

CLÁUDIO DE LIMA SILVA

**MODELAGEM COMPUTACIONAL APLICADA AO ESTUDO DA CISTINA,
SELENOCISTINA, TELURIOCISTINA, HIDROXIUREIA E ACIDO FÓLICO**

CAMPO GRANDE

2016

CLÁUDIO DE LIMA SILVA

**MODELAGEM COMPUTACIONAL APLICADA AO ESTUDO DA CISTINA,
SELENOCISTINA, TELURIOCISTINA, HIDROXIUREIA E ACIDO FÓLICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento

CAMPO GRANDE

2016

FOLHA DE APROVAÇÃO

CLÁUDIO DE LIMA SILVA

MODELAGEM COMPUTACIONAL APLICADA AO ESTUDO DA CISTINA, SELENOCISTINA, TELURIOCISTINA, HIDROXIUREIA E ACIDO FÓLICO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

Resultado _____

Campo Grande (MS), _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

DEDICATÓRIA

Ao meu pai e minha mãe que me proporcionaram acesso à educação, sempre se esforçando para que me qualificar cada vez mais no ensino para que pudesse me tornar um profissional qualificado. Agradeço aos meus irmãos, professores, amigos e ao meu orientador que teve papel fundamental para a obtenção da minha titulação.

AGRADECIMENTOS

- Ao meu orientador, Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento, que doou não somente de seu conhecimento e experiência, mas de seu tempo, dividindo comigo as preocupações e ansiedades;
- Aos meus companheiros de turma, por esses anos de convívio e amizade, tornando a jornada uma inesquecível fase da minha vida;
- A todos, que ajudaram de maneira direta ou indiretamente na realização deste trabalho, sem os quais seria impossível alcançar essas metas;
- Ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, por meio de seus professores e funcionários, que deram a possibilidade para a concretização de um projeto de se tornar Mestre.

“A menos que modifiquemos à nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.

(Albert Einstein)

RESUMO

A cistina é um aminoácido que possui em sua estrutura dois átomos de enxofre, que podem ser substituídos por outros elementos como o selênio e telúrio. Métodos experimentais para obter a selenocistina e teluriocistina têm sido desenvolvidos, embora o papel desses aminoácidos no metabolismo humano até o momento sejam pouco compreendidos. Aminoácidos como a cistina, selenocistina e teluriocistina possuem algumas propriedades geométricas e eletrônicas não determinadas, principalmente quando envolve suas conformações, energias mínimas, distribuição de cargas atômicas e o volume molecular. Outras moléculas como a hidroxureia e ácido fólico, ambas utilizadas no tratamento da anemia falciforme, também possuem propriedades moleculares e eletrônicas que não foram inteiramente exploradas. O objetivo deste estudo foi realizar a modelagem computacional da cistina, realizando substituições em sua estrutura, obtendo a selenocistina, teluriocistina, assim como estudar as propriedades geométricas e eletrônicas da hidroxureia e do ácido fólico, utilizando o software Spartan'14 que possui métodos *ab initio* de Hartree-Fock (HF) e um conjunto de funções base STO-3G e 3-21G. A modelagem estrutural comparativa dos conformeros da cistina, bem como os seus derivados, seleniocistina e teluriocistina, forneceram informações detalhadas sobre os comprimentos de ligação, cargas atômicas e a relação entre a energia mínima e o volume molecular, preenchendo as lacunas nas características estruturais destes aminoácidos. A investigação com o método Hartree-Fock e a função base STO-3G, confirmou a informação sobre os refinamentos de Raios-X e cargas atômicas para os compostos relacionados. Entretanto, os resultados geométricos obtidos com a função base 3-21G não foram eficazes quando comparadas com os outros resultados disponíveis na literatura. Mostrou-se que comprimentos de ligação C-Ch e Ch-Ch crescem com o aumento do raio iônico do calcogênio. Demonstrou-se que as distâncias Ch-Ch são independentes dos substituintes na maior parte dos compostos de calcogênio elementares da cistina. Foi comprovado que o comportamento da energia mínima apresenta uma dependência com o volume molecular, assim como ambos dependem da variação do ângulo diedro C-Ch-Ch-C. A modelagem computacional como uma ferramenta na interpretação da estrutura da hidroxureia e ácido fólico, mediante o método semi-empírico de Hartree-Fock com a função base 6-31G, forneceu a interpretação do papel dos valores das cargas atômicas, parâmetros geométricos e as interações. O Spartan'14, utilizando o método Hartree-Fock com a função base STO-3G para os calcogênios e a 3-21G, provou ser um instrumento adequado para a previsão estrutural de moléculas bioativas.

Palavras-chave: cistina, selenocistina, teluriocistina, hidroxureia, ácido fólico, modelagem molecular e simulação computacional.

ABSTRACT

Cystine is an amino acid which has in its structure two sulfur atoms which may be substituted by other elements such as selenium and tellurium. Experimental methods for the selenocystine and teluricystine have been developed, though the role of these amino acids in the human metabolism are yet poorly understood. Amino acids such as cystine, selenocystine and teluricystine have some geometric and electronic properties not determined, especially when it involves their conformations, minimum energy, distribution of atomic charges and the molecular volume. Other molecules such as hydroxyurea and folic acid, both used in the treatment of sickle cell anemia also have molecular and electronic properties that have not been fully explored. The aim of this study was to computational modeling of cystine, making substitutions in its structure, obtaining selenocystine, teluricystine, and to study the geometric and electronic properties of hydroxyurea and folic acid, using Spartan'14 software that has ab initio methods Hartree-Fock (HF) and a set of basis functions STO-3G and 3-21G. Comparative structural modeling of conformers cystine and derivatives thereof, selenocystine and teluricystine, provided detailed information on the bond lengths, atomic charges and the relationship between the minimum energy and the molecular volume filling gaps in the structural characteristics of these amino acids. Research with the Hartree-Fock method and STO-3G base function, confirmed information on the X-ray refinement and atomic charges for related compounds. However, the geometry results obtained with the 3-21G basis function were not effective when compared to other results available in the literature. It was shown that C-Ch and Ch-Ch bond lengths increase with increasing ionic radius of the chalcogen. It has been shown that the Ch-Ch distances are independent of the substituents at most basic cystine compounds of chalcogen. It was purchased that the behavior of minimum energy presents a dependence on the molecular volume, as both depend on the variation of the dihedral angle C-Ch-Ch-C. Computer modeling as a tool for interpreting structure of hydroxyurea and folic acid by the semi-empirical method Hartree-Fock with the 6-31G basis function, provided the interpretation of the role of values of the atomic charges, geometrical parameters and interactions. The Spartan'14 using the Hartree-Fock method with the base function STO-3G to 3-21G chalcogenides and proved to be a suitable instrument for the structural prediction of bioactive molecules.

Key-words: cystine, selenocystine, teluricystine, hydroxyurea, folic acid, molecular modelling and computer simulation

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Quantidade do número de átomos e das funções base que estão envolvidas em cada orbital	46
Tabela 2 – Descrição das características das funções base STO-3G e 3-21G	46
Tabela 3 – Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energias mínimas (kJ/mol) obtidas para os dez confórmeros da Cistina com o método HF e a função base STO-3G no software Spartan'14	65
Tabela 4 – Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energias mínimas (kJ/mol) obtidas para os dez confórmeros da Cistina com o método HF e a função base 3-21G no software Spartan'14	73
Tabela 5 – Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energias mínimas (kJ/mol) obtidas para os dez confórmeros da Selenocistina com o método HF e a função base STO-3G no software Spartan'14	79
Tabela 6 – Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energias mínimas (kJ/mol) obtidas para os dez confórmeros da Selenocistina com o método HF e a função base 3-21G no software Spartan'14	86
Tabela 7 – Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energias mínimas (kJ/mol) obtidas para os dez confórmeros da Teluriocistina com o método HF e a função base STO-3G no software Spartan'14	91
Tabela 8 – Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energias mínimas (kJ/mol) obtidas para os dez confórmeros da Teluriocistina com o método HF e a função base 3-21G no software Spartan'14	100
Tabela 9 – Cargas atômicas (u.a) obtidas utilizando os métodos Eletrostático (E), Mülliken (M) e Natural (N) a partir da simulação computacional nos confórmeros da Cistina com o método Hartree-Fock e a função base STO-3G no software Spartan'14	104

Tabela 10 – Cargas atômicas (u.a) obtidas utilizando os métodos Eletrostático (E), Mülliken (M) e Natural (N) a partir da simulação computacional nos confórmeros da Cistina com o método Hartree-Fock e a função base 3-21G no software Spartan'14	108
Tabela 11 – Cargas atômicas (u.a) obtidas utilizando os métodos Eletrostático (E), Mülliken (M) e Natural (N) a partir da simulação computacional nos confórmeros da Selenocistina com o método Hartree-Fock e a função base STO-3G no software Spartan'14	111
Tabela 12 – Cargas atômicas (u.a) obtidas utilizando os métodos Eletrostático (E), Mülliken (M) e Natural (N) a partir da simulação computacional nos confórmeros da Selenocistina com o método Hartree-Fock e a função base 3-21G no software Spartan'14	114
Tabela 13 – Cargas atômicas (u.a) obtidas utilizando os métodos Eletrostático (E), Mülliken (M) e Natural (N) a partir da simulação computacional nos confórmeros da Teluriocistina com o método Hartree-Fock e a função base STO-3G no software Spartan'14	117
Tabela 14 – Cargas atômicas (u.a) obtidas utilizando os métodos Eletrostático (E), Mülliken (M) e Natural (N) a partir da simulação computacional nos confórmeros da Teluriocistina com o método Hartree-Fock e a função base 3-21G no software Spartan'14	120
Tabela 15 – Cargas atômicas obtidas para o confórmero (b) de uma molécula de hidroxioureia, de acordo com a simulação computacional otimizada por meio do método Hartree-Fock	125
Tabela 16 – Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energias mínimas (kJ/mol) obtidas para os dez confórmeros da Hidroxioureia com o método HF e a função base STO-3G no software Spartan'14	127
Tabela 17 – Cargas atômicas (u.a) obtidas utilizando os métodos Eletrostático (E), Mülliken (M) e Natural (N) a partir da simulação computacional nos confórmeros da Hidroxioureia com o método Hartree-Fock e a função base STO-3G no software Spartan'14	128

Tabela 18 – Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energias mínimas (kJ/mol) obtidas para os dez conformeros da Hidroxiureia com o método HF e a função base 3-21G no software Spartan'14	129
Tabela 19 – Cargas atômicas (u.a) obtidas utilizando os métodos Eletrostático (E), Mülliken (M) e Natural (N) a partir da simulação computacional nos conformeros da Hidroxiureia com o método Hartree-Fock e a função base 3-21G no software Spartan'14	129
Tabela 20 – Cargas atômicas obtidas para o ácido fólico, de acordo com a simulação computacional no software Spartan'14	132

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação de uma molécula com os cinco átomos em um sistema massa-mola	24
Figura 2 – Estrutura geral da fórmula de um aminoácido: amina (NH ₂) e ácido carboxílico (COOH)	25
Figura 3 – Fórmula molecular da cisteína	26
Figura 4 – Fórmula molecular da cistina	26
Figura 5 – Ligação de peptídeos (à esquerda) com um processo de oxirredução e a ligação de dissulfetos (à direita)	27
Figura 6 – Estrutura da molécula da (a) cistina não-ionizada, (b) selenocistina e da (c) teluricistina	29
Figura 7 – 1° Passo: Desenhar a molécula	40
Figura 8 – 2° Passo: Escolher o método e a função base	40
Figura 9 – 3° Passo: Analisar os parâmetros geométricos (distâncias, ângulos e as cargas atômicas)	40
Figura 10 – Representação da função de onda $\Psi \times r$ para o orbital 1s em função da distância	47
Figura 11 – Conformação C-Ch-Ch-C típica de alguns disselenetos, onde Ch = S, Se e Te. A figura foi adaptada a partir da referência	56
Figura 12 – Métodos de pesquisa conformacional em uma molécula	57
Figura 13 – Sistema cúbico representando as divisões realizadas pelos cálculos de obtenção do volume molecular	60

