

## Parametrização do campo de força e simulação por Dinâmica Molecular de um herbicidas inibidor da Acetil Co-A Carboxilase (ACCCase)

Eduardo F. Franca (PQ)<sup>1\*</sup>, Guedmiller S. Oliveira (PG)<sup>2</sup>, Luiz C. Gomide Freitas (PQ)<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Instituto de Química - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia – MG, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Química - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos – SP, Brasil.

\* [eduardofranca@iqufu.ufu.br](mailto:eduardofranca@iqufu.ufu.br)

Palavras Chave: herbicida, campo de força, dinâmica molecular.

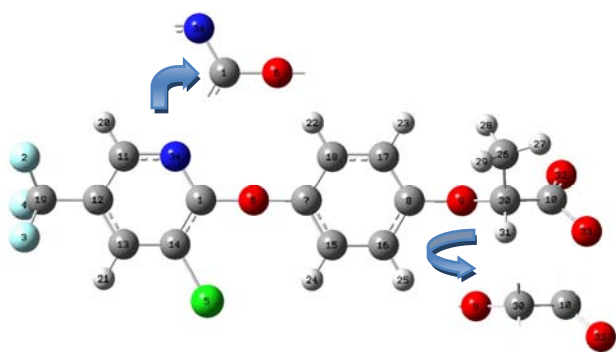
### Introdução

A enzima Acetil-coenzima A carboxilase (ACCCase) tem sido identificada como um dos mais importantes alvos de herbicidas e também é uma enzima chave na biosíntese de ácidos graxos, tanto em seres eucariontes quanto procariontes<sup>1</sup>.

Nas simulações com mecânica molecular (MD), os parâmetros do campo de força do sistema devem ser definidos para reproduzir dados energéticos e estruturais. Em geral, as parametrização incluem interações entre átomos ligados e átomos não-ligados<sup>2</sup>. Neste trabalho, as constantes de força do ângulo O–C–N (aromático) e o potencial torcional do dihedro O–C–C–O (eter e carboxila), que não são encontrados nos campos de forças atuais, foram obtidos para descrever a mecânica molecular do herbicida Haloxyfop (inibidor da ACCCase).

### Resultados e Discussão

Os cálculos da curva de energia da deformação angular e da barreira rotacional foram feitos utilizando a metodologia HF/6-31G\*, com o programa ORCA 2.8-20<sup>3</sup>. A Figura 1 descreve a molécula do haloxyfop e os ângulos parametrizados.



**Figura 1.** Representação do herbicida Haloxyfop, inibidor da enzima ACCCase. Representação dos átomos: em cinza, Carbono, em azul escuro, Nitrogênio, em vermelho, Oxigênio, em verde, Cloro, em branco, Hidrogênio, em azul claro, Flúor.

O resultado obtido para a amostragem do ângulo de ligação O-C-N mostrou um valor de equilíbrio de 120,41°. A regressão da curva de energia permitiu a obtenção de uma constante de força de 261,72 kJ/mol.

A barreira de energia rotacional do diedro O–C–C–O foi convertida no potencial de Ryckaert-Bellemans (equação 1) para ser introduzida no campo de força OPLSAA<sup>4</sup>.

$$V_{rb}(\phi_{ijkl}) = \sum_{n=1}^4 C_n (\cos(\phi - 180^\circ))^n \quad (1)$$

sendo  $C_1 = 5,27$  e  $C_3 = -5,27$  para qualquer ângulo  $\phi$

As constantes da série de Fourier da equação 1 foram obtidas por um programa em FORTRAN escrito para realizar regressões múltiplas. Depois do fit, a diferença de energia entre a curva quântica e a curva clássica resultante foi de 0,51 kJ/mol.

As cargas atômicas RESP do Haloxyfop foram derivadas utilizando o programa NWChem 5.1<sup>5</sup>.

A simulação de Dinâmica Molecular (GROMACS4.5.3<sup>6</sup>) do herbicida em água explícita mostrou que os ângulos parametrizados apresentaram distribuição ao redor dos valores de equilíbrio descritos nas curvas de energia potencial.

### Conclusões

A constante de força da deformação angular O–C–N e o potencial torcional O–C–C–O para o campo de força OPLSAA foram obtidos para o herbicida Haloxyfop. Simulações de dinâmica molecular do complexo ACCCase-haloxifop estão em andamento para caracterizar o mecanismo de inibição enzimática.

### Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES, FAPESP e CNPq

<sup>1</sup> Burton, J. D.; Gronwald, J. W.; Keith, R. A.; Somers, D. A.; Gengenbach, B. G.; Wyse, D. L. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1991**, *39*, 100.

<sup>2</sup> Zhu, X., Zhang, L., Chen, Q., Wan, J., Yang, G. *J.Chem.Inf.Model.* **2006**, *46*, 1819.

<sup>3</sup>F. Neese, *J.Chem.Phys.* **2001**, *115*, 11080.

<sup>4</sup>Jorgensen, W. L., Tirado-Rives, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1657.

<sup>5</sup> Valiev, M., Bylaska, E. J., Govind, N., Kowalski, K., Straatsma, T. P., Van Dam, Wang, H. J. J., Nieplocha, D., J., E. Apra, Windus, T. L., Jong W. A., *Comput. Phys. Commun.* **2010**, *181*, 1477.

<sup>6</sup>Van Der Spoel, D., Lindahl, E., Hess, B., Groenhof, G., Mark, A. E., Berendsen, H. J. C. *J. Comp. Chem.* **2005**, *26*, 1701.