly Fernandes. III. Correia, Julio Cesar Guedes. IV. Carauta, Alexandre Nelson Martiniano. V. Silva, Fernanda Barbosa da. VI. Título. VII. Série.

CDD – 541.22

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVO	12
3 PROGRAMAS DE MODELAGEM MOLECULAR	13
3.1 Gaussian	14
3.2 Hyperchem	15
3.3 Mopac	16
3.4 Gamess	16
4 MÉTODOS DE MODELAGEM MOLECULAR	19
4.1 Métodos Clássicos – Mecânica Molecular	19
4.2 Dinâmica Molecular	26
5 CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

RESUMO

A modelagem molecular é uma ferramenta poderosíssima que, se bem utilizada, pode elucidar detalhes do comportamento macroscópico dos mais variados sistemas químicos, a partir de uma investigação em nível atômico e molecular. Diversos métodos de cálculo em diferentes níveis de teoria fazem parte das técnicas utilizadas em modelagem molecular, incluindo desde métodos baseados nas equações da mecânica clássica, como a Mecânica Molecular, até aqueles baseados nas equações da Mecânica Quântica, como os semiempíricos e *ab initio*. A implementação dessas diferentes teorias em códigos de computadores faz parte do que denominamos de Química Computacional e o avanço nessa área é que tem possibilitado a abordagem de sistemas cada vez mais complexos e a utilização de modelos mais próximos da realidade. A popularização da modelagem molecular ocorreu com o seu sucesso na indústria farmacêutica, no desenvolvimento de novos fármacos, há algumas décadas atrás, mas atualmente, ela pode ser encontrada como técnica principal ou auxiliar de investigação em diversas áreas de estudo em ciência aplicada, na indústria e em pesquisa tecnológica.

Palavras-chave

Modelagem molecular, mecânica molecular, mecânica quântica.

ABSTRACT

Molecular modeling is a very powerful tool that, if well used, can elucidate details of the macroscopic behavior of the most varied chemical systems, based on an investigation at atomic and molecular level. Several methods of computation at different levels of theory are part of the techniques used in molecular modeling, including methods based on the equations of classical mechanics such as Molecular Mechanics, to those based on the Quantum Mechanics equations such as semiempirical and *ab initio*. The implementation of these different theories in computer codes is part of what we call Computational Chemistry and the advance in this area is that it has made possible the approach of increasingly complex systems and the use of models closer to reality. The popularization of molecular modeling occurred with its success in the pharmaceutical industry, in the development of new drugs, a few decades ago, but today it can be found as a main technique or research aid in several areas of study in applied science, industry and technological research.

Keywords

Molecular modeling, molecular mechanics, quantum mechanics.

1 | INTRODUÇÃO

A Modelagem Molecular é, de acordo com a definição proposta pela IUPAC, a investigação das estruturas e das propriedades moleculares pelo uso da química computacional e técnicas de visualização gráfica, visando fornecer uma representação tridimensional, sob um dado conjunto de circunstâncias (ANDRADE et al., 2010).

Os químicos, físicos e até mesmo a comunidade científica em geral, vem permanentemente investigando o comportamento dos átomos e moléculas e, neste contexto, a modelagem surge como uma ferramenta para auxiliar no estudo das estruturas moleculares e suas propriedades, podendo prever e descrever reações antes mesmo da realização de experimentos em laboratório (CORREIA et al., 2001). A simulação não substitui a investigação experimental, mas pode dar contribuições importantes, inclusive auxiliando na resolução de problemas ainda não tão bem compreendidos, possibilitando um aperfeiçoamento dos processos e seus desempenhos (RINO e STUDART, 2001).

O crescimento desse tipo de pesquisa científica está atrelado ao desenvolvimento dos computadores, de programas de cálculos mais elaborados e da internet. No período compreendido entre 1950 e 1960, os químicos teóricos só dispunham de modelos analíticos mais simples e muitas das vezes incompletos que não eram suficientes para decifrar modelos teóricos mais complexos. Com o surgimento dos computadores, foi possível a realização de cálculos mais elaborados e a possibilidade de tratamento de sistemas maiores.

A contemplação do prêmio Nobel de Química para J. A. Pople e W. Kohn, em 1998, pelo desenvolvimento das técnicas computacionais para elucidar as estruturas moleculares, é que contribuiu para o reconhecimento e a disseminação da química computacional (ORTOLAN, 2014).

A modelagem está presente em todas as áreas da química como, por exemplo, o estudo da estereoquímica na química orgânica, estudos com organometálicos na química inorgânica, avaliação das propriedades termodinâmicas na físico-química (RAMOS e NETO, 2011).

O desenvolvimento de hardwares e o aperfeiçoamento dos softwares de simulação possibilitaram que os cálculos químicos pudessem ser aplicados em diversas áreas como na síntese de fármacos, na criação de estratégias para o combate a AIDS, na química ambiental, em nanotecnologia, nas propriedades físico-químicas de frações de petróleo pesados, como os asfaltenos, e na área mineralógica (PEÇANHA, 2002).

Para que a Modelagem Molecular possa simular com precisão os sistemas mais próximos do real, é necessário determinar e definir um modelo que descreva o comportamento do sistema, englobando as interações intermoleculares e intramoleculares. A priori, a escolha do método de modelagem a ser utilizado, deve ser baseada em três critérios que devem ser considerados, são eles: o tamanho do sistema (isto é o número de átomos), a propriedade a ser estudada e o custo computacional, levando em consideração o hardware a ser usado. Essas etapas são fundamentais, pois a escolha correta do método, permite uma otimização do tempo e uma diminuição do custo computacional de um projeto (BARROS, 2010).