Figura 14 – Dez conformações da Cistina que foram submetidas à modelagem computacional com o método Hartree-Fock e a função base STO-3G no software Spartan'14	63
Figura 15 – Representação da variação da energia potencial de otimização e do volume molecular em função da variação do ângulo diedro da Cistina usando HF com a função base STO-3G	68
Figura 16 – Dez conformações da Cistina que foram submetidas à modelagem computacional com o método Hartree-Fock e a função base 3-21G no software Spartan'14	71
Figura 17 – Representação da variação da energia potencial de otimização e do volume molecular em função da variação do ângulo diedro da Cistina usando HF com a função base 3-21G	75
Figura 18 – Dez conformações da Selenocistina que foram submetidas à modelagem computacional com o método Hartree-Fock e a função base STO-3G no software Spartan'14	77
Figura 19 – Representação da variação da energia potencial de otimização e do volume molecular em função da variação do ângulo diedro da Selenocistina usando HF com a função base STO-3G	81
Figura 20 – Dez conformações da Selenocistina que foram submetidas à modelagem computacional com o método Hartree-Fock e a função base 3-21G no software Spartan'14	84
Figura 21 – Representação da variação da energia potencial de otimização e do volume molecular em função da variação do ângulo diedro da Selenocistina usando HF com a função base 3-21G	87
Figura 22 – Dez conformações da Teluriocistina que foram submetidas à modelagem computacional com o método Hartree-Fock e a função base STO-3G no software Spartan'14	89

Figura 23 – Comportamento da energia otimizada e do volume molecular em função da variação do ângulo diedro C4-Te2-Te1-C1 da Teluriocistina e as distâncias interatômicas não-ligantes	93
Figura 24 – Representação da variação da energia potencial de otimização e do volume molecular em função da variação do ângulo diedro da Teluriocistina usando HF com a função base STO-3G	94
Figura 25 – Dez conformações da Teluriocistina que foram submetidas à modelagem computacional com o método Hartree-Fock e a função base 3-21G no software Spartan'14	98
Figura 26 – Representação da variação da energia potencial de otimização e do volume molecular em função da variação do ângulo diedro da Teluriocistina usando HF com a função base 3-21G	102
Figura 27 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos de Enxofre (S1), pertencente aos dez confórmeros da Cistina usando o método HF STO-3G	106
Figura 28 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos de Nitrogênio (N1), pertencente aos dez confórmeros da Cistina usando o método HF STO-3G	107
Figura 29 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos de Enxofre (S1), pertencentes aos dez confórmeros da Cistina usando o método HF 3-21G	109
Figura 30 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos de Selênio (Se1), pertencentes aos dez confórmeros da Selenocistina usando o método HF STO-3G	112
Figura 31 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos de Nitrogênio (N1), pertencente aos dez confórmeros da Selenocistina usando o método HF STO-3G	113

Figura 32 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos de Selênio (Se1), pertencente aos dez confórmeros da Selenocistina usando o método HF 3-21G	115
Figura 33 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos do Telúrio (Te1), pertencentes aos dez confórmeros da Teluriocistina usando o método HF STO-3G	118
Figura 34 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos de Nitrogênio (N1), pertencente aos dez confórmeros da Teluriocistina usando o método HF STO-3G	119
Figura 35 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos de Telúrio (Te1), pertencente aos dez confórmeros da Teluriocistina usando o método HF 3-21G	121
Figura 36 – Confórmeros da molécula de hidroxiiureia otimizados com Hartree-Fock. Cada símbolo representa os átomos de H (Hidrogênio), N (Nitrogênio), C (Carbono) e O (Oxigênio)	124
Figura 37 – Moléculas de hidroxiiureia otimizadas ((a) e (b)) utilizando o método Hartree-Fock 6-31G** interagindo com a molécula de água	125
Figura 38 – Dez conformações da hidroxiiureia que foram submetidas à modelagem computacional com o método Hartree-Fock e as funções base STO-3G e 3-21G no software Spartan'14	127
Figura 39 – Molécula do ácido fólico otimizada com o método Hartree-Fock e a função base 6-31G**. As letras representam os átomos de N (Nitrogênio), C (Carbono), H (Hidrogênio) e O (Oxigênio)	131
Figura 40 – Molécula do ácido fólico interagindo com a molécula de água, otimizadas com Hartree-Fock e a base 3-21G. As letras representam os átomos de H (Hidrogênio), O (Oxigênio), N (Nitrogênio) e C (Carbono)	133

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	Tridimensional
ATP	Adenosina Trifosfato
AIM	Moléculas em Átomos
B3LYP	Método DFT Híbrido de 3 Termos (Lee, Yang e Parr)
BD	Banco de Dados
BHE	Barreira Hematoencefálica
Cs	Cistina
CSD	Cambridge Structural Database
DFT	Teoria da Densidade Funcional
DMT	Dimetilriptamina
EDX	Espectroscopia de Energia Dispersiva
EHMO	Modelo Molecular Orbital Estendido de Huckel
GTO	Gaussian-type Orbital
HF	Hartree-Fock
ICDD	The International Centre for Diffraction Data
LCAO	Combinação Linear de Orbital Atômico
LanL2DZ	Função Base Duplo-Zeta com prioridade dos elétrons para Na
MEP	Potencial Eletrostático Molecular
MO	Orbital Molecular
MM	Mecânica Molecular
NAOS	Orbitais Atômicos Naturais Não-Ligados
NBO	Natural Bond Orbital
PM3	Parametrizado Modelo 3
QM	Mecânica Quântica
QSAR	Relação Quantitativa Estrutura-Atividade
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SCF	Campo Autoconsistente
SeCys	Selenocistina
TeCys	Teluriocistina
TMTD	Tetramethylthiuram Disulfide
U.A	Unidade Atômica
UFF	Ultrafiltração Falha
UV	Ultravioleta
VHS	Velocidade de Sedimentação das Hemácias

LISTA DE SÍMBOLOS

Å	Angström (Distâncias)
Å ³	Angström ao Cubo (Volume)
C	Carbono
H	Hidrogênio
N	Nitrogênio
O	Oxigênio
S	Enxofre
Se	Selênio
Te	Telúrio
π	Pi
Φ	Potencial Eletrostático
Ψ	Função de Onda

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 REVISÃO DE LITERATURA	23
2.1 Modelagem computacional	23
2.1.1 <u>Mecânica molecular clássica</u>	23
2.1.2 <u>Mecânica molecular quântica</u>	24
2.2 Cistina	25
2.2.1 <u>Histórico da descoberta e caracterização estrutural da cistina</u>	26
2.3 Trabalhos de modelagem computacional aplicados para as moléculas da cistina, selenocistina e teluriocistina	28
2.4 Estudo da densidade das cargas atômicas nas moléculas da cistina, selenocistina e teluriocistina	31
2.5 Histórico dos elementos químicos de enxofre, selênio e telúrio	33
2.6 Aplicações e vias de exposição do enxofre, selênio e telúrio	34
2.7 Hidroxiureia e ácido fólico	36
3 OBJETIVOS	37
3.1 Geral	37
3.2. Específicos	37
4 MATERIAL E MÉTODO	38
4.1 Métodos de modelagem computacional: primeira fase	39
4.2 Análise comparativa dos conjuntos de softwares utilizados para a modelagem computacional: segunda fase	43
4.3 Comparações usando a modelagem computacional e os resultados experimentais: terceira fase	44

4.4 Metodologia computacional no Spartan'14	44
4.4.1 <u>Modelagem molecular - Análise populacional</u>	46
4.4.1.1 Análise Populacional Mülliken	49
4.4.1.2 Análise Populacional Natural	51
4.4.1.3 Análise Populacional Eletrostática	52
4.5 Metodologia do Hartree-Fock	53
4.5.1 <u>Modelos de orbitais moleculares na teoria do Hartree-Fock</u>	54
4.6 Pesquisa conformacional	56
4.7 Volume molecular	58
4.7.1 <u>Definição do volume molecular</u>	58
4.7.2 <u>Importância do volume molecular</u>	59
4.7.3 <u>Cálculo do volume molecular</u>	60
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	62
5.1 Confórmeros e parâmetros geométricos obtidos para a Cistina	63
5.1.1 <u>Método Hartree-Fock aplicado à Cistina: função base STO-3G</u>	63
5.1.2 <u>Método Hartree-Fock aplicado à Cistina: função base 3-21G</u>	71
5.2 Confórmeros e parâmetros geométricos obtidos para a Selenocistina	77
5.2.1 <u>Método Hartree-Fock aplicado à Selenocistina: função base STO-3G</u>	77
5.2.2 <u>Método Hartree-Fock aplicado à Selenocistina: função base 3-21G</u>	83
5.3 Confórmeros e parâmetros geométricos obtidos para a Teluriocistina	89
5.3.1 <u>Método Hartree-Fock aplicado à Teluriocistina: função base STO-3G</u>	89
5.3.2 <u>Método Hartree-Fock aplicado à Teluriocistina: função base 3-21G</u>	97
5.4 Cálculos das cargas atômicas	104
5.4.1 <u>Cargas atômicas obtidas a partir dos confórmeros da Cistina</u>	104
5.4.1.1 Cargas atômicas para Cistina com método HF STO-3G	104
5.4.1.2 Cargas atômicas para Cistina com método HF 3-21G	108

5.4.2 <u>Cargas atômicas obtidas a partir dos conforméros da Selenocistina</u>	111
5.4.2.1 Cargas atômicas para Selenocistina com método HF STO-3G ...	111
5.4.2.2 Cargas atômicas para Selenocistina com método HF 3-21G	114
5.4.3 <u>Cargas atômicas obtidas a partir dos conforméros da Teluriocistina</u>	117
5.4.3.1 Cargas atômicas para Teluriocistina com método HF STO-3G	117
5.4.3.2 Cargas atômicas para Teluriocistina com método HF 3-21G	120
6 CONCLUSÕES	124
REFERÊNCIAS	125
APÊNDICE	135
Modelagem computacional aplicada à Hidroxiureia e Ácido Fólico	135
<u>Hidroxiureia</u>	136
Obtenção das cargas atômicas da hidroxiureia	137
Hidroxiureia e sua interação com a molécula da água	138
<u>Ácido Fólico</u>	139
Obtenção das cargas atômicas do ácido fólico	140
Ácido fólico e a interação com a molécula de água	142

1 INTRODUÇÃO

A modelagem computacional tem se destacado em várias áreas científicas, abrangendo a física, química, bioquímica e atualmente na odontologia (YUAN, *et al.*, 2011). Nas ciências de materiais têm sido utilizada para estudar a decomposição de nitratos, ajudando na interpretação da decomposição de tais composto (MELNIKOV, *et al.*, 2015). De certa forma, a modelagem molecular é uma ferramenta que propicia uma compreensão qualitativa da estrutura de um composto químico sem a realização de testes experimentais. Assim, possui aplicação na interpretação de resultados teóricos e experimentais, auxiliando na obtenção e melhoramento de novos materiais, biomateriais e drogas com as propriedades específicas (JENSEN, 2007).

