



Parâmetros Geométricos da Estrutura da Beta-Glucosamina usando Métodos Quânticos Estáticos e Dinâmica Molecular de Car-Parrinello

Lilian Tatiane F. de M. Camargo^{*1,2} (PG), Roberta Signini¹(PQ), Ademir J. Camargo¹(PQ).
lilianthaty@yahoo.com.br

1.Universidade Estadual de Goiás, Br 153 Quadra Área Km 99 - Zona Rural, Anápolis - GO, 75132-903.

2. Instituto Federal de Goiás, Av. Pedro Ludovico, S/N - Residencial Reny Cury, Anápolis - GO, 75131-457.

As propriedades do monossacarídeo Beta-Glucosamina vêm sendo investigadas, devido não só a suas aplicações farmacêuticas, mas também por ser o monômero da quitosana, biopolímero que possui propriedades importantes, como: biodegradabilidade e não toxicidade, que o torna ambientalmente amigável, levando a larga aplicação tecnológica, farmacêutica e ambiental. Embora o conhecimento macroscópico destes compostos tem sido bem explorado, o conhecimento a nível microscópico está bastante limitado, sendo de fundamental importância estudos usando métodos de Mecânica Quântica ou mesmo de Dinâmica Molecular. Visando comprovar a validade dos parâmetros escolhidos para Dinâmica Molecular de Car-Parrinello, os resultados de parâmetros geométrico da Beta-Glucosamina obtido na simulação de dinâmica molecular foi comparado com dois métodos estáticos: Couper Cluster e Teoria do funcional da Densidade usando o funcional de correlação e troca de Perdew, Burke e Ernzerhof. Os resultados mostraram boa concordância entre os valores dos parâmetros calculados pelos três métodos em questão, validando assim, os parâmetros de simulação escolhidos na DMCP. A partir destes resultados é possível que outras simulações envolvendo solvatação e absorção sejam feitas para Beta-Glucosamina.

Palavras-chave: Quitosana, CCSD. DFT. Ab initio.

Introdução

Quitosana é um polissacarídeo que reúne importantes propriedades, tais como: não toxicidade, biodegradabilidade e biocompatibilidade, devido estas características é alvo de pesquisa para aplicações nas mais variadas áreas, como: medicinais, ambientais, indústria alimentícia, dentre outras(KAUR; DHILLON, 2014; YOUNES; RINAUDO, 2015; SHAJAHAN et al., 2017; AHSAN et al., 2018). A unidade monomérica da quitosana é a Beta-Glucosamina, um amino sacarídeo que possui aplicações no tratamento de osteoporose e que seu potencial no tratamento dermatológico e em atividades anticancerígenas vem sendo investigado(QUASTEL; CANTERO, 1953; ZAHEDIPOUR et al., 2017).

REALIZAÇÃO

PRG
Pró-Reitoria de
Graduação

PRP
Pró-Reitoria de
Pesquisa e
Pós-Graduação

PRE
Pró-Reitoria de
Extensão, Cultura e
Assuntos Estudantis



Universidade
Estadual de Goiás



Embora exista bastantes estudos experimentais sobre quitosana e seu monômero Beta-Glucosamina, conhecimento a nível microscópio ainda é escasso, uma poderosa ferramenta que vem se destacando para estudo teórico é a Dinâmica *ab initio* (DMAI), isto é que não usa parâmetros empíricos. Dentre as DMAI três merecem destaque: Dinâmica Molecular de Erhenfest (DE)(EHRENFEST, 1927) , Dinâmica molecular de Born – Oppenheimer (DMBO) (MARX, D.; HUTTER, 2009) e Dinâmica molecular de Car – Parrinello (DMCP)(CAR; PARRINELLO, 1985).

A DME(EHRENFEST, 1927) tem a vantagem de minimizar a função de onda apenas uma vez, entretanto tem a desvantagem de ter passos muito pequenos na simulação, o que demanda tempo computacional, já a DMBO(MARX, D.; HUTTER, 2009) tem a vantagem de ter passos de simulações maiores mas minimiza a função de onda a cada passo, o que também demanda tempo computacional, assim Car-Parrinello uniu a vantagem dos dois métodos na DMCP, isto é, a função de onda é minimizada uma única vez sendo propagada na superfície de Born – Oppenheimer e os passos da simulação são razoavelmente grande, o que foi possível através de uma Lagrangeana expandida(CAR; PARRINELLO, 1985), como mostra a Equação 1.