Há diversos tipos de métodos de modelagem molecular caracterizados pelos níveis de teoria e divididos em três principais categorias: os métodos empíricos, que são baseados em parâmetros atômicos e moleculares obtidos experimentalmente ou através de cálculos de níveis teóricos mais complexos, utilizam as leis da mecânica clássica e não consideram a parte eletrônica das interações. Esses métodos abrangem estudos de minimização da energia das moléculas, análise

conformacional e simulações de dinâmica molecular. Os métodos semiempíricos, que como o próprio nome já diz, utilizam parâmetros experimentais para simplificar os cálculos, mas considera a parte eletrônica, e os métodos *ab initio*. Este último não é parametrizado e utilizam apenas os valores de constantes físicas como a velocidade da luz, massas atômicas, carga do elétron entre outras e visam obter as propriedades a partir da solução aproximada da equação de Schrödinger (GILBERT, 2007). Outra técnica que vem ganhando espaço no âmbito da Modelagem é conhecida como método combinado ou híbrido, QM/MM, isto é, Quantum Mechanics/Molecular Mechanics. Neste caso, o cálculo de uma parte do sistema de interesse e dos átomos incluídos na reorganização eletrônica, é feito por meio de métodos quânticos, *ab initio* ou semiempírico, enquanto que o restante tem suas energias e efeitos estéricos calculados por mecânica molecular (ROSSETTI, 2006). Desse modo, um método complementa o outro. Os métodos apresentam, não existindo assim um único método capaz de resolver todas as situações (BARROS, 2010).

2 | OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sobre os principais métodos utilizados em modelagem molecular, sendo que será dividido em duas partes, a parte I, focará sobre os métodos de mecânica molecular e aborda alguns dos principais programas utilizados (Gaussian, Hyperchem, MOPAC e GAMESS), assim como também terá uma revisão sobre os métodos de mecânica molecular e dinâmica molecular. A parte II, assunto abordado em outra série será sobre métodos quânticos, abordando os métodos semi empíricos, *ab initio* e DFT.

3 | PROGRAMAS DE MODELAGEM MOLECULAR

Existem hoje diversos programas para cálculos dos mais variados métodos utilizados em modelagem molecular. A escolha de qual programa usar é bastante pessoal, mas necessariamente tem que ser baseada no tipo de sistema estudado e nos resultados esperados, além dos recursos financeiros disponíveis, pois alguns pacotes têm custos elevados. Por outro lado, existem pacotes gratuitos excelentes e que podem substituir convenientemente os pagos. Os métodos a serem utilizados devem estar validados em referências bibliográficas e na experiência, isto é, ter sido adotados em sistemas similares. O ambiente de processamento deve ser compatível ao sistema operacional utilizado, e a capacidade do *hardware* deve levar em consideração os recursos e a complexidade existentes hoje em diversos programas para cálculos dos mais variados métodos utilizados em modelagem molecular. A escolha de qual programa usar é bastante pessoal, mas necessariamente tem que ser baseada no tipo de sistema estudado e nos resultados esperados, além dos recursos financeiros disponíveis, pois alguns pacotes têm custos elevados. Por outro lado, existem pacotes gratuitos excelentes e que podem substituir convenientemente os pagos. Os métodos a serem utilizados devem estar validados em referências bibliográficas e na experiência, isto é, ter sido adotados em sistemas similares. O ambiente de processamento deve ser compatível ao sistema operacional utilizado, e a capacidade do *hardware* deve levar em consideração os recursos e a complexidade dos cálculos que serão realizados. O tempo utilizado de máquina, denominado custo computacional e aquele gasto na análise dos resultados computacionais devem ser compatíveis com o tempo disponível para evolução do trabalho, permitindo a sua viabilidade. A seguir, serão apresentados alguns softwares que são mais utilizados na área de Modelagem Molecular, com sua descrição e principais características atribuídas.

3.1 | Gaussian

Gaussian é um pacote de programas para química computacional inicialmente lançado em 1970 por John Pople e seu grupo de pesquisa na *Carnegie Mellon University* como *Gaussian 70*, e está sendo continuamente atualizado desde então. O nome se origina no uso de conjuntos de base do tipo gaussianas desenvolvidos por Pople para acelerar cálculos Hartree-Fock em comparação com as bases do tipo Slater. Originalmente disponível através do *Quantum Chemistry Program Exchange*, foi posteriormente licenciado da *Carnegie Mellon University*, e desde 1987 está sendo desenvolvido e licenciado pela *Gaussian, Inc.* Tornou-se rapidamente um programa de estrutura eletrônica popular e amplamente utilizado. O Prof. Pople, seus alunos e colaboradores estavam entre aqueles a frente do desenvolvimento do pacote, incluindo pesquisa de ponta em química quântica e outros campos. A versão atual do programa é o *Gaussian 16*.