Com o aprimoramento dos métodos matemáticos e computacionais, foi descoberto o papel da conformação molecular e seus efeitos em sistemas biológicos. A partir de tais avanços tecnológicos, foi possível a obtenção de novas moléculas por intermédio da substituição de átomos em uma estrutura molecular já conhecida propiciando, em um curto prazo e sem a necessidade de um laboratório, obtê-las com facilidade com a utilização de um software e computador. Em alguns casos existem softwares livres, o que facilita a sua aquisição não havendo custo para adquiri-los. Embora, as técnicas de modelagem molecular possuam vasta aplicação, os estudos de moléculas e fármacos carecem de uma extensa investigação (THOMAS, 2000).

O conhecimento da estrutura das moléculas é de extrema importância na farmacologia molecular, em decorrência que as moléculas são consideradas como unidades funcionais fundamentais, uma vez que estudam as origens moleculares da atividade biológica nos fármacos, determinando os parâmetros que relacionam a estrutura e atividade, na tentativa de definir o sítio de ação do fármaco, o receptor ou, possivelmente, a enzima específica com a qual ele interfere (SANT'ANNA, 2009). Quer dizer, os efeitos de um fármaco podem ser explicados ao nível molecular a partir das estruturas e propriedades físicas e químicas.

A modelagem molecular clássica tem sido utilizada para estudar aminoácidos, e os seus parâmetros geométricos coincidem com os resultados experimentais e trabalhos teóricos utilizando a mecânica quântica. Estudos de modelagem molecular clássica, direcionados para selenocisteína, forneceram novas informações sobre sua estrutura molecular, dando a possibilidade para prever o comportamento bioquímico (MELNIKOV; NASCIMENTO; CONSOLO, 2011).

Um trabalho similar foi desenvolvido para a metionina, onde a partir da substituição do enxofre por selênio obtiveram a seleniometionina, e novos resultados estruturais foram obtidos computacionalmente revelando a atividade biológica da seleniometionina (WELLS, 1984. AKOLA; JONES, 2003). Os resultados de modelagem computacional realizados para o nucleotídeo adenosina trifosfato (ATP), mostraram que o fosfato que compõe a ATP pode ser substituído por intermédio do vanádio ou arsênio (NASCIMENTO; MELNIKOV; CONSOLO, 2012).

Embora alguns dos aminoácidos tenham sido estudados, conforme citamos anteriormente, a cistina, selenocistina e teluriocistina possuem propriedades geométricas ainda não determinadas, principalmente quando envolve as suas conformações, ou seja, energia mínima e distribuição de cargas atômicas. Diante desse contexto, neste presente trabalho aplicamos a modelagem molecular com intuito de estudarmos as propriedades estruturais da cistina, selenocistina e teluriocistina, realizando as substituições na estrutura dessas moléculas.

Como uma das possíveis aplicações da modelagem computacional, esta monografia também aborda um estudo computacional aplicado à interpretação da estrutura geométrica e das cargas atômicas de duas drogas, a hidroxureia e o ácido fólico. A hidroxureia é um inibidor do ribonucleotídeo redutase, contém ferro e possui a eficiência no tratamento da anemia falciforme (CHARACHE, *et al.*, 1996). O ácido fólico apresenta a eficácia reconhecida no tratamento de anemia megaloblástica, sendo indicado para as situações clínicas que incluem as anemias hemolíticas (anemia falciforme, talassemia e esferocitose). Trata-se de um carreador de grupamentos de um carbono em reações metabólicas, funcionando como coenzimas no processamento de unidades de um átomo de carbono (HOFFRAND, WEIR, 2011).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Modelagem computacional

A modelagem computacional simula as estruturas químicas por intermédio de equações numéricas baseadas nas leis fundamentais da física. Essa área da pesquisa possibilita o estudo dos fenômenos químicos, físicos e biológicos, executando os cálculos em computadores, ao invés de examinar as reações e os compostos experimentalmente. Alguns métodos podem ser utilizados para modelar não apenas as moléculas estáveis, mas também elementos químicos intermediários instáveis e, até mesmo, os estados de transição (FORESMAN; FRISCH, 1996).

Na modelagem computacional existem duas áreas que estudam a estrutura das moléculas: a mecânica molecular (MM), que utiliza as leis da física clássica para provisionar estruturas e propriedades moleculares, e os métodos da estrutura eletrônica que utilizam as leis da mecânica quântica (QM) que calculam as propriedades físicas obtidas por intermédio da resolução da equação de Erwin Rudolf Josef Alexander Schrödinger. Podemos descrever a mecânica molecular e quântica de maneira mais detalhada a partir das subseções abaixo como segue.

2.1.1. Mecânica molecular clássica

A mecânica molecular (MM) surgiu, na década de setenta, com o objetivo de usar a mecânica clássica para determinar a geometria de equilíbrio das moléculas. Anteriormente, a MM1 era conhecida por intermédio do método de Whestheimer e, posteriormente, foi denominada de campos de força clássicos (HINCHLIFFE, 2008).

Os cálculos da mecânica molecular tratam os elétrons, de uma forma não explícita, envolvidos em um sistema molecular. Esses cálculos são realizados com base em interações entre os núcleos atômicos e, os efeitos eletrônicos nas moléculas, estão implicitamente incluídos nos campos de força por intermédio da parametrização. Dentro da aproximação que ocorre em Born-Oppenheimer, os elétrons e núcleos são tratados separadamente e a estrutura molecular é considerada como um sistema massa-mola, ou seja, os núcleos são considerados como esferas ligadas por intermédio de molas como podem ser visualizados (Figura 1).

¹ MM é a sigla da Mecânica Molecular que se baseia na mecânica clássica com a interação entre os núcleos moleculares

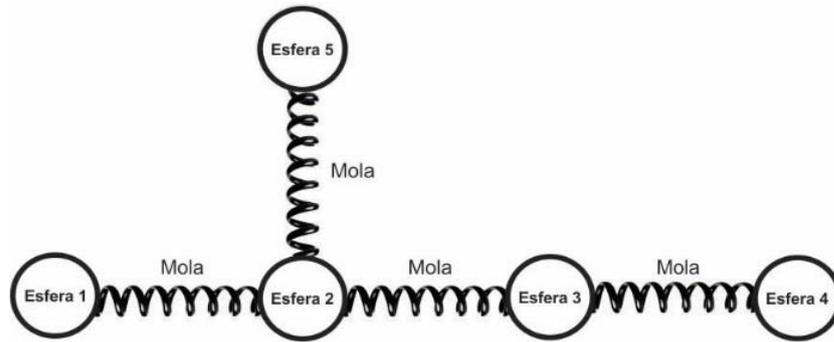


Figura 1 – Representação de uma molécula com os cinco átomos em um sistema massa-mola

As moléculas são consideradas em termos de comprimentos de ligação, ângulos de ligação simples e diedros. Existem campos de forças que identificam o grau de liberdade de uma molécula, medido em um átomo N por $p = 3N - 6$. A partir do resultado de p , obtém-se forças constantes $\frac{1}{2} p (p - 1)$ (HINCHLIFFE, 2008).

Alguns autores sugerem que, antes mesmo de realizar os métodos quânticos, que seja feito o uso de métodos clássicos para otimizar a molécula e, após realizar o processo, sejam utilizados como a entrada para os métodos quânticos.

2.1.2. Mecânica molecular quântica

A mecânica quântica fornece uma descrição matemática do comportamento das moléculas em relação aos núcleos dos átomos e a distribuição dos elétrons. A partir dos cálculos da equação de Schrödinger, que envolvem a função de onda associada aos elétrons e núcleos atômicos, o físico austríaco descreveu esse método quântico por meio da função de onda da molécula ou de estado $H\Psi = E\Psi$. O H é um operador hamiltoniano, representando a energia molecular que incorpora a energia cinética dos elétrons, assim como a energia potencial das interações entre elétrons e com o núcleo dos átomos e os elétrons, E é a energia e Ψ representa uma função de onda molecular descrita nos termos das coordenadas espaciais das partículas que compõem um sistema em um estado de transição (FORESMAN; FRISCH, 1996).

É complexo resolver as equações da mecânica quântica para qualquer sistema atômico, de certa forma estudos envolvem a resolução do átomo de hidrogênio que foi analisado pela intervenção de Schrödinger. Dessa maneira, o campo da modelagem molecular computacional é baseado em métodos aproximados (YOUNG, 2001).

Um dos métodos usados na mecânica quântica é o *ab initio*, palavra que vem do latim e tem o significado de “desde o início”. Esse método é usado para cálculos que envolvam os princípios teóricos, sem a inclusão de dados experimentais.

O método *ab initio* proporciona diferentes tipos de cálculos, sendo que um dos mais comuns é o Hartree-Fock em que a aproximação primária está relacionada com o núcleo central. Isso significa que a repulsão dos elétrons é levada em consideração, sendo que o cálculo HF é considerado variacional em decorrência das energias calculadas serem iguais ou maiores que o valor exato da energia (YOUNG, 2001).

Os passos de um cálculo Hartree-Fock começam com a estimativa inicial para os coeficientes orbitais, geralmente usando um método semi-empírico. Esta função é utilizada para calcular uma energia e um novo conjunto de coeficientes orbitais que tem a possibilidade de serem utilizados para se obter um novo conjunto.

Este procedimento funciona de maneira interativa, também chamado de procedimento de campo auto consistente SCF², até que as suas energias e os seus coeficientes orbitais permaneçam constantes entre as interações moleculares (YOUNG, 2001). Uma das desvantagens da utilização do Hartree-Fock é que o método não inclui a correlação dos elétrons, sendo levado em consideração apenas o efeito médio da repulsão das cargas eletrônicas e não a interação explícita entre os elétrons.

2.2 Cistina

Os aminoácidos são substâncias biologicamente ativas, sendo que alguns deles são essenciais para o ser humano. Encontrados em células vivas, esses tipos de aminoácidos estão presentes nos alimentos e, os considerados não essenciais, são sintetizados dentro do organismo. Um aminoácido é formado pelo grupo carboxílico que contem um grupo amina e o ácido carboxílico (KHAN; FAIZ, 2008).

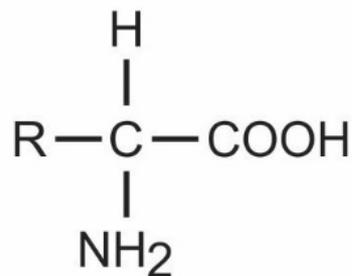


Figura 2 – Estrutura geral da fórmula de um amino-ácido: amina (NH₂) e ácido carboxílico (COOH)

² SCF (self-consistent field) é um método usado na modelagem molecular que atualmente é conhecido por Hartree-Fock.

Um dos aminoácidos encontrados nas proteínas dos seres vivos, que pode ser codificado por intermédio do código genético, é a cisteína. Considerado como não essencial, essa molécula possui um grupo Tiol em sua cadeia lateral.

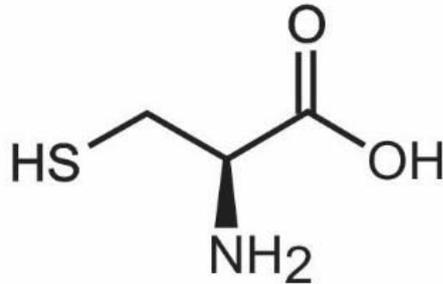


Figura 3 – Fórmula molecular da cisteína

A partir da exposição ao ar e sob determinadas condições fisiológicas na própria proteína, a cisteína pode proporcionar o surgimento da cistina ($C_6H_{12}N_2O_4S_2$ - abreviada como Cs), aminoácido não essencial formado via dimerização de um par de moléculas da cisteína. A nova molécula sofre um processo químico de oxidação e acaba se unindo mediante uma ligação de dissulfetos (JEFFREY, *et al.*, 2010).