$$\mathcal{L}_{CP} = \sum_{\alpha} \frac{1}{2} M_{\alpha} \dot{\mathbf{R}}_{\alpha}^2 - \langle \varphi_i(\mathbf{r}, \mathbf{R}) | \mathcal{H}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \varphi_i(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \rangle + \mu \sum_i \langle \dot{\varphi}_i(\mathbf{r}; \mathbf{R}) | \dot{\varphi}_i(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \rangle + \sum_{i,j} \Lambda_{ij} (\langle \varphi_i(\mathbf{r}) | \varphi_j(\mathbf{r}) \rangle - \delta_{ij}) \quad (1)$$

Sendo que o primeiro termo se refere a energia cinética dos núcleos, o segundo termo nos fornece a energia potencial de Kohn – Sham. O terceiro termo foi uma adição *ad hoc*, sendo a energia cinética eletrônica fictícia. O parâmetro μ que surge no terceiro termo é chamado de massa fictícia e tem como função manter a adiabaticidade do sistema e o último termo representa a restrição de ortonormalidade da função de onda. Sendo Λ_{ij} o multiplicador de Lagrange.

Este trabalho teve como finalidade calcular parâmetros geométricos da Beta-Glucosamina, usando Dinâmica Molecular de Car-Parrienllo(DMCP)(CAR; PARRINELLO, 1985) e métodos Quânticos Estáticos, *ab initio*: *Coupled Cluster*



Single Double (CCSD)(LEVINE, 2000) e Teoria do Funcional da densidade(DFT)(KOHN; SHAM, 1965), fazendo uma comparação dos métodos estáticos com o método de DMCP, buscando analisar a validade dos parâmetros escolhidos no método de (DMCP) para este sistema.

Material e Métodos

Os cálculos estáticos ab initio da estrutura da Beta-Glucosamina foram realizados usando o programa Gaussian09(FRISCH et al., 2009), sendo eles: CCSD (LEVINE, 2000) e DFT (KOHN; SHAM, 1965), com funcional de correlação e troca de *Perdew, Burke e Ernzerhof* (PBE)(PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996), ambos com função de base 6-311++G(d,p).

Foi feito também uma simulação usando dinâmica molecular de Car-Parrinello(DMCP), realizada no programa CPMD versão 4.1(CAR; PARRINELLO, 1985), para isto construiu-se uma caixa cúbica de 15 Å com uma molécula de Beta-Glucosamina á vácuo e utilizou o pseudopotencial ultrasoft de Vanderbilt, que por ser de norma conservada admite uma energia de corte(E_{cutoff}) menor do que o de norma não conservada, a E_{cutoff} utilizada neste trabalho foi de 25Ry. O controle da temperatura de 300K foi através do termostato de Nosé-Hoover(MARTYNA; KLEIN; TUCKERMAN, 1992).

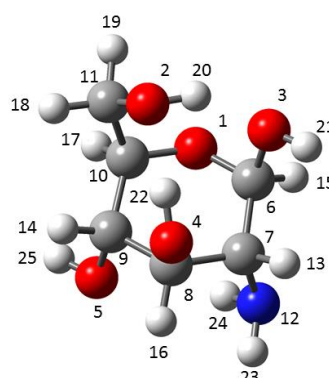
O intervalo de tempo da simulação foi de 5 au, com massa fictícia de 400 au. A resolução da equação de Kohn-Sham para o subsistema eletrônico foi feita usando o funcional de correlação e troca PBE. Para calcular as propriedades geométricas da Beta-Glucosamina a partir dos resultados de dinâmica molecular utilizou-se o programa desenvolvido pelo grupo de Química Teórica de Anápolis (gqtea).

Resultados e Discussão

Durante a simulação de 120 ps houve pequenas oscilações na temperatura, mas que em média manteve em torno de 300K e não houveram trocas entre as energias eletrônicas e fictícias, mantendo, portanto, a adiabaticidade do sistema.

A Figura 1 representa a estrutura numerada da Beta-Glucosamina, para entendimento das discussões que se seguem. Como não foram encontrados valores cristalográficos da Beta-Glucosamina para comparação, cálculos teóricos estáticos ab initio foram realizados com esta finalidade, uma vez que apresentam resultados confiáveis.