Entre as diversas potencialidades do programa, destacam-se a capacidade de prever energias, estruturas moleculares, frequências de vibração de sistemas moleculares, juntamente com inúmeras propriedades dentre elas: cálculos de energias usando ampla variedade de métodos, incluindo HF, DFT, MP2 e métodos de alta acurácia como G3, CBS-QB3 e W1U; obtenção da geometria de estruturas de equilíbrio e estados de transição (otimizadas em coordenadas internas redundantes), incluindo estrutura de transição QWT2; cálculo do espectro vibracional, incluindo índice de refração, análises vibracionais anarmônica e rotação; estudo das propriedades magnéticas, incluindo ressonância magnética nuclear; mecanismos de reações; determinação de parâmetros físico-químicos, propriedades termodinâmicas, barreiras energéticas (estados de transição) e análises conformacionais. Pode ser usado para estudar moléculas e reações químicas, incluindo as espécies estáveis, instáveis ou não observáveis, assim como, estruturas de transição intermediárias ou de curta

duração. Foi desenvolvido para trabalhar sobre plataforma Windows e Linux e possibilita o estudo de compostos e reações sobre uma ampla gama de condições, como em fase gasosa, em solução ou estado sólido, mediante ao uso de condições de contorno e estudo de estados excitados através de vários métodos de campo autoconsistente (SCF).

O *Gaussian* é um software de referência em termos de métodos *ab initio*, sendo seu criador, John Pople, um contemplado com o prêmio Nobel, por sua contribuição na química da modelagem molecular.

O programa *GaussView* é a interface gráfica do programa *Gaussian* e é imprescindível tanto para facilitar a importação das moléculas a serem processadas no *Gaussian* como para visualizar os resultados. Ele também permite a construção das moléculas de interesse, configuração das ligações e visualização destas, bem como, a geração de dados de entrada das espécies em estudo para o programa de cálculos. Além disso, inclui um avançado modelador molecular, que pode ser usado para a construção e exame de moléculas em três dimensões.

3.2 | Hyperchem

O *Hyperchem* é um sofisticado ambiente de modelagem molecular caracterizado pela qualidade, flexibilidade e facilidade de utilização. Unindo visualização 3D e animação química com cálculos quânticos, mecânica e dinâmica molecular. O *HyperChem Release 8.0* é a versão mais recente da família *HyperChem*. Os métodos computacionais incluem a mecânica molecular, a dinâmica molecular e os métodos de orbitais moleculares semi-empíricos e *ab initio*, bem como, a teoria funcional da densidade (DFT). Novos recursos são adicionados continuamente e incluem renderização *Open GL* elegante, métodos

semiempíricos, TNDO e RM1, simulações de proteínas, com o campo de força *Charmm*, moléculas em campos magnéticos, cálculos de estrutura, espectros, e muito mais. O HyperChem é aplicável a macromoléculas, bem como moléculas pequenas e pode ser estendido ou automatizado através de *scripts*. Utiliza uma operação de banco de dados. Todas as versões deste programa necessitam de registros que são pagos.

3.3 | Mopac

O MOPAC é um pacote de programas projetado para implementar algoritmos semi-empíricos de química quântica, é executado nos sistemas operacionais Windows, Mac e Linux. Foi em grande parte escrito pelo grupo de pesquisa de *Michael Dewar* na Universidade do Texas em Austin. Seu nome é derivado de *Molecular Orbital Package*, e também é um trocadilho da via expressa MOPAC que corre por Austin. O MOPAC foi iniciado em 1981 e tem estado em contínuo desenvolvimento desde então. O MOPAC 2016 é a versão mais atual e é capaz de realizar cálculos desde pequenas moléculas até enzimas usando Hamiltonianos PM7, PM6, PM3, AM1, MNDO e RM1, com maior ênfase nas capacidades de estado sólido. O modelo Sparkle (para química de lantanídeos) também está disponível. Os usuários acadêmicos podem usar este programa de forma gratuita, enquanto os usuários governamentais e comerciais devem comprar o software.

3.4 | Gamess

O *General Atomic and Molecular Electronic Structure System* (GAMESS) é um pacote de programas para cálculos *ab initio* em química quântica molecular. GAMESS pode calcular funções de onda

de campo auto-consistente (SCF) em diversas metodologias, tais como, Hartree-Fock Restrito (RHF), Hartree-Fock de Camada Aberta (ROHF), Hartree-Fock Não Restrito (UHF), Ligação de Valência Generalizada (GVB) até métodos multiconfiguracionais (MCSCF). Pode ser executado em diversas plataformas diferentes, desde grandes sistemas em computação paralela, em estações de trabalho para desktops, até laptops. As correções de correlação eletrônica para essas funções de ondas SCF incluem Interação de Configuração (CI), Teoria de Perturbação de segunda ordem (MP2) e diversos funcionais da Teoria do Funcional de Densidade (DFT). Os estados excitados podem ser computados por procedimentos CI, EOM ou TD-DFT. Gradientes nucleares estão disponíveis para otimização automática da geometria, pesquisas de estado de transição ou seguimento do caminho de reação. A computação da energia Hessiana permite a predição de frequências vibracionais, com intensidades de infravermelho ou Raman. Os efeitos do solvente podem ser modelados pelos potenciais discretos de Fragmento Efetivo, ou modelos de continuidade, como o Modelo Contínuo Polarizável (PCM, *Polarizable Continuum Model*). Numerosos cálculos relativísticos estão disponíveis, incluindo correções de relatividade escalar de dois componentes de ordem infinita. O método *Fragment Molecular Orbital* permite o uso de muitos desses tratamentos sofisticados em sistemas muito grandes, dividindo o cálculo em pequenos fragmentos. Uma variedade de propriedades moleculares, que vão desde momentos de dipolo simples até hiperpolarizabilidades, que são dependentes da frequência podem ser computados. Muitos conjuntos de base estão armazenados internamente, juntamente com potenciais nucleares efetivos ou potenciais de núcleo do modelo, de modo que essencialmente toda a tabela periódica pode ser considerada. A maioria dos cálculos pode ser realizada usando técnicas diretas ou em paralelo com hardware apropriado. Os programas gráficos,

particularmente o programa MacMolplt (para desktops Macintosh, Windows ou Linux), estão disponíveis para visualização dos resultados finais, e o programa Avogadro pode auxiliar na preparação dos *inputs*. Uma licença do GAMESS está disponível gratuitamente para usuários universitários e para a indústria. A licença reconhece os direitos de distribuição exclusiva do grupo Gordon para o GAMESS e também proíbe que você faça cópias do código GAMESS para qualquer propósito, exceto o uso em sua própria instituição.