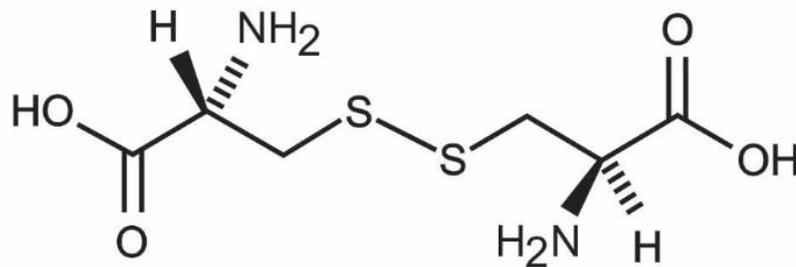


Figura 4 – Fórmula molecular da cistina

2.2.1 Histórico da descoberta e caracterização estrutural da cistina

A cistina foi descoberta pelo químico britânico William Hyde Wollaston, em 1810, a partir de estudos baseados na concentração de pedras na urina e em depósitos de ácido úrico, que provocavam os chamados cálculos urinários e a gota, em uma amostra de uma das pedras trazidas pelo irmão de um médico na cidade de Norwich.

Wollaston teve a capacidade de obter cristais na forma plana hexagonal e que, a partir da amostra da pedra, detectou-se o elemento químico oxigênio. E, por ter sido retirado a partir da bexiga, o pesquisador britânico deu nome à substância química encontrada de óxido cístico. Em discordância com o nome que foi dado pelo químico britânico, Jöns Jacob Berzelius relatou a sua desaprovação citando que a maioria das substâncias de animais continham oxigênio e que essa substância descoberta não

deveria ser chamada de um óxido. Com a aprovação da mudança por William Hyde, Wollaston e Alexander Marcet, físico e apoiador das descobertas de Wollaston, químico sueco Berzelius definiu o nome da substância orgânica como cistina e a introduziu na edição de 1833 no Tratado de Química (USSELMAN, 2015).

Depois de 90 anos da sua descoberta, no ano de 1901, é que o aminoácido foi considerado um composto da proteína. Por intermédio de uma hidrólise com vários tipos de ácidos, os químicos Morner, da Suécia, e Gustav Embden, da Alemanha, isolaram a substância que é altamente solúvel em soluções aquosas neutras (IHDDE, 1970).

A cistina possui estrutura cristalina tetragonal ou hexagonal, sendo que tanto essa molécula como a cisteína podem ser encontradas na forma *zwitterion*³ de acordo com os dados de Raios-X (MICHAEL; LARRY, 1973).

Erlenmeyer em 1903 sintetizou a cistina que, por sua vez, foi descrita em mais detalhes em 1904 por intermédio de Storp. O aminoácido Benzoyl Serine foi aquecido com pentassulfeto de fósforo e, depois de sofrer o processo de hidrólise usando o ácido clorídrico, obteve-se a cisteína que foi submetida à oxidação para a obtenção da cistina (PLIMMER; HOPKINS, 1908).

Duas moléculas residuais de cisteína, em uma proteína, podem sofrer reação química de oxidação para formação de uma ponte de dissulfeto, conforme a Figura 5, consideradas as únicas ligações que podem ser formadas em aminoácidos não-adjacentes, ligações entre átomos de enxofre que contribuem para manter os resíduos da cisteína com a proximidade na proteína. De certa forma, a cistina pode sofrer uma reação de redução e gerar novamente as moléculas de cisteína (BRUICE, 2004).

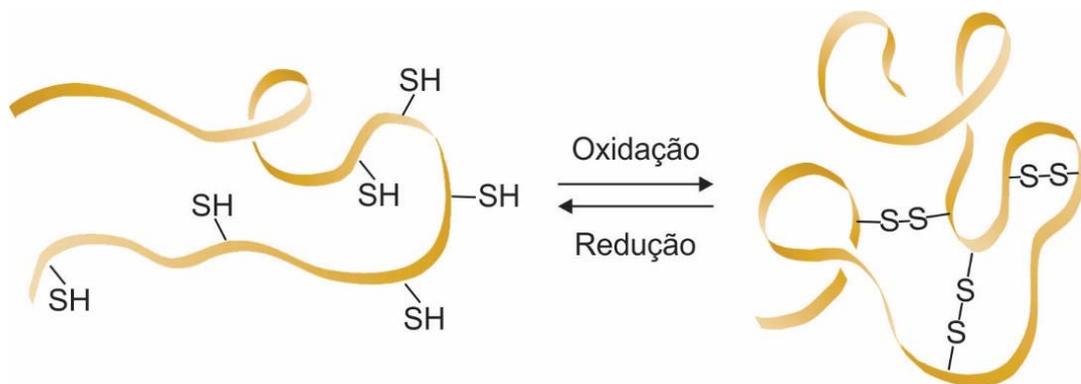


Figura 5 – Ligação de peptídeos (à esquerda) com um processo de oxirredução e a ligação de dissulfetos (à direita) (BRUICE, 2004)

³ **Zwitterion**, do alemão "zwitter" (híbrido), "sal interno" ou "íon dipolar" é um composto químico eletricamente neutro, mas que possui cargas opostas em diferentes átomos. Os aminoácidos se comportam como ácido em decorrência do grupo carboxila (-COOH) e como bases em virtude do grupo amina (NH₂).

O termo L-cisteína é constantemente usado, pois constitui a forma isomérica L que é mais ativa biologicamente. O outro isômero da cisteína é a cistina, e de outros aminoácidos, indicado pela letra D. As formas isoméricas são moléculas que possuem a mesma constituição química, porém com arranjos espaciais totalmente diferentes. Existem possibilidades de uma mudança apenas nas posições das ligações em um dos carbonos, sendo atribuído o nome de carbono assimétrico ou quiral.

As ligações de dissulfetos da cistina são imprescindíveis para definir a estrutura de diferentes proteínas, pois possui a atuação na estabilidade dessas macromoléculas que são formadas por aminoácidos mediante a forma estável dobrada da cistina. Além disso, tanto a cisteína como a cistina possuem efeito antioxidante e bioquimicamente proporciona a resistência direcionada para a proteólise⁴.

2.3 Trabalhos de modelagem computacional aplicados para as moléculas da cistina, selenocistina e teluricistina

Os cálculos *ab initio* envolvendo orbitais moleculares mostraram que a conformação de energia mínima da cistina ocorre em um ângulo no qual a sobreposição da população S - S é máxima, ou seja, estas informações sugerem que o diedro dissulfeto de uma conformação de equilíbrio é determinada por efeitos eletrônicos, enquanto a magnitude relativa das barreiras *cis* e *trans* são controladas por meio dos efeitos eletrônicos e estéricos (RUSSEL; PERKINS; RAMANI, 1982).

Em 1998, a interpretação das frequências de absorção UV e fluorescência para a cistina foram obtidas mediante um cálculo *ab initio* - Hartree-Fock por meio das funções bases 6-31G e 6-31G* - em um estado fundamental e os primeiros estados excitados, onde os resultados apresentados puderam constatar um suporte com as predições computacionais, por intermédio da absorção UV ocorrendo em 200 nm e a fluorescência máxima em 300 nm (HAMEKA, *et al.*, 1997).

Estudos experimentais e computacionais, na fase gasosa para a L-cisteína e a cistina tiveram uma concordância entre os resultados de entalpia de formação, quando foram objetos de comparação (ROUX, *et al.*, 2010). Tais cálculos teóricos determinaram algumas das possíveis conformações da molécula da cistina, onde foram localizados 14 confórmeros para a cisteína e cistina. Em decorrência da estrutura da cistina ser bastante complicada, devido ao grande número de confórmeros, ou seja, diferentes rotâmeros devem apresentar uma correlação com um mínimo local.

⁴ **Proteólise** é o processo de degradação das proteínas por enzimas, também conhecido por digestão intramolecular.

De maneira equivalente à metionina, a cistina possui na estrutura molecular o elemento enxofre que tornou-se alvo de estudos desde a década de 60. Embora o selênio e o enxofre tenham propriedades químicas diferentes (MILTON; BOCK; STADTMAN, 1991), tentativas têm sido realizadas com o intuito de substituir o enxofre em sistemas biológicos usando o selênio (PETERSON; BUTLER, 1962).

Essas substituições são possíveis em decorrência que o selênio, enxofre e também o telúrio estão localizados em um mesmo grupo VI-A da tabela periódica, sendo que nesta posição os tais calcogênios, formados por meio dos elementos Oxigênio (O), Enxofre (S), Selênio (Se), Telúrio (Te) e Polônio (Po), possuem os mesmos estados de valência e sofrem reações similares. Portanto, a presença ou a substituição do átomo de enxofre em alguns aminoácidos por elementos ativos como Se ou Te é permitida quimicamente. No caso de aminoácidos provenientes da cistina, substituindo S por intermédio do Se e Te (Figura 6a), obtém-se a Selenocistina (Figura 6b) e Telurocistina (Figura 6c).

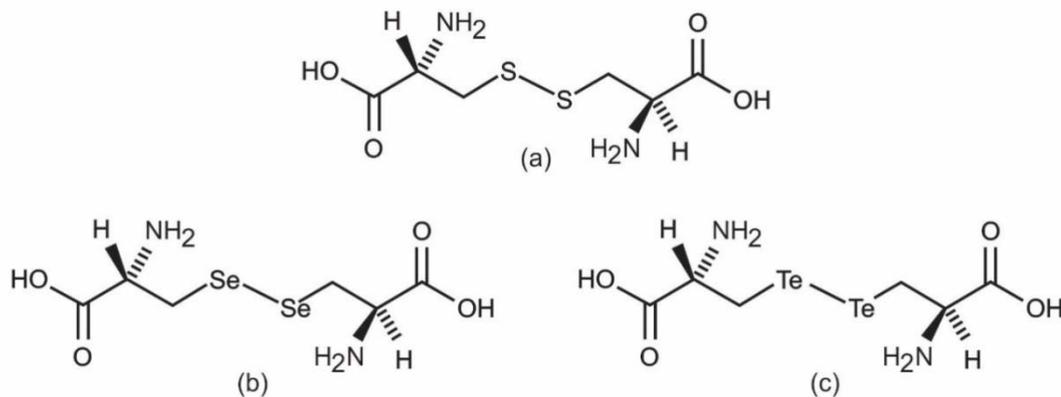


Figura 6 – Estrutura da molécula da (a) cistina não-ionizada, (b) selenocistina e da (c) telurocistina

Em contraposição à molécula da cistina, a selenocistina (abreviada como SeCys) contém o elemento traço de selênio ($C_6H_{12}N_2O_4Se_2$) que é essencial aos mamíferos. Este composto organoselênio é um seleno-aminoácido disponível de modo natural e tem solubilidade maior que a da cistina (HUBBER; CRIDDLE, 1967).

O aumento da reatividade de compostos de selênio, em comparação com os seus homólogos dependentes de enxofre, é considerado como um fator principal para o desenvolvimento de selenoproteínas (HOEFIGA *et al.*, 2010). De acordo com os resultados publicados na literatura, o selênio quando incorporado às proteínas, como no aminoácido selenocisteína, possui potencial antioxidante (KUMAR *et al.*, 2009).