Figura – 1 Estrutura da Beta-Glucosamina numerada



Os Valores das distâncias entre os átomos da molécula de Beta-Glucosamina usando os métodos DMCP, CCDS e DFT/PBE, bem como as diferenças percentuais absolutas entre o método de dinâmica molecular e os métodos estáticos estão descritos na Tabela 1. Observa-se uma boa concordância entre os resultados de CPMD e CCDS, sendo 2,251% a maior diferença percentual absoluta entre os resultados encontrados.

Tabela 1 – Distância interatômica da molécula de Beta-Glucosamina usando os métodos: DMCP, CCSD, PBE e as diferenças percentuais absolutas entre o método de Dinâmica molecular e métodos estáticos.

Distâncias	Dinâmica Molecular	CCSD 6311++ G*	PBE 6311++ G*	D% DM_CC SD	D % DM_PBE
O ₁ _C ₆	1,426 ± 0,035	1,399	1,423	1,893	0,210
C ₆ _O ₃	1,447 ± 0,037	1,431	1,441	1,106	0,415
C ₆ _C ₇	1,546 ± 0,035	1,535	1,548	0,712	0,129
C ₇ _N ₁₂	1,485 ± 0,033	1,466	1,459	1,279	1,751
C ₇ _C ₈	1,552 ± 0,036	1,546	1,544	0,387	0,515
C ₈ _O ₄	1,443 ± 0,034	1,416	1,438	1,871	0,347
C ₈ _C ₉	1,549 ± 0,035	1,539	1,543	0,646	0,387
C ₉ _O ₅	1,443 ± 0,033	1,430	1,440	0,901	0,208
C ₉ _C ₁₀	1,550 ± 0,036	1,540	1,548	0,645	0,129



C ₁₀ _C ₁₁	1,537 ± 0,035	1,533	1,535	0,260	0,130
C ₁₁ _O ₂	1,446 ± 0,033	1,418	1,430	1,936	1,107
C ₁₀ _O ₁	1,466 ± 0,035	1,433	1,446	2,251	1,364

Comparando os resultados de DMCP e DFT/PBE a proximidade entre os valores das distâncias entre os átomos é nítido, sendo 1,751% a maior diferença percentual absoluta encontrada.

Os ângulos internos também foram calculados, para efeito de comparação, veja Tabela 2. Percebe-se uma boa concordância entre DMCP e CCSD, sendo a maior diferença percentual absoluta de 5,53%. O mesmo acontece quando comparados resultados obtidos por DMCP e DFT/PBE, os valores são bem próximo sendo a maior diferença absoluta de 5,90%.

Tabela 2 – ângulo interno da molécula de Beta-Glucosamina usando os métodos: DMCP, CCSD, PBE e as diferenças percentuais absolutas entre o método de Dinâmica molecular e métodos estáticos.

Ângulos	DMCP	CCSD 6311++G*	PBE 6311++G*	D% DM_CCSD	D % DM_PBE
C ₆ _C ₇ _N ₁₂	109,31 ± 3,62	107,29	115,34	1,85	5,51
O ₁ _C ₆ _C ₇	113,57 ± 3,33	113,36	112,95	0,18	0,55
O ₁ _C ₆ _O ₃	112,33 ± 3,34	108,36	112,06	3,53	0,24
C ₆ _C ₇ _C ₈	111,22 ± 3,24	112,16	108,94	0,85	2,05
C ₈ _C ₉ _C ₁₀	113,61 ± 2,72	114,11	113,86	0,44	0,22
C ₉ _C ₁₀ _O ₁	113,30 ± 3,31	113,11	114,18	0,17	0,77
C ₁₀ _O ₁ _C ₆	119,31 ± 3,25	119,18	119,13	0,11	0,15
N ₁₂ _C ₇ _C ₈	108,93 ± 3,40	114,95	110,93	5,53	1,83
C ₇ _C ₈ _O ₄	110,80 ± 3,87	112,48	109,84	1,52	0,87
C ₇ _C ₈ _C ₉	110,57 ± 2,78	111,18	111,59	0,55	0,92
O ₄ _C ₈ _C ₉	113,18 ± 3,52	112,41	111,64	0,68	1,36
C ₈ _C ₉ _O ₅	110,07 ± 3,29	105,55	115,34	4,11	3,95
C ₉ _C ₁₀ _C ₁₁	116,26 ± 3,72	115,10	112,95	1,00	1,20
C ₁₀ _C ₁₁ _O ₂	115,45 ± 3,58	115,34	112,06	3,40	0,67
C ₁₁ _C ₁₀ _O ₁	105,61 ± 4,39	113,33	108,94	0,72	5,90
O ₃ _C ₆ _C ₇	110,08 ± 3,58	112,21	113,86	1,74	0,57
O ₅ _C ₉ _C ₁₀	110,16 ± 3,41	110,22	114,18	1,06	1,05

Como o método de CCDS é muito robusto seus resultados são considerados acurados e então, de ótima confiabilidade na química teórica, portanto a boa



concordância com os resultados de DMCP server para validar os parâmetros (massa fictícia, energia de corte e passos de simulação) empregados na simulação.