4 | MÉTODOS DE MODELAGEM MOLECULAR

4.1 | Métodos Clássicos – Mecânica Molecular

A Mecânica Molecular é uma metodologia de cálculo que usa uma combinação de campos de força empíricos baseados nas leis da mecânica clássica. O *HyperChem*, *Spartan* e *Materials Studios*, são exemplos de programas computacionais que realizam estes tipos de cálculos.

O método parte da premissa que as funções de energia de potencial podem ser transferidas dentro de um conjunto de moléculas semelhantes (SANT'ANNA, 2002). A energia, que determina a conformação mais estável, é dada por uma equação de energia potencial que é um somatório de vários termos, derivados da mecânica clássica, e que descrevem os diversos movimentos moleculares em relação a uma posição de equilíbrio. Esta função é também conhecida como campo de força, e será detalhada mais abaixo, mas o método, por ser empírico inclui valores experimentais nos cálculos. Pode ser utilizado em moléculas com até 100.000 átomos e demanda menor custo computacional, já que não incluem os elétrons nos cálculos, considerando apenas o núcleo dos átomos, o chamado sistema massa-mola, e por isso não demonstram quantidades absolutas, mas diferenças de energia entre duas ou mais conformações (BARROS, 2010).

A soma das combinações possíveis de deformações de ligações, angulares, torcionais, estiramentos, termos cruzados para ligação-ligação, ligações-ângulos de valência, ângulos de valência-ângulos de valência, ângulos de valência-ângulos diedrais, distorções ao plano, termo de Urey-Bradley (que levam em consideração interações entre

átomos ligados a um átomo em comum), interações de Coulomb, potenciais de Lennard-Jones, entre outros, deste conjunto massa-mola, configuram um campo de força, de acordo com a Equação 1 abaixo (MAGALHÃES, 2014):

$$E_{total} = E_{valência} + E_{termos\ cruzados} + E_{não-ligados} \quad [1]$$

Os termos da Equação 1 estão representados na Figura 1.

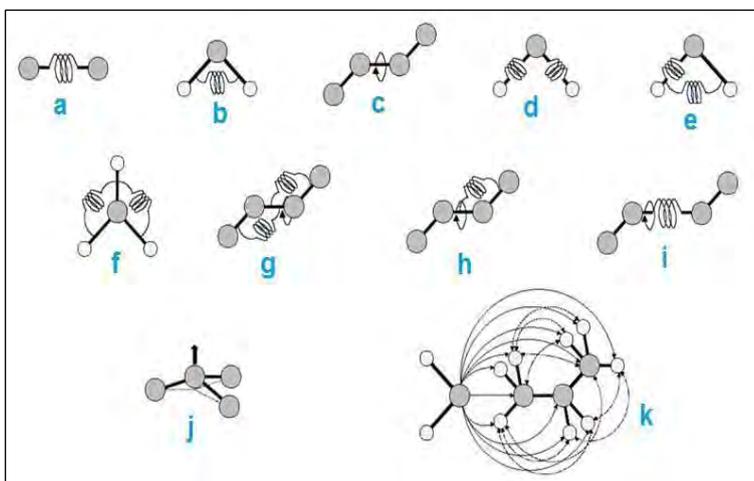


Figura 1. Forças de interações e deformações que estão implícitas, na composição de um Campo de Forças: (a) Deformação no comprimento da ligação; (b) Deformação angular; (c) Torção da rotação em redor de um eixo; (d,e,f,g,h,i) Energia correspondente às ligações cruzadas; (j) Energia de van der Waals; (k) Forças eletrostáticas (MAGALHÃES, 2014).

Como os átomos podem ter características diferentes dependendo do ambiente químico em que estão inseridos (hibridização, elementos ligados, entre outros), é necessário estabelecer parâmetros para cada situação em que determinado átomo possa estar envolvido, surgindo conceito de “tipo de átomo”. Assim, já não existem parâmetros para o

carbono, por exemplo, e sim para o carbono sp^3 , sp^2 , sp^2 de carbonila, sp^2 de anel aromático, radical, carbocátion, sp , e assim por diante.