Similarmente foi identificado como um novo agente anti-proliferativo contra as células cancerígenas, detectadas no ser humano, mediante a indução de apoptose com o envolvimento do *stress* oxidativo (CHEN; WONG, 2009). Assim, tem havido um interesse cada vez mais crescente na utilização dos compostos orgânicos que envolvem o selênio na terapêutica e química de medicamentos.

A estrutura cristalina da selenocistina ainda não foi determinada, não havendo até o momento resultados publicados na literatura. Do ponto de vista da caracterização, espectros de absorção de Raios-X para selenocistina, selenometionina e selenocisteína em solução, foram comparados com o espectro da cistina, mas não envolveram os estudos sobre estruturas cristalinas desses aminoácidos (PICKERING, 1999). Outrossim, poucos trabalhos dedicam-se às sínteses de aminoácidos com o selênio (ROY *et al.*, 1970), espectroscopia de ressonância magnética nuclear (SALZMANN *et al.*, 1999) e também a espectroscopia Raman (LOPES; JAO; RUDZINSKI, 1981).

Sob outra perspectiva, a telurocistina ($C_6H_{12}N_2O_4Te_2$ – abreviada como TeCys), molécula que possui o elemento telúrio, não é um elemento traço essencial para os sistemas biológicos. O telúrio raramente é encontrado na forma nativa, por exemplo, como TeO_2 (estado de oxidação +4) e TeO_3 (estado de oxidação +6). No entanto, esse elemento é frequentemente identificado como telureto de ouro⁵ ou ligado com outros tipos de metais (CUNHA; GOUVEA; JULIANO, 2009).

Nas últimas três décadas, uma variedade de ligantes do elemento telúrio tem sido estudados em decorrência de uma condição que demonstra uma atividade antioxidante extremamente significativa, quando essa atividade é comparada com seus análogos selênio e enxofre (ALBERTO; NASCIMENTO; BRAGA, 2010).

Os organotelúrios⁶ possuem a capacidade de proporcionar a redução do peroxinitrito⁷ ($ONOO^-$) (FRY *et al.*, 2005) e oferecer a proteção às proteínas como a metalotioneína contra as espécies reativas de oxigênio (JACOB *et al.*, 1999). O telúrio pode ser também incorporado na estrutura da glutatona transferase⁸ (LIU *et al.*, 2009), metionina, cisteína e cistina. Com o intuito de sintetizar aminoácidos estáveis, que contêm átomos de telúrio, os trabalhos experimentais disponíveis na literatura têm sido explorados por intermédio das pesquisas científicas.

⁵ **Telureto de ouro** (calverite) é um mineral metálico incomum em que é possível obter o ouro e o telúrio.

⁶ **Organotelúrio** é um composto químico que permite a ligação entre um átomo de carbono e o elemento telúrio.

⁷ **Peroxinitrito** é um isômero instável do nitrato (NO_3^-).

⁸ **Glutaciona transferase** é um tripeptídeo que tem papel decisivo na defesa das células contra estresse oxidativo.

Apesar do selênio e o enxofre fazerem parte de aminoácidos como a metionina, selenometionina e selenocisteína, existem limitações no estudo da selenocisteína, selenocistina e telurio-cisteína em sistemas biológicos (BA *et al.*, 2010).

Atualmente poucos trabalhos têm sido direcionados para identificar os compostos de selênio e telúrio na molécula da cistina. Assim, a substituição desses calcogênios Se e Te na estrutura molecular da cistina propicia novas informações estruturais, mecânicas e funcionais que não estão presentes na literatura.

Não sabemos se existem grandes diferenças entre as moléculas da cistina, selenocistina e telurio-cistina do ponto de vista geométrico, ou seja, pelos ângulos de ligação comuns e diedros. Em um grau menor, as distinções entre as substâncias podem ser mensuradas pelo vínculo dos comprimentos de ligação entre os calcogênios e átomos dos carbonos adjacentes. Não existem dados estruturais disponíveis para SeCys e TeCys, embora haja motivos para supor que os compostos químicos sejam isoestruturais⁹.

Diante desse contexto, os métodos *ab initio* da mecânica quântica podem obter mediante os cálculos, parâmetros geométricos e, até mesmo, as cargas atômicas para a SeCys e TeCys. A mecânica quântica possui precisão para a obtenção de resultados das propriedades químicas dos elementos, sendo comparável com as mais diferentes técnicas experimentais modernas (CRAMER, 2004).

2.4 Estudo da densidade das cargas atômicas nas moléculas da cistina, selenocistina e telurio-cistina

Outros estudos experimentais e teóricos, que merecem destaque e que foram realizados com a molécula da cistina, é a obtenção da densidade de carga eletrônica. A primeira análise da distribuição eletrônica da interação entre elementos de enxofre (S-S), foi realizada em 1970 com as análises de Raios-X e difração por nêutrons em um intervalo de temperatura entre 300 e 100 K. Nesse experimento, a deformação da densidade de carga possui uma contração e expansão a partir do núcleo (S-S = 2.05 Å). Entretanto, comparações que foram realizadas com cálculos *ab initio* para a molécula H₂S₂ (S-S = 2.055 Å) não evidenciaram qualquer variação significativa aparente na densidade de carga.

⁹ **Isoestruturais** possuem uma estrutura cristalográfica semelhante à de uma outra substância, na qual os átomos se correspondem em posição e função, embora possam não ter uma afinidade química.

Por outro lado, estudos experimentais de difração de Raios-X de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e o seu homólogo deutério $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ indicaram um máximo de deformação da densidade de carga entre a ligação S-S (2.14 Å) (KIRFEL; WILL, 1980). O mesmo ocorre para o magnésio tiosulfato hexahidratado ($\text{MgS}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), onde também foi observada uma deformação da densidade de carga entre as ligações de átomos de enxofre (S-S = 2.02 Å). Em 1985 a estrutura molecular e geométrica, utilizando cálculos de campos auto consistentes com funções STO-3G e 6-21G*, foram definidas e classificadas em termos da distribuição a partir da densidade da carga total.

Comparando com átomo isolado de enxofre, no elemento inorgânico octa-enxofre com a fórmula molecular S_8 , detectou-se uma expansão de 2.055 Å nas ligações S-S, ao comparar com o cálculo *ab initio* na molécula de dissulfeto de hidrogênio que possui a fórmula da molécula H_2S_2 (COPPENS *et al.*, 1977).

Outros estudos experimentais na literatura, direcionados para identificar a densidade de carga nas ligações S-S sobre $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ demonstraram um máximo valor de deformação na distribuição de carga de 2.14 Å (KIRFEL; WILL, 1980). Com investigação minuciosa sobre as ligações entre S-S sobre o magnésio tiosulfato hexahidratado, representado pela fórmula molecular $\text{MgS}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, observou-se experimentalmente por meio do Raio-X e Difração por Nêutron, em temperaturas entre 296 e 120 K, a distribuição de densidade de carga na ligação entre os elementos do enxofre com o resultado de 2.02 Å (ELERMAN; BATS; FUESS, 1983).

No estudo da densidade das cargas atômicas, a estrutura molecular e a geometria das moléculas foram determinadas em 1985 por intermédio de cálculos SCF utilizando as bases STO-3G e 6-21G*, sendo que as ligações químicas foram compreendidas e classificadas em termos de propriedades da distribuição total das cargas (TANG; BADER; MACDOUGALL, 1985).

Com as investigações que incidem sobre as ligações S-S em derivados da tienotiofeno¹⁰, foi feita uma constatação de um reduzido acúmulo da densidade de carga nesses ligantes de enxofre. Os cálculos basearam-se no modelo molecular orbital estendido de Huckel (EHMO) e não tiveram a capacidade de descrever de uma maneira que fosse satisfatória a distribuição da densidade de elétrons nesses sistemas (WANG; CHEN; WU, 1988).

¹⁰ Tienotiofeno é uma molécula plana com 2 heterocíclicos em anéis com 5 membros e uma ligação S-S-S linear.

Estudos *ab initio* com cálculos SCF estendidos, foram realizados nas ligações S-S com intuito de analisar as densidades de cargas eletrônicas nos sistemas H₂S₂, S₂, S₃, S₄, S₆, S₈, 2,5-difenil-6a-tienotiofeno (DMT) tetramethylthiuram dissulfeto (TMTD) e S₄N₄. Os resultados foram S-S [2.055 Å, 1.889Å, 1.930Å, 2.089Å, 2.068Å, 2.048Å, 2.351Å, 2.008Å e 2.593Å, respectivamente]. (BROW; VEDENE, 1993).

Por meio de estudos experimentais e teóricos da distribuição de densidade de carga na 3,3,6,6-tetrametil-S-tetrathiane, realizados no ano de 1996, pesquisadores realizaram uma análise topológica da densidade de carga descrevendo as ligações S-S [2.023 Å] como as interações covalentes fracas (MCCORMACK *et al.*, 1996). Entretanto, experimentalmente ou teoricamente não existem cálculos das cargas atômicas para a selenocistina e teluricistina.

2.5 Identificação dos elementos químicos de enxofre, selênio e telúrio

Popular em épocas remotas, desde que foi usado na pré-história como pigmento de pintura em cavernas e empregado como um medicamento em tônicos, o enxofre somente foi identificado como um elemento químico em 1777 por Antoine Lavoisier, químico francês considerado o pai da química moderna. Considerado um sólido amarelo pálido, inodoro, sem sabor, insolúvel em água, quebradiço e também mau condutor de eletricidade, o enxofre pode ser encontrado em meteoritos, na forma nativa em vulcões e fontes de águas quentes, além de ser visto bem como em alguns minerais como a pirita, galena, cinábrio, gipsita e celestina (PEIXOTO, 2002).

Descoberto no ano de 1817 pelo professor de Química em Estocolmo, Jacob Berzelius, o selênio foi observado primeiramente a partir de uma visita à fábrica de produção de ácido sulfúrico em câmaras de chumbo, onde Berzelius e J. G. Gahn notaram a existência de resíduos. O elemento era líquido pardo na cor vermelha que, ao ser aquecido por um maçarico, libertava um odor acentuado. Apesar de possuir as propriedades semelhantes ao telúrio, que tinha sido descoberto anos antes, técnicas de análise permitiram observar a presença do elemento químico, também presente em outros minerais e que foi intitulado pelos descobridores por selênio, termo derivado do grego *selene* que tem o significado de “Lua” e que, foi sugerido a partir da analogia da denominação grega *tellus*, que possui o entendimento da “Terra” (GLOVER, 1983).

O telúrio foi desvendado em 1782 por Franz Muller Von Reichenstein, a partir do minério de ouro que é conhecido com Aurum Album. Foi isolado usando o tratamento com água régia, com a precipitação à solução com KOH em excesso, o farmacêutico alemão Martin Heinrich Klaproth fez a filtragem e, na solução resultante, adicionou HCL. O precipitado, que foi obtido por Klaproth, foi misturado com óleo e aquecido para redução, resultando na obtenção do elemento telúrio. Atualmente, o elemento químico telúrio é recuperado a partir da lama anódica oriunda do refino do cobre. O telúrio é um semimetal na cor prata, que pode ser reduzido com facilidade à pó e queima ao ar proporcionando a formação do TeO_2 na cor branca. O elemento também é visto na forma de pó amorfo com a cor cinza escuro (TAYLOR, 1996).

