

Efeito do Solvente no Deslocamento Químico de Carbono-13 de Derivados da Prolina por Dinâmica Molecular

Marcos O. Brito, Leonardo A. Schenberg, Lucas C. Ducati

Instituto de Química/Universidade de São Paulo

ducati@iq.usp.br

Objetivos

A prolina é um aminoácido proteinogênico, cuja cadeia lateral alifática apolar lhe confere baixa solubilidade em água. Ela desempenha vários papéis no metabolismo e fisiologia celular podendo agir como antioxidante, eliminando radicais livres, ou mesmo regular expressão gênica.¹ Em pH fisiológico a prolina existe como um íon bipolar que pode ser denominado zwitteríon. Porém na presença de íons bicarbonato ocorre a interação entre o átomo de nitrogênio da prolina e o carbono do bicarbonato levando à formação de um íon carbamato.

Neste trabalho, os efeitos implícito e explícito do solvente sobre propriedades de ressonância magnética nuclear das formas zwitteriônica e carbamato da prolina foram estudados. Esses efeitos foram introduzidos através de dinâmica molecular clássica e modelos contínuos de solvatação. A constante de blindagem (σ) e deslocamento químico (δ) de carbono-13 das espécies foram calculados através de métodos de química quântica computacional.

Métodos e Procedimentos

Diferentes geometrias das duas estruturas foram geradas e otimizadas no nível teórico ω B97XD/4-31G utilizando o programa Gaussian versão 16. O efeito do solvente (água) foi introduzido a partir do modelo de solvatação contínuo Solvation Model Based on Density (SMD).

A dinâmica molecular foi realizada a partir do programa GROMACS versão 5.1.5, utilizando o

algoritmo Leap Frog no ensemble NVT e condição periódica de contorno para um caixa cúbica de arestas com 4 nm com passo de integração de 1 fs e duração total de 5 ns para a etapa em equilíbrio. Uma molécula de soluto (prolina na forma zwitteriônica ou prolina carbamato) foi posicionada no centro da caixa cúbica com 2159 moléculas de água ao seu redor. A energia do sistema é descrita pelo campo de força OPLSA³, com parâmetros gerados no servidor LigPargen, e o modelo Simple Point-Charge (SPC).

Selecionou-se a partir de uma análise de cluster, com cutoff de 0,1 nm e RMSD médio de 0,0795832, a configuração gerada na dinâmica molecular com maior representatividade para o sistema. O cálculo de σ^{13C} foi realizado no programa Amsterdam Density Functional versão 2018 utilizando o nível teórico PBE0/ZORA-SR/TZP. Nessa etapa o efeito explícito do solvente foi considerado a partir das moléculas de água introduzidas na dinâmica molecular e o efeito implícito foi tratado com base no modelo Conductor like Screening Mode (COSMO)⁴.

Com base no valor de σ^{13C} foi possível determinar o deslocamento químico a partir da Equação 1.

$$\delta_i = \sigma_{ref} + \sigma_i \quad (1)$$

Onde i se refere à prolina zwitteríon ou carbamato, e ref se refere ao íon bicarbonato adotado como referência.

Resultados

A análise conformacional gerou uma estrutura otimizada para cada molécula estudada, Figura 1.



Figura 1: Estruturas otimizadas da prolina. Em (a) zwitterion e (b) carbamato.

As constantes de blindagem de C1 e C5 foram calculadas considerando um número crescente de moléculas de solvente na primeira camada de solvatação o que consiste no tratamento explícito do efeito do solvente. A Figura 2 mostra a variação da constante de blindagem em função do número de moléculas do solvente na primeira camada de solvatação (N).

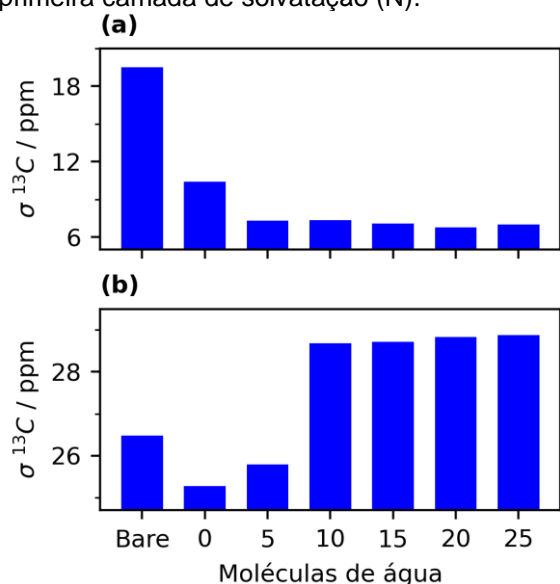


Figura 2: Constante de blindagem em função do modelo de solvatação para prolina (a) zwitterion e (b) carbamato.

Os deslocamentos químicos para C1 e C5 são calculados a partir da Equação 1 usando como referência o HCO_3^- . A Tabela 1 mostra os deslocamentos químicos calculados, experimentais com os erros associados.

Tabela 1: Deslocamentos químicos teóricos e experimentais.

Molécula	Teórico	Experimental	Erro (%)
Zwi.	181,13	174,62	3,7
Carb.	159,25	160,25	0,62

Conclusões

Percebe-se que a constante de blindagem e deslocamento químico são afetados pelo efeito do solvente no qual está inserido um determinado soluto. Para a prolina zwitteriônica o solvente reduz a constante de blindagem do C1 o que aumenta o deslocamento químico. Já para prolina carbamato o efeito do solvente leva ao aumento da constante de blindagem e consequente diminuição do deslocamento químico de C5.

O efeito do solvente implícito diminui quase pela metade o valor da constante de blindagem para o ^{13}C da carboxila estudada em fase isolada, o que demonstra a sensibilidade ao solvente desse átomo da prolina na forma zwitteriônica. Para a forma carbamato, este efeito é menos pronunciado.

São necessárias aproximadamente 10 moléculas de água explícitas na presença do solvente implícito para a convergência da constante de blindagem, levando a valores de deslocamento químico calculados com pequeno desvio em torno de 0,6% e 3% para o carbamato e a forma zwitteriônica da prolina, respectivamente.

Referências Bibliográficas

- [1] *Amino Acids* 2011, 40, 1053-1063.
- [2] *J. Chem. Phys.* 1960, 32, 1227-1233.
- [3] *THEOCHEM* 1998, 424, 145-155.
- [4] *Theor. Chem. Acc.* 1999, 101, 396-408.