A validação de um resultado de mecânica molecular irá depender primordialmente de dois fatores: (a) do quão adequado é a expressão matemática do campo de força para determinada situação e (b) da parametrização para os tipos de átomos envolvidos (JENSEN, 1999). Portanto, o campo de força define as energias de estiramento de ligação e de distorção de ângulo de ligação (tanto de valência quanto diedro) de uma molécula, quando comparadas com a sua conformação não tensionada (que é caracterizada por valores padrões de comprimentos e de ângulos de ligação). Um conjunto de constantes de força empíricas que possa ser transferido, é previamente atribuído e a aproximação harmônica é geralmente empregada. Alguns campos de força podem conter termos de interação entre átomos não ligados, de efeitos estruturais, assim como, considerar efeitos de anarmonicidade (SANT'ANNA, 2002). A partir de um determinado campo, pode-se moldar uma estrutura molecular, de modo a minimizar a energia dos diversos tipos de interações entre os átomos que a compõem, podendo prever, com uma considerável confiabilidade, o dimensionamento e a disposição espacial, além de poder simular os mais variados ensaios que dependam da estrutura de um ou mais compostos (desde um espectro de raio-X de um cristal, até a adsorção de gases em uma zeólita).

Vários campos de força estão disponíveis nos programas baseados em mecânica molecular, desde campos mais simples como o SYBYL até os mais elaborados como o MMFF (*Merk Molecular Force Field*). Muitos deles foram desenvolvidos de acordo com a necessidade de se estudar uma determinada classe de compostos e suas interações, daí, por exemplo, temos aqueles mais específicos, em que estão mais bem

parametrizados, para certos tipos de moléculas. Com o tempo, foram surgindo outros com parametrizações mais generalizadas, buscando descrever um conjunto maior de classes de compostos. Daí existem campos como o MM3 e o COMPASS que são mais específicos para hidrocarbonetos e campos mais universais como, o *DREIDING* e UFF, que atendem muitas classes de compostos. GROMOS87, GROMOS96, GROMACS, AMBER, CHARMM, CVFF, CFF91, OPLS, são outros exemplos conhecidos. Vale ressaltar mais uma vez que, por não incluir os elétrons em seus cálculos, não é possível, a partir dessa metodologia, refletir a formação e as quebras de ligações químicas no nível eletrônico, por isso, a escolha do método é importante e ele deve estar parametrizado para que se obtenham resultados ideais.

4.1.1 | Otimização

A representação de uma molécula através da computação gráfica requer o conhecimento de sua geometria, a qual pode ser obtida de várias maneiras. A mais simples corresponde ao uso de valores padronizados para as distâncias de ligação e os ângulos formados, o que não corresponde, normalmente, à estrutura de menor energia para aquela molécula. De acordo com o número de átomos constituintes, diferentes técnicas de cálculo podem ser utilizadas para otimizar a sua geometria.

A otimização de geometria de uma estrutura molecular ocorre pela modificação dos ângulos e dos comprimentos das ligações dos átomos originais fornecendo novas conformações com suas respectivas energias. Nesta etapa, quando a molécula alcança a primeira conformação estável, o cálculo é interrompido e isso direciona a uma estrutura parecida à original com energia mínima local. Com isso, o processo de minimização para, pois não há mudança significativa de

energia com as variações da estrutura (MATOS, 2012). Sendo assim, é fundamental fazer a varredura da hipersuperfície de energia potencial, na procura de mínimos locais, utilizando o que chamamos de minimização de energia que é na verdade um procedimento matemático para localizar as conformações estáveis (os chamados mínimos de energia) de uma molécula (SANT'ANNA, 2002).

Os mínimos locais são pontos no espaço onde todas as forças que agem nos átomos estão balanceadas. Estes pontos são pontos estacionários da função de energia, isto é, pontos onde a primeira derivada é zero. Geralmente eles são os mínimos da função, representados matematicamente quando todas as segundas derivadas são positivas. O ponto de mínimo local de menor valor é o ponto de mínimo global. Dependendo do número de graus de liberdade presente no sistema, existem vários pontos de mínimos locais e a busca pelo mínimo global de energia se torna bastante complexa (CARVALHO, 2012).

A representação de uma molécula através da computação gráfica requer o conhecimento de sua geometria, a qual pode ser obtida de várias maneiras. A mais simples corresponde ao uso de valores padronizados para as distâncias de ligação e os ângulos formados, o que não corresponde, normalmente, à estrutura de menor energia para aquela molécula. De acordo com o número de átomos constituintes, diferentes técnicas de cálculo podem ser utilizadas para otimizar a sua geometria.

A otimização de geometria de uma estrutura molecular ocorre pela modificação dos ângulos e dos comprimentos das ligações dos átomos originais fornecendo novas conformações com suas respectivas energias. Nesta etapa, quando a molécula alcança a primeira conformação estável, o cálculo é interrompido e isso direciona a uma estrutura parecida à original com energia mínima local. Com isso, o

processo de minimização para, pois não há mudança significativa de energia com as variações da estrutura (MATOS, 2012). Sendo assim, é fundamental fazer a varredura da hipersuperfície de energia potencial, na procura de mínimos locais, utilizando o que chamamos de minimização de energia que é na verdade um procedimento matemático para localizar as conformações estáveis (os chamados mínimos de energia) de uma molécula (SANT'ANNA, 2002).

Os mínimos locais são pontos no espaço onde todas as forças que agem nos átomos estão balanceadas. Estes pontos são pontos estacionários da função de energia, isto é, pontos onde a primeira derivada é zero. Geralmente eles são os mínimos da função, representados matematicamente quando todas as segundas derivadas são positivas. O ponto de mínimo local de menor valor é o ponto de mínimo global.

Dependendo do número de graus de liberdade presente no sistema, existem vários pontos de mínimos locais e a busca pelo mínimo global de energia se torna bastante complexa (CARVALHO, 2012), conforme Figura 2.