2.6 Aplicações e vias de exposição do enxofre, selênio e telúrio

A vulcanização da borracha sintética ou natural, descoberta pelo inventor Charles Goodyear, em 1839, melhorou de maneira drástica a qualidade das borrachas. Isso foi possível em decorrência do uso do enxofre, elemento químico imprescindível para a indústria em geral, especialmente na automobilística, com relação à resistência dos pneus. Como dióxido ou sob a forma de sulfitos, o enxofre tem a aplicação na preservação de certos sucos de frutas e em vinhos. Na indústria farmacêutica, os compostos de enxofre têm mérito como em bactericidas e antibióticos. (MEYER, 1977). Inclusive o Viagra, produto que é recente no uso para o tratamento de disfunção erétil, é um composto de enxofre. Na agroindústria, o enxofre é importante na fabricação de adubos e defensivos agrícolas. Como via de exposição, o enxofre livre na natureza ocorre principalmente em depósitos vulcânicos e sedimentares. Curiosamente, quando o enxofre fundido é resfriado bruscamente (despejando-o em água fria), o elemento se transforma em uma forma mole, grudenta, elástica, não-cristalina, chamada de enxofre amorfo ou plástico (RYAN, 1986).

Raramente encontrado nativamente, o selênio é obtido primordialmente a partir do refino do cobre, posto que surge nos resíduos de eletrólise juntamente com o telúrio na proporção de 5-25% para o elemento químico Se e 2-10% para o elemento Te. Considerado um elemento importante na eletrônica e elétrica, o selênio é aplicado em células fotoelétricas e semicondutores (BARCELOUX, 1999). Da mesma forma que

o enxofre, o selênio é utilizado para aumentar a resistência da borracha vulcanizada, reduzindo o desgaste dos pneus. E, por meio do selenito de amônio, o elemento químico tem a sua aplicação ao fabricar o vidro e esmaltes vermelhos. Por meio do selenato de sódio, o selênio é usado como inseticida e no dióxido de selênio como catalisador na oxidação, oxigenação e também na desidrogenação de compostos orgânicos. Como vias de exposição, o selênio pode ser encontrado nos alimentos por meio da carne, peixe, aves domésticas e nos cereais. A partir da água, em menor extensão, com o selenato. No ar, na combustão do carvão de combustíveis fósseis, o selênio não resultou em envenenamento por nenhuma das três vias de exposição. No caso ocupacional, é importante ter cuidados com a exploração de minérios e produção de compostos que possuem o selênio (SPALLHOLZ, 1997).

Com a utilização na metalurgia para melhorar as propriedades mecânicas dos aços e outras ligas ferrosas, o telúrio é um elemento químico que também pode ser aplicado para formar ligas com o cobre e chumbo, sendo utilizadas em trabalhos de soldagem e equipamentos químicos. Na indústria da borracha, utiliza-se telúrio para melhorar as suas propriedades e a resistência contra o envelhecimento e ao calor. Com a possibilidade de ser utilizado como um catalisador, o telureto de bismuto proporciona a fabricação de dispositivos termoelétricos para a produção de eletricidade e refrigeração. As aplicações do telúrio estão baseadas no efeito de Seebeck, para a produção de corrente ao aquecer uma junção de dois metais distintos e no efeito de Peltier que consiste em uma transferência de calor mediante a passagem de uma corrente por intermédio de uma junção metálica. O telúrio coloidal possui ação fungicida, além de ser aplicado como inseticida e germicida. O elemento químico telúrio pode ser utilizado também nas espoletas de explosivos e em painéis solares como o telureto de cádmio. Comercialmente o telúrio é o principal derivado na obtenção do refino eletrolítico do cobre. Há interesse no uso radioativo visando o tratamento de câncer na tireoide e com agentes antitumorais em desenvolvimento (TAYLOR, 1996).

2.7 Hidroxiureia e ácido fólico

A hidroxiureia é um derivado hidroxilado da ureia, possui fórmula molecular $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$. Embora sintetizada em 1869, somente a partir da década de 1960 é que foram descobertos seus efeitos mielossupressores (GOODMAN & GILMAN, 2005). Trata-se de um inibidor do ribonucleótido redutase que contém ferro e possui eficiência no tratamento da anemia falciforme (CHARACHE, *et al.*, 1996).

O ácido fólico (“fólico” deriva do latim folium, que significa folha) foi descoberto na década de 1930, na Índia, por uma hematologista britânica chamada Lucy Wills. Em seus relatos destacou um “novo fator hematopoiético” em levedura, que possuía a capacidade de curar a anemia microcítica tropical (presença de eritrócitos menores que o normal) prevalente nas mulheres da Índia. Posteriormente, chamado de “fator de Wills”, foi encontrado no extrato de fígado, o qual curava a anemia nociva. O termo ácido fólico foi proposto por Herschel K. Mitchell em 1941, em estudos sobre os fatores de crescimento de bactérias *Lactobacillus Casei* e *Streptococcus Lactis*. Em 1943 foi isolado por E. L. Robert Stokstad e, em 1945 a estrutura química foi determinada (HOFFRAND, WEIR, 2011).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Fazer a modelagem computacional para obter as cargas atômicas e as propriedades geométricas da cistina, selenocistina, teluricistina e aplicar à hidroxureia e ácido fólico.

3.2 Específicos

- a) Selecionar o software mais adequado para verificar a sua aplicabilidade na modelagem computacional, a partir das moléculas de cistina, selenocistina, teluricistina, hidroxureia e ácido fólico;
- b) Escolher e adotar o método computacional mais adequado para obter os conformeros, energias, parâmetros geométricos e eletrônicos para a cistina, selenocistina, teluricistina, hidroxureia e ácido fólico;
- c) Obter os valores das cargas atômicas para a cistina, selenocistina, teluricistina, hidroxureia e ácido fólico, a partir do método computacional Hartree-Fock (HF) com as diferentes funções base;
- d) Comparar os resultados obtidos a partir da modelagem molecular por meio da simulação computacional com os dados experimentais existentes na literatura;
- e) Analisar os conformeros das moléculas da cistina, selenocistina e teluricistina, com intuito de identificar as proximidades nos resultados a partir das 10 (dez) conformações que foram obtidas mediante simulação computacional.

4 MATERIAL E MÉTODO

As propriedades moleculares podem ser estudadas, mediante as técnicas teórico-experimentais e, com a modelagem computacional que usa dois métodos: o primeiro que consiste na modelagem molecular clássica, no qual os átomos são considerados ligados e representados como osciladores, e alguns parâmetros como os ângulos e as distâncias entre átomos são provenientes dos resultados experimentais obtidos pela difração de Raios-X, ressonância magnética ou a espectroscopia no infravermelho. E, o segundo, é a modelagem computacional quântica, ou seja, usa os princípios da mecânica quântica que, por sua vez, engloba os métodos teóricos como *ab initio*, semi-empírico e teoria funcional de densidade. Dependendo dos parâmetros experimentais a serem estudados, pode-se escolher um método de simulação computacional adequado e que melhor se aproxime dos resultados experimentais. Desta maneira, a escolha conveniente do método a ser usado na modelagem computacional depende das propriedades que se deseja avaliar das moléculas.

Quando são realizados os cálculos em uma molécula, a modelagem molecular, pelo método clássico ou quântico, busca uma conformação otimizada, ou seja, o estado em que os átomos se encontram em posições mais estáveis energeticamente. Isso ocorre em decorrência que as distâncias interatômicas, entre alguns dos átomos, ângulos de ligações simples e diedros, estão contidos em um BD do software.

Com o grande avanço de recursos computacionais há um reflexo voltado ao desenvolvimento da modelagem molecular, que está atribuído em partes aos avanços de novos *hardwares* (velocidade de cálculos) e *softwares* (softwares que possuem resultados provenientes de resultados experimentais e bancos de dados cristalográficos). Tais softwares de modelagem molecular permitem uma visualização em 3D, como também uma manipulação e a determinação dos parâmetros geométricos (comprimentos e ângulos de ligação) e eletrônicos (a energia dos orbitais de fronteira, momento de dipolo e potencial de ionização) de uma molécula isolada ou em meio líquido com temperatura controlada, além de realizar os estudos em macromoléculas (proteínas) e complexos droga–receptor.

Os softwares de modelagem molecular possuem a capacidade de mensurar as estruturas químicas, proporcionando alto grau de precisão. Esta afirmação é oriunda dos diferentes estudos comparativos com parâmetros eletrônicos e geométricos obtidos experimentalmente como, por exemplo, as bases de dados FindIt, ICDD ou os demais bancos de dados que estão disponíveis para a comparação obtidos a partir de espectroscopia de Raios-X ou Raman (SZABO, OSTLUND, 1996).

Nesta dissertação de mestrado, para obter os parâmetros geométricos da cistina, como possíveis substituições na estrutura da molécula e adquirir os parâmetros da hidroxureia e ácido fólico, foi utilizado o software Spartan'14, bancos de dados e outros recursos para averiguar a precisão dos cálculos. Foi desenvolvido um estudo com o uso da modelagem molecular, sendo utilizado o método ab initio Hartree-Fock e as funções base STO-32G e 3-21G para a cistina, selenocistina e a teluricistina, e a função base 6-31G** para a hidroxureia e ácido fólico.

Na metodologia foi adotado um protocolo de estudo, ou seja, desenhamos um modelo estrutural em três dimensões da cistina, selenocistina, teluricistina e hidroxureia com os recursos do software. A simulação computacional é aplicada ao ácido fólico com a obtenção dos valores das cargas atômicas. Depois de fazermos o desenho da estrutura, escolhemos o método utilizado (método clássico ou quântico), selecionando o campo de força empírico (clássico) ou semi-empírico para proporcionarmos a otimização molecular. Posteriormente, foram coletados os dados e realizada a comparação entre os resultados experimentais e teóricos que estão disponíveis na literatura ou no banco de dados. Para finalizar, foram realizadas as comparações entre os métodos utilizados e os resultados experimentais disponíveis.

4.1 Métodos de modelagem computacional: primeira fase

Foi usado na primeira etapa a modelagem molecular clássica para desenhar (construir) a estrutura da cistina e os substituintes (Se e Te), além da hidroxureia. A obtenção do desenho em 3D, ou seja, construção da molécula pode ser feita pela interface gráfica. A partir do desenho (construção) de uma molécula, são feitos os cálculos afim de obtermos informações dos parâmetros físicos e químicos da molécula. Para realizar os cálculos, é preciso escolher as funções base que sejam adequadas e que possuem os parâmetros para o átomo selecionado. Ao selecionarmos as funções base e o método, foi iniciada a otimização da molécula.

Durante a otimização, a partir da escolha do método Hartree-Fock com a função base específica, ou campo de força clássico, ocorrem os cálculos realizados por um algoritmo, o qual averigua em seu BD se há uma parte da estrutura ou qualquer informação relacionada com a molécula. Caso não haja, é proposta outra conformação para a nova molécula a partir de uma estrutura conhecida no seu banco de dados, fornecendo assim novos parâmetros para uma estrutura não conhecida. As Figuras 7, 8 e 9 ilustram os três passos que devem ser realizados para otimizar a molécula por intermédio da simulação computacional no software Spartan'14.