A convergência entre os resultados de DMCP e DFT/PBE valida os pseudopotenciais de Vanderbilt utilizados na dinâmica molecular, uma vez que as estruturas eletrônicas são calculadas usando DFT/PBE.

Considerações Finais

Os valores de distância entre os átomos de Beta-Glucosamina usando o método de dinâmica molecular (CPMD) e métodos estáticos (CCSD e DFT/PBE) mostraram boa convergência, podendo validar assim os parâmetros e pseudopotenciais escolhidos para simulação da Beta-Glucosamina isolada, sugerindo o uso dos mesmos para possíveis simulações envolvendo solvatação e adsorção.

Agradecimentos

Ao Fundo de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG).

Ao Centro de Informática de Alto Desempenho da Universidade Estadual de Goiás.

Referências

- AHSAN, S. M.; THOMAS, M.; REDDY, K. K.; SOORAPARAJU, S. G.; ASTHANA, A.; BHATNAGAR, I. Chitosan as biomaterial in drug delivery and tissue engineering. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 110, p. 97–109, 2018.
- CAR, R.; PARRINELLO, M. Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory. **Physical Review Letters**, v. 55, n. 22, p. 2471–2474, 1985.
- EHRENFEST, P. Bemerkung über die angenäherte Gültigkeit der klassischen Mechanik innerhalb der Quantenmechanik. **Zeitschrift für Physik**, v. 45, n. 7–8, p. 455–457, 1927.
- FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H. P.; IZMAYLOV, A. F.;



BLOINO, J.; ZHENG, G.; SONNENBERG, J. L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY JR., J. A.; PERALTA, J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M.; HEYD, J. J.; BROTHERS, E.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, J. M.; KLENE, M.; KNOX, J. E.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V. G.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; FARKAS, Ö.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CIOSLOWSKI, J.; FOX, D. J.

Gaussian 09, Revision A.02 (I. Gaussian, Ed.) **Gaussian Inc Wallingford**

CTGaussian, Inc., 2009.

KAUR, S.; DHILLON, G. S. The versatile biopolymer chitosan: potential sources, evaluation of extraction methods and applications. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 40, n. 2, p. 155–175, 2014.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133–A1138, 1965.

LEVINE, I. N. **Quantum Chemistry**. 5ª ed, Brooklin New York, p.739,2000.

MARTYNA, G. J.; KLEIN, M. L.; TUCKERMAN, M. Nosé-Hoover chains: The canonical ensemble via continuous dynamics. **The Journal of Chemical Physics**, v. 97, n. 4, p. 2635–2643, 1992.

MARX, D. ;HUTTER, J. **Ab Initio Molecular Dynamics: Basic Theory and Advanced Methods**. 1ª ed.Cambridge, New York, p.579, 2009.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. **Physical Review Letters**, v. 77, n. 18, p. 3865–3868, 1996.

QUASTEL, J. H.; CANTERO, A. Inhibition of Tumour Growth by D-Glucosamine. **Nature**, v. 171, n. 4345, p. 252–254, 7.

SHAJAHAN, A.; SHANKAR, S.; SATHIYASEELAN, A.; NARAYAN, K. S.; NARAYANAN, V.; KAVIYARASAN, V.; IGNACIMUTHU, S. Comparative studies of chitosan and its nanoparticles for the adsorption efficiency of various dyes.

International Journal of Biological Macromolecules, v. 104, p. 1449–1458, 2017.



YOUNES, I.; RINAUDO, M. Chitin and Chitosan Preparation from Marine Sources. Structure, Properties and Applications. **Marine Drugs**, v. 13, n. 3, p. 1133–1174,. 2015.

ZAHEDIPOUR, F.; DALIRFARDOUEI, R.; KARIMI, G.; JAMIALAHMADI, K. Molecular mechanisms of anticancer effects of Glucosamine. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 95, p. 1051–1058, 2017.