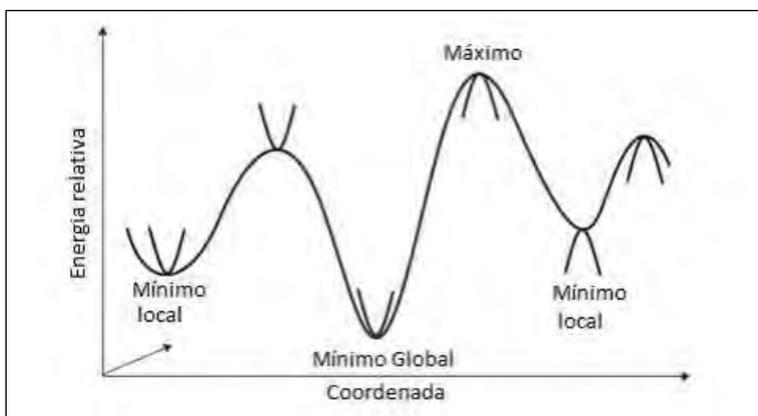


Figura 2. Energia de superfície Multidimensional (CARVALHO, 2012).

Como dito, para realizar os cálculos de minimização de energia são necessários algoritmos matemáticos e os mais utilizados são:

a) O método *Steepest Descent*, também chamado de método do gradiente descendente, utiliza como procedimento determinar a direção do mínimo de energia pela derivada primeira, geralmente utilizada no início de uma minimização quando as estruturas estão longe de um ponto de mínimo. Este método tem uma grande desvantagem para funções que tem estruturas de mínimos longas e estreitas, exigindo um grande número de iterações fazendo que a convergência seja demorada.

b) O método *Conjugate Gradient* que se baseia na escolha de n direções linearmente independentes, p_1, p_2, \dots, p_n , e por meio da minimização da função de energia em cada incremento dessas direções separadamente, construir uma sequência de aproximações que forneça o mínimo da função da energia, após n passos. Sua otimização é projetada para obter soluções exatas para problemas quadráticos em um número finito de iterações. É um método de rápida convergência, mas precisa que o sistema molecular a ser estudado seja perfeito (CARVALHO, 2012).

c) O método de *Newton-Raphson* é o mais preciso dos três porque utiliza tanto as derivadas primeiras quanto as segundas da função. Ele calcula e inverte a matriz de Hessian e utiliza a curvatura para prever onde a função mudará a direção ao longo do gradiente. Porém ele demanda um custo computacional muito grande, pois requer uma capacidade de memória elevada para realizar o cálculo (MAGALHÃES 2014).

A minimização de energia é importante porque a estrutura obtida servirá como estrutura de partida para os cálculos de Dinâmica Molecular.

4.2| Dinâmica Molecular

A Dinâmica Molecular é um procedimento que consiste na computação do movimento dos átomos em uma molécula ou de átomos individuais, ou moléculas, em sólidos, líquidos e gases, de acordo com as leis de movimento de Newton, mais especificamente a 2ª lei, onde a intensidade e a direção do movimento (velocidade) são regidas por forças que os átomos do sistema exercem uns sobre os outros. As forças que agem nos átomos, necessárias para simular os seus movimentos, são calculadas usando campo de força da mecânica molecular (SANT'ANNA, 2002). Esse procedimento detalha a nível atômico, as transformações ocorridas em uma dada molécula, macromolécula ou complexo, como uma função do tempo (Δt) e determina as trajetórias de pontos representativos do espaço de fase através da solução numérica das equações do movimento.

A dinâmica molecular pode ser utilizada para determinar a conformação da molécula ou do sistema mais estável, pois acontecem estiramentos das ligações e alterações angulares, de modo que a molécula parece estar 'aquecida', o que ocasiona o rompimento das barreiras de energia entre as conformações (CARVALHO et al., 2003). Após estabelecer as coordenadas iniciais pela minimização de energia, uma velocidade inicial é gerada em função da temperatura fixada para a dinâmica. A posição e a velocidade em função do tempo serão alcançadas pela integração das equações obtidas a partir da 2ª lei de Newton:

$$-\frac{dE}{dr_i} = F_i = m_i a_i \quad [2]$$

$$a_i = \frac{dv_i}{dt} \quad [3]$$

$$v_i = \frac{dr_i}{dt} \quad [4]$$

Um dos métodos mais empregados em Dinâmica Molecular para integrar as equações de movimento é o algoritmo de Verlet, obtido através da expansão em série de Taylor, isto é, ele está baseado na construção de duas séries de Taylor expandidas até a terceira ordem, descrevendo as posições nucleares em função do tempo. Outros algoritmos também são utilizados na DM, entre eles, estão os algoritmos de *Leap frog*, *Velocity Verlet* e *Beeman* (MAGALHÃES, 2014).

Na dinâmica, a escolha do tempo é fundamental porque se for pequeno, o sistema não evolui ou não é suficiente para que isso ocorra, e se for grande, as constantes de movimento podem se manter invariantes. Em sua maioria, o Δt relaciona-se a uma frequência característica do sistema (RINO E STUDART, 2001).