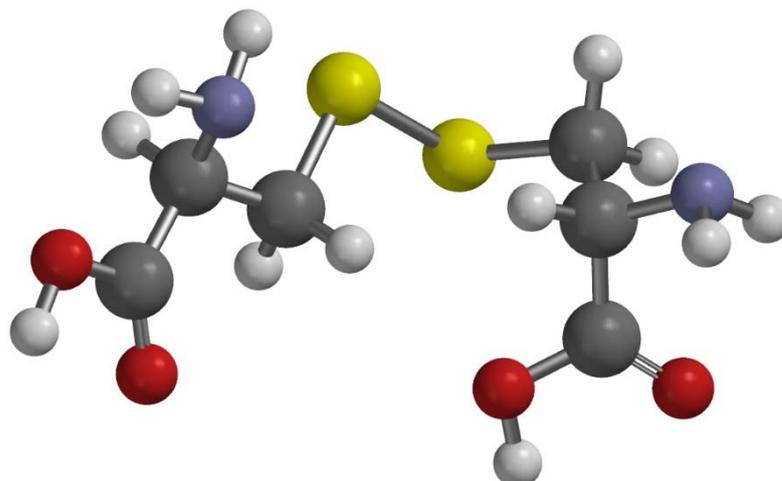


Figura 7 – 1º Passo: Desenhar a molécula

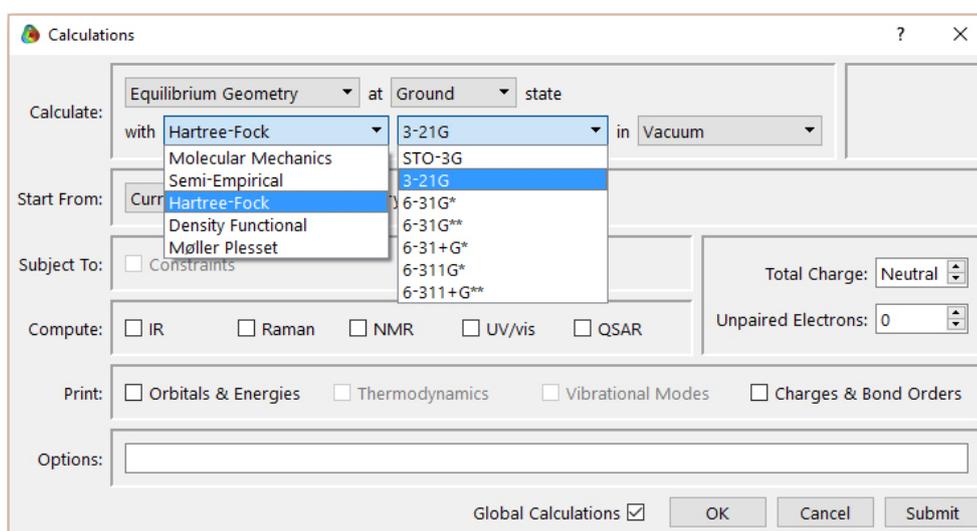


Figura 8 – 2º Passo: Escolher o método e a função base

Atom	Electrostatic	Mulliken	Natural
1 H1	-0.133	+0.042	+0.076
2 S2	-0.124	+0.078	+0.122
3 C1	-0.198	-0.555	-0.625
4 C2	+0.247	+0.230	-0.175
5 C3	-0.091	-0.599	-0.630
6 O4	+0.125	-0.194	-0.159
7 N1	-0.339	-0.787	-0.930
8 N2	-1.135	-0.764	-0.907
9 O5	+0.908	+0.928	+0.920
10 O1	-0.630	-0.596	-0.619
11 O2	-0.795	-0.725	-0.763
12 O6	+0.916	+0.891	+0.902
13 O3	-0.646	-0.616	-0.639
14 O4	-0.853	-0.708	-0.756
15 H11	+0.144	+0.254	+0.261
16 H2	+0.128	+0.280	+0.274
17 H3	+0.047	+0.326	+0.294
18 H4	+0.145	+0.327	+0.295
19 H5	+0.072	+0.261	+0.263
20 H6	+0.077	+0.251	+0.245
21 H7	+0.396	+0.397	+0.401
22 H8	+0.373	+0.332	+0.393
23 H9	+0.411	+0.319	+0.385
24 H10	+0.416	+0.310	+0.381
25 H11	+0.516	+0.420	+0.496
26 H12	+0.525	+0.418	+0.495

Figura 9 – 3º Passo: Analisar os parâmetros geométricos (distâncias, ângulos e as cargas atômicas)

A otimização geométrica é uma técnica que visa obter a energia potencial mínima. O procedimento consiste em encontrar, sob a superfície de potencial, a energia mínima local. A configuração final da molécula, após a otimização, difere da inicial. A minimização da energia faz uso somente de uma pequena parte do espaço das configurações. Porém, pelos ajustes nas posições atômicas, ela relaxa as distorções nas ligações químicas, nos ângulos entre as ligações e interações de Van der Waals. Vale ressaltar que os cálculos da energia de um suposto sistema molecular dependem do método e das funções base para a otimização.

Quando o número de átomos que compõem uma molécula for grande, a superfície apresentará um grande número de mínimos locais de energia, que correspondem a pontos no espaço de configuração, onde as forças de interações sobre os átomos são balanceadas. Devido a um elevado número de graus de liberdade de moléculas inorgânicas, orgânicas ou biológicas, a exploração de maneira completa da superfície multidimensional de energia é praticamente impossível.

De certa forma, após a simulação, várias propriedades de uma molécula podem ser analisadas como um conjunto de propriedades moleculares, por exemplo, as estruturas geométricas, cargas atômicas, barreiras de rotação interna, momentos dipolares, número de ondas vibracionais, amplitudes médias de vibrações, funções termodinâmicas e as entalpias de formação, podem ser calculados por intermédio da otimização da molécula estudada (FRISCH, *et al.*, 2004).

Vários softwares possuem métodos que realizam cálculos de otimização das moléculas, os resultados podem não ser iguais em alguns casos em decorrência de que cada um contém um funcional ou um método específico que é responsável pela otimização. Isso influencia diretamente nos valores geométricos de uma molécula otimizada. Devido a tal complexidade, deve-se pesquisar com atenção qual o software possui os melhores métodos para representar as estruturas das moléculas na simulação computacional.

Neste presente trabalho, foram testados alguns dos softwares de simulação computacional que possuem referências em pesquisas científicas e são usados para os cálculos de otimização molecular. Os resultados obtidos coincidem em valores em cada um dos softwares, porém foi escolhido o Spartan'14 pela interface amigável, disponibilidade de recursos computacionais e por ter menos referências em relação aos outros softwares na literatura. Dentre os programas, destacam-se:

Gaussian 09W: Trata-se de um software que contém cálculos clássicos e quânticos, sendo um dos mais eficazes e aceitos atualmente na área da química computacional e física. O grupo de Biomateriais e de metabolismo Mineral possui uma versão original disponível para o sistema operacional Windows e que foi cedida pelo departamento de química da UFMS.

Gauss View 5.0.8W: este software é um visualizador utilizado para entrada e saída de dados do Gaussian 09W, sendo considerado a interface gráfica que facilita a construção da geometria das moléculas e propicia um modo mais simples para a determinação dos cálculos para a otimização molecular. O Gaussian View 5.0.8W não é um software gratuito, sendo cedido pelo departamento de Química da UFMS.

HyperChem 7.5 Professional: é um ambiente de modelagem molecular sofisticado que é conhecido pela sua flexibilidade e a facilidade de uso. Suas características são de possuir visualização tridimensional e de animação, permitindo fazer cálculos químicos, mecânicos moleculares e da dinâmica molecular. Métodos computacionais disponíveis com HyperChem incluem os cálculos semi-empíricos e clássicos. Este é um software direcionado para o uso acadêmico e que foi adquirido pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Biomateriais e Metabolismo Mineral.

Spartan'14: Disponível para os sistemas operacionais Windows ou Linux. Trata-se de um software adquirido com recursos próprios. O mesmo apresenta uma interface gráfica fácil de utilizar e composta por módulos de acesso. A ferramenta faz uso da teoria do orbital molecular e apresenta outros métodos como a teoria funcional densidade (DFT), métodos *ab initio* (Hartree-Fock), semi-empíricos e o da mecânica molecular, que também é conhecida como um método de campos de força. Essa ferramenta computacional permite modelar as moléculas orgânicas e inorgânicas, organometálicas e os polipeptídios.

4.2 Análise comparativa dos conjuntos de softwares utilizados para a modelagem computacional: segunda fase

Mediante os métodos de modelagem computacional, baseados na avaliação de energias e suas respectivas estruturas obtidas a partir de cada método, pode-se obter a melhor estrutura tridimensional que tenha os parâmetros próximos aos resultados experimentais. As técnicas da química e física computacional definem que o sistema com a energia mais baixa é o mais estável. Então, encontrar a melhor conformação para uma molécula, corresponde identificar uma forma (estado) que possua em grau superior a mais baixa energia (ATKINS; FRIEDMAN, 2005).

Métodos de modelagem computacional possuem um algoritmo de reconhecimento, nos moldes adequados em um banco de dados de estruturas tridimensionais de moléculas, que depende do reconhecimento da similaridade entre as estruturas. Assim, a partir de um ou mais moldes, as estruturas em estudo são montadas para se criar um modelo primário da estrutura, que é posteriormente otimizado por intermédio de um método da mecânica molecular clássica ou quântico. Naturalmente, quanto maior for o número de informações a respeito das estruturas moleculares, melhor será a qualidade do modelo das moléculas.

A escolha de um método ou de outro, depende da consideração de três fatores principais: as quantidades que se deseja determinar, a precisão desejada (necessária) e a capacidade de cálculo. Essa escolha pode ser de certa forma auxiliada, ao estarem disponíveis os dados experimentais dos sistemas similares com os quais se deseja estudar. A comparação dos resultados obtidos computacionalmente com os dados provenientes de diferentes métodos serve para mostrar o quão adequado é cada método. O maior desafio em um estudo de modelagem molecular aplicado para o planejamento de compostos moleculares não é o uso dos seus métodos variados, mas sim criar e/ou desenvolver uma forma de trabalho simples, cujo objetivo é obter resultados com maior rapidez e precisão.

4.3 Comparações usando a modelagem computacional e os resultados experimentais: terceira fase

Na terceira fase (3ª fase), o comprimento da ligação e ângulos entre os átomos serão comparados com resultados experimentais disponíveis na literatura. Ou seja, será feita a comparação dos resultados obtidos por meio da modelagem molecular com os resultados da difratometria de Raios-X, cargas atômicas obtidas por difração de Raios-X e estudos teóricos, espectroscopia de energia dispersiva de Raios-X (EDX) e base de dados FindIt ou outros bancos de dados que estejam disponíveis e atualizados. De uma certa maneira, a abordagem completa, de forma significativa, permite a integração dos conhecimentos teórico-práticos direcionados ao estudo da relação estrutura-atividade dos biomateriais ou moléculas especiais.

4.4 Metodologia Computacional no Spartan'14

Como citado anteriormente existem vários softwares disponíveis, entretanto na pesquisa foi utilizado o software Spartan'14, disponível nas plataformas Windows e Linux. O software possui uma interface gráfica, composta por módulos de acesso. Faz uso da teoria do orbital molecular e apresenta outros métodos como a teoria funcional densidade (DFT), os métodos *ab initio* (Hartree-Fock), semi-empírico, mecânica molecular, que também é conhecida como método de campos de força. O Spartan'14 possui diversos módulos independentes, ou seja, possibilita otimizar uma molécula e obtermos seus valores geométricos como as distâncias, ângulos e cargas atômicas. Entretanto, devemos seguir uma sequência de execução como descrevemos anteriormente, ou seja:

- (1ª fase) desenhar a molécula em um módulo e;
- (2ª fase) passar para o módulo da realização dos cálculos. Nesta etapa, temos que escolher qual o método que será utilizado para a realização dos cálculos (DFT, Semi-empírico e Hartree Fock);
- (3ª fase) coletar os parâmetros geométricos e eletrônicos da molécula. Após isso, será feita a comparação com resultados experimentais da literatura.