Cada trajetória de dinâmica deve ser gerada em um *ensemble* estatístico, que fornece o conjunto das coordenadas e velocidades coletadas (ou seja, fornecem a trajetória resultante da dinâmica) em função das variáveis temperatura, pressão, volume, número de partículas, energia e entalpia, que podem ser mantidas constantes. Para a reprodução de processos adiabáticos, mantêm-se o número de mols, volume e energia constantes. No *ensemble* NVE, a trajetória deriva da interconversão das energias cinética e potencial. No *ensemble* NPT, a inserção de um termostato e de um barostato é necessária. Nele, os vetores da cela unitária têm a permissão de flutuar e a pressão se ajusta com a correção do volume. No *ensemble* NVT, ou canônico, volume e temperatura são constantes (exceto nos momentos iniciais da trajetória, tempo no qual, o comportamento molecular não é reprodutível por não estar em equilíbrio térmico) de forma a simular

os possíveis estados de um sistema mecânico em equilíbrio num banho térmico. Por isso, este *ensemble* é ideal na varredura conformacional de moléculas (MAGALHÃES, 2014).

A aplicação da dinâmica molecular para sistemas soluto/solvente permite a computação de propriedades, tais como, os coeficientes de difusão ou funções de distribuição radial para uso em tratamentos mecânicos estatísticos.

As limitações da DM compreendem a supressão das contribuições entrópicas, haja vista a otimização somente da energia potencial do sistema, e não de sua energia livre; as limitações na descrição das ligações de hidrogênio; limitação do sistema modelado, que deve apresentar temperatura suficientemente alta e densidade suficientemente baixa para tornar os efeitos quânticos negligenciáveis, para citar algumas (MAGALHÃES, 2014).

A principal diferença entre a Mecânica e Dinâmica Molecular está na natureza da evolução do sistema. Os métodos de mecânica molecular são empregados para computar as energias conformacionais, já na dinâmica molecular, combinada a uma minimização de energia, os métodos são utilizados para explorar o espaço conformacional (SANT'ANNA, 2002). A mecânica molecular pode ser combinada à simulação da dinâmica molecular para calcular a geometria das moléculas de tamanho considerável, proteínas por exemplo, bem como, suas interações com outras estruturas de interesse. Além da representação e manipulação interativa de modelos geométricos, a computação gráfica é uma ferramenta ideal para visualizar as mudanças em um sistema como função do tempo. Como o conjunto de átomos que constituem uma estrutura molecular nunca permanece rígido, modelagem dinâmica em tempo real é da maior utilidade. As técnicas de representação visual precisam, portanto, ser adaptadas aos problemas abordados. Fenômenos importantes, como interações

entre moléculas, devem ser modeladas em espaço tridimensional com tratamento adequado de superfícies onde cor, traçados invisíveis, hachuras, entre outros recursos, são selecionados de acordo com os elementos presentes. Além disso, algumas situações complexas podem ser esclarecidas através de representações heterogêneas, onde vários códigos de cor e formas padronizadas são utilizados em lugares diferentes.

5 | CONCLUSÃO

A abordagem dada nesse trabalho foi com o intuito de se estabelecer uma breve revisão sobre a modelagem molecular, no que tange a mecânica clássica, que tem como objetivo principal uma resolução de problemas de modelagem molecular no âmbito de se obter respostas mais rápidas aos problemas apresentados. O método de mecânica molecular baseia-se na visão clássica da estrutura molecular como um conjunto de esferas unidas por molas com constantes de força características. As esferas farão o papel de núcleo e as molas as das ligações. Já que neste método não se utiliza os elétrons, o cálculo da energia é feito considerando apenas o movimento de seus núcleos. É por isso que a energia calculada da molécula ou de um sistema não irá equiparar-se energia real, já que a contribuição da energia dos elétrons não é avaliada.

O campo de força é o fundamento para os cálculos em mecânica molecular e é formado pela soma de termos de energia associados às posições de equilíbrio e geometria do sistema. Esses cálculos utilizam equações que calculam as variações da energia potencial visando atingir valores e estruturas de mínima energia. Estas forças podem ser representadas como funções de energia potencial que possuem características estruturais, tais como interações não ligantes, comprimento e ângulo de ligação, ângulos diedros, interações de van der Waals, ligações de hidrogênio, interações eletrostáticas entre outras.

Cada campo de força é produzido para conter um repertório com diferentes tipos átomos sendo capaz de distinguir cada estrutura individualmente considerando seu ambiente, isto é, ele conseguirá diferenciar a ligação presente entre um carbono ligado a um radical daquele ligado a uma hidroxila, entre outros, transportando seus parâmetros para moléculas semelhantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, C.H.; TROSSINI, G.H.G.; FEEREIRA, E.I. Modelagem Molecular no Ensino da Química Farmacêutica. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 7(1), 1-23p, 2010.

BARROS, L.A.; **Estudos de Modelagem Molecular Visando a Síntese de um Polímero de Impressão Molecular para a Determinação de Fenitrotiona em Tomate**. 2010. p. Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. SP, 2010.

CARVALHO, I.; PUPO, M.T.; AÚREA, D.L.; BORGES e LÍLIAN S.C. BERNARDES; Introdução a Modelagem Molecular de Fármacos no Curso Experimental de Química Farmacêutica. **Química Nova**, São Paulo, v. 26, n. 3, 428-438p, 2003.

CARVALHO, M.C.N. de. **Estudo da Interação Asfalteno-Inibidor de Agregação Por Métodos de Dinâmica Molecular e Funcional de Densidade**. 2012. 134 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

CORREIA, J.C.G.; LEAL F.; LAURINDO, S. **Estereoquímica de polissacarídeos e sua influência na seletividade da separação apatita/calcita por flotação aniônica direta**. 2001.[s.n.], Universidade de São Paulo -USP, São Paulo, 2001.

GILBERT, A.; **Introduction to Computational Quantum Chemistry Theory**. Curso: ANU- The Australian National University, 2007.

JENSEN, F. **Introduction to Computacional Chemistry**. John Wiley & Sons, New York, 1999.

MAGALHÃES, D.R.B. **Cálculos quânticos, modelo SAR e modelo estatístico aplicados à investigação de relações entre fragrância almiscarada e frequências vibracionais no infravermelho**. Tese (Doutorado Química) Universidade de Brasília. 241p. Brasília, 2014.

MATOS, K.S.; **Aspectos Moleculares da Reativação da Acetilcolinesterase Inibida Por Ciclosarin e Carbofurano**. 2012. 148p. Dissertação (Mestrado) Universidade Federal de Lavras. Lavras, 2012.

ORTOLAN, A.O.; **Apostila de Práticas de Química Computacional**. 2014. 88p. Monografia Universidade Tecnológica do Paraná. Pato Branco, 2014.

PEÇANHA, E.P.; ANTUNES, O.A.C.; TANURI, A. Estratégias Farmalógicas para a terapia Anti-Aids. **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 6b, 2002.

RINO, J.P.; STUDART, N. Um Potencial de nteração para o estudo de Materiais e Simulações por Dinâmica Molecular. **Química Nova**, São Paulo, v. 24, n. 6, 838-845p, 2001.

ROSSETTI, H.L.; **Utilização de Métodos de Modelagem Molecular para Caracterização do Sistema (nBuCp)₂ Zr(CH₃)₂ Imobilizado em Sílica e Ativado com MAO**. 2006.105p. Dissertação (Mestrado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul. RS, 2006.

SANT'ANNA, C.M.R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (Recomendações da IUPAC para 1997). **Química Nova**, São Paulo, vol. 25, n. 3, p. 505-512, mai/jun. 2002.

Digital:

Programa GAMESS. Disponível em: < <http://www.msg.ameslab.gov>>. Acesso em: Abril/2017.

Programa Gaussian Disponível em: <<http://gaussian.com/>>. Acesso em: Abril/2017.

Programa Hyperchem. Disponível em: <<http://www.hyper.com>> Acesso em: Abril/2017.

Programa MOPAC. Disponível em: <<http://openmopac.net/home.html>> Acesso em: Abril/2017.

RAMOS, A.F.; NETO, A.S.A. Uma Revisão de Literatura sobre Modelagem Molecular. Disponível em www.nutes.ufrj.br/abrapec/viiinpec/resumos/R1383-1.pdf. Acesso em: Junho/2017.

SÉRIES CETEM

As Séries Monográficas do CETEM são o principal material de divulgação da produção científica realizada no Centro. Até o final do ano de 2017, já foram publicados, eletronicamente e/ou impressos em papel, mais de 320 títulos, distribuídos entre as seis séries atualmente em circulação: Rochas e Minerais Industriais (SRMI), Tecnologia Mineral (STM), Tecnologia Ambiental (STA), Estudos e Documentos (SED), Gestão e Planejamento Ambiental (SGPA) e Inovação e Qualidade (SIQ). A Série Iniciação Científica consiste numa publicação eletrônica anual.

A lista das publicações poderá ser consultada em nossa homepage. As obras estão disponíveis em texto completo para download. Visite-nos em <http://www.cetem.gov.br/series>.

Últimos números da Série Tecnologia Mineral

STM-97 - **Breve Revisão Sobre a Recuperação de Tório por Precipitação no Processamento Químico de Terras-Raras.** Vanessa Monteiro Ribeiro, Nice de Vasconcelos Coimbra e Ronaldo Luiz Corrêa dos Santos, 2016.

STM-96 - **Simulação de Plantas de Processamento Mineral: Princípios Básicos.** R. Peter King e Claudio L. Schneider, 2016.

STM-95 - **Análise Termodinâmica da Solubilização de Lantânio, Neodímio e Tório na Lixiviação Ácida da Monazita.** Felipe Ramalho Pombo, Ronaldo Luiz Corrêa dos Santos, 2016.

INFORMAÇÕES GERAIS

CETEM – Centro de Tecnologia Mineral
Avenida Pedro Calmon, 900 – Cidade Universitária
21941-908 – Rio de Janeiro – RJ
Geral: (21) 3865-7222
Biblioteca: (21) 3865-7218
E-mail: biblioteca@cetem.gov.br
Homepage: <http://www.cetem.gov.br>

NOVAS PUBLICAÇÕES

Se você se interessar por um número maior de exemplares ou outro título de uma das nossas publicações, entre em contato com a nossa biblioteca no endereço acima.

Solicita-se permuta.

We ask for interchange.



Missão Institucional

Desenvolver tecnologias inovadoras e sustentáveis, e mobilizar competências visando superar desafios nacionais do setor mineral.

O CETEM

O Centro de Tecnologia Mineral - CETEM é um instituto de pesquisas, vinculado ao Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações - MCTIC, dedicado ao desenvolvimento, à adaptação e à difusão de tecnologias nas áreas minerometalúrgica, de materiais e de meio ambiente.

Criado em 1978, o Centro está localizado no campus da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, na Cidade Universitária, no Rio de Janeiro e ocupa 20.000m² de área construída, que inclui 25 laboratórios, 4 plantas-piloto, biblioteca especializada e outras facilidades.

Durante seus 40 anos de atividade, o CETEM desenvolveu mais de 800 projetos tecnológicos e prestou centenas de serviços para empresas atuantes nos setores minerometalúrgico, químico e de materiais.