O software Spartan'14 contém os métodos *ab initio* Hartree-Fock, possuindo as funções base como a 3-21G, 6-31+G*, 6-31G* e STO-3G. Didaticamente, vamos representar tais funções bases como X-YZ+G*, onde o primeiro será representado por X que indica o número de gaussianas primitivas compreendendo cada função de base do núcleo, o segundo e terceiro termo Y e Z determinam os orbitais de valência e o último termo G refere-se a base composta (Gaussian-type Orbital), as adições de funções difusas que são representadas pela adição do sinal de + e/ou ++ (GTO, Gaussian-type Orbital). (LEE; YANG; PARR, 1988). O asterisco (*) tem o significado relacionado com a adição da função de polarização nos átomos. (SANT'ANNA, 2009).

De acordo com o levantamento bibliográfico, cálculos de orbitais de moléculas, com a função base STO-3G, mostraram-se eficaz ao prever as distâncias e ângulos para a cistina, em concordância com os resultados experimentais (RUSSEL; PERKINS; RAMANI, 1982), demonstrando que existe um mínimo de conformação de energia. A estrutura molecular e geométrica da molécula da cistina foi determinada por intermédio de cálculos com campos auto consistentes, com bases STO-3G e 6-21G* (TANG; BADER; MACDOUGALL, 1985). Uma vez que tais funções bases são mais eficazes para o estudo da cistina, foi utilizado para estudo os possíveis substituintes em sua estrutura molecular, ou seja, ao trocarmos o enxofre (S) por selênio (Se) para a formação da selenocistina e o telúrio (Te) com intuito de obter a teluricocistina. Entretanto, utilizaremos o método de Hartree-Fock com as funções base STO-3G e 3-21G. Os mesmos métodos foram usados também para a hidroxireia.

A base STO-3G possui um mínimo de funções, bases mínimas necessárias para cada átomo. STO-3G utiliza três gaussianas primitivas por funções base ("3G"). "STO" refere-se "Slater Type Orbitals", que são os orbitais do tipo Slater, e esse conjunto base STO-3G aproxima os orbitais Slater com funções gaussianas.

O STO possui a forma, onde Y refere-se aos harmônicos esféricos.

$$Nr^{n-1}e^{-r}Y_l^m(\theta, \phi)$$

Uma maneira de aumentarmos o tamanho das funções base é considerar mais funções por átomos, como as bases 3-21G ou 6-31G, que possuem duas ou mais funções para cada orbital de valência. A Tabela 1 destaca a quantidade do número de átomos e, ao mesmo tempo, o número de funções base que estão envolvidas em cada orbital. A descrição dos métodos STO-3G e 3-21G, desde as suas características e aplicação, estão explícitas na Tabela 2.

Tabela 1 – Quantidade do número de átomos e das funções base que estão envolvidas em cada orbital

Número atômico	1-2		3-10	
	Funções base	Composta de:	Funções base	Composta de:
	1s	2 gaussianas	1s	3 gaussianas
	1s'	1 gaussiana	2s, 2p _x , 2p _y , 2p _z	2 gaussianas
			2s', 2p _x ', 2p _y ', 2p _z '	1 gaussiana
Número total	2	3	9	15

Tabela 2 – Descrição das características das funções base STO-3G e 3-21G

Conjunto de Bases	Descrição	Funções para número atômico de 3-10	Funções para número atômico de 1-2
STO-3G [H-Xe]	Conjunto de bases mínimas: utilizadas para resultados qualitativos de grandes sistemas (onde não se pode utilizar 3-21G)	5	1
3-21G [H-Xe]	Divisão de valence: dois conjuntos de funções na região de valência melhoram a acurácia de representação dos orbitais, esta base é utilizada para grandes moléculas quando 6-31G(d) se torna custoso temporalmente.	9	2

4.4.1 Modelagem molecular - Análise populacional

Nesta subseção vamos descrever as previsões relativas aos fenômenos de funções de onda e a distribuição de cargas. Do ponto de vista da mecânica quântica, uma função de onda não tem interpretação física, trata-se de uma entidade que representa o estado de um sistema como partículas, ou seja, no espaço e tempo. Observe uma ilustração comportamental da função de onda em função das coordenadas, onde quanto maior a distância do elétron ao núcleo, menor é o valor da probabilidade para encontrá-lo. Fisicamente, o que possui significado direto não são as funções de onda, mas sim o módulo ao quadrado da função de onda que corresponde a densidade da probabilidade que é representada pela fórmula a seguir:

$$\rho(\vec{r}) = 2 \sum_{i=1}^{N/2} |\Psi_i(\vec{r})|^2 = 2 \sum_{i=1}^{N/2} \Psi_i^*(\vec{r}) \Psi_i(\vec{r}) \quad (1)$$

De acordo com a teoria dos orbitais moleculares (MO), $\rho(\vec{r})$ corresponde a densidade de carga ou distribuição de densidade eletrônica numa molécula, e o Ψ_i constitui o i -ésimo orbital molecular duplamente ocupado em um sistema contendo N elétrons. Observa-se na Equação 1 que a densidade eletrônica é proporcional ao quadrado da função de onda, e fornece dados sobre a distribuição probabilística eletrônica. Por meio de técnicas como a difração de Raios-X, aplicada em sistemas cristalinos, pode-se medir a densidade eletrônica. Por outro lado, segundo a DFT (Teoria da Densidade Funcional), a densidade eletrônica é a variável fundamental a qual determina a função de onda e, portanto, configura-se nas propriedades eletrônicas do estado fundamental de um sistema molecular ou eletrônico (YOUNG, 2001).

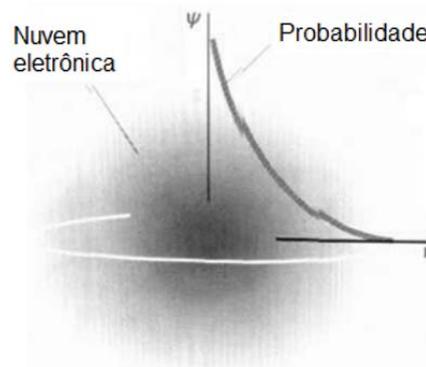


Figura 10 – Representação da função de onda Ψ x r para o orbital 1s em função da distância

A representação da função de onda Ψ x r para o orbital 1s em função da distância é um dos fatores mais importantes que influenciam nas propriedades físicas e químicas de moléculas, como as interações intermoleculares, similaridade molecular e a reatividade química. Uma representação simples da densidade eletrônica são as cargas atômicas que, por sua vez, não pode ser calculada teoricamente de uma única maneira, pois não são valores esperados das funções de onda, isto é, não podem ser observáveis. Isso implica que ao usarmos vários métodos para obtermos os cálculos das cargas atômicas, os resultados são arbitrários, isto é, irão fornecer valores diferentes (YOUNG, 2001). O conceito de cargas atômicas é aplicado e auxilia na interpretação de diferentes fenômenos químicos, como a possibilidade de ocorrer uma

ligação química, quer dizer, interações eletrostáticas no qual envolve a racionalização da reatividade química, a diferença de eletronegatividade existente entre os átomos e o seu papel na conformação molecular, reações quantitativas entre estrutura química e a atividade biológica e análise conformacional.

Para contornar o problema de que alguns métodos que fornecem valores diferentes de cargas, de acordo com (YOUNG, 2001) existem alguns critérios para que a carga atômica calculada teoricamente deve satisfazer. Um deles é que a carga total da molécula deve ser a soma das cargas dos átomos que compõem a molécula e as cargas devem refletir a simetria da molécula e serem invariantes com respeito à translação e rotação. Além disso, devem ser consistentes com a eletronegatividade atômica e as cargas não devem apresentar uma dependência elevada do conjunto base e devem ter a tendência a um limite definido quando um conjunto base possui a inclinação a ser completo. A carga atômica, calculada teoricamente, deve reproduzir satisfatoriamente o momento dipolar e o potencial eletrostático molecular, sendo que essas cargas devem reproduzir, aproximadamente, o mapa de potencial eletrostático molecular pela superfície de Van der Waals da molécula e serem passíveis de cálculos a partir de funções de onda Hartree-Fock e aquelas correlacionadas.

Diante do exposto, qualquer método utilizado deve estar dentro dos critérios destacados por (YOUNG, 2001). Existem casos onde cada método possui maior eficácia, entretanto na literatura não são detectadas evidências ou indicações de qual método é o preferencial para as moléculas orgânicas ou inorgânicas, visando a obtenção de resultados que sejam mais consistentes.

Existem diferentes sugestões disponíveis na literatura (JENSEN, 2007) em relação a métodos de obtenção de cargas atômicas, no caso da mecânica molecular, recomenda-se utilizar os campos de forças parametrizados, ou cargas eletrostáticas (ALBRIGHT, 1998). Para analisar as interações entre moléculas, as cargas eletrostáticas são mais eficazes. Uma outra sugestão é que para uma melhor compreensão detalhada das interações de orbitais, é necessário usar o método de Mülliken com uma base mínima. Para um grande conjunto de bases, é sugerido utilizar AIM, NBO ou cargas eletrostáticas. E, a análise de Mülliken, é a mais frequentemente usada com as funções de onda semi-empíricas (YOUNG, 2001).

Várias propriedades moleculares podem estar relacionadas com a função de onda direta ou total da densidade de elétrons. Alguns exemplos são os momentos de dipolo, polarizabilidade, potencial eletrostático e cargas atômicas. Nas próximas subseções serão apresentados os métodos que serão utilizadas neste trabalho para a análise de população, estes por sua vez, estão disponíveis no software Spartan'14.

4.4.1.1 Análise Populacional Mülliken

Trata-se de um dos métodos mais utilizados para analisar as populações, distribuindo os elétrons em átomos com a finalidade de gerar as cargas atômicas parciais. A consideração fundamental utilizada pelo esquema de Mülliken consiste na separação da função de onda e orbitais. Neste método, os orbitais moleculares Ψ_i são expandidos em um conjunto de funções de base $(\chi)_i$ conhecidas que permitem o cálculo de coeficientes por intermédio das equações de Hartree-Fock. Dessa maneira, temos a expressão de orbital expandido em um conjunto de funções de base χ_i , normalmente do tipo Gaussiana, interpretada por meio da fórmula descrita a seguir:

$$\Psi_i = \sum_{j=1}^k C_{ji} \chi_j \quad (2)$$

C_{ji} são coeficientes determinados por intermédio do método de Hartree-Fock. A equação descrita acima, quando inserida na equação (1), fornece a equação:

$$\rho(\vec{r}) = 2 \sum_{i=1}^{N/2} |\Psi_i(\vec{r})|^2 = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^k \left(2 \sum_{k=1}^{N/2} C_{ji} C_{jk} \right) \chi_i \chi_j = C_{1j}^2 \chi_1^2 + C_{2j} \chi_1 \chi_2 + \dots + 2C_{1j} 2C_{2j} \chi_1 \chi_2 \quad (3)$$

O termo em parênteses corresponde a matriz densidade. Aqui os coeficientes são considerados números reais (YOUNG, 2001). Para determinarmos o número de elétrons (N), associados com um átomo em uma molécula, ou seja, em um sistema de camada fechada, é necessário proceder da seguinte maneira:

$$\rho(\vec{r}) = 2 \int dr \sum_{i=1}^{N/2} |\Psi_i(\vec{r})|^2 = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^k \left(2 \sum_k^{\frac{N}{2\chi}} C_{ik} C_{jk} \right) \chi_i \chi_j = N$$

(4)

A equação está associada aos pares de elétrons que ocupam cada orbital molecular. A soma das populações de todos os orbitais (χ_i) atômicos de uma molécula é igual ao número de elétrons da molécula, onde $\sum_i^k N_i = N$. A população total para o átomo A com carga nuclear Z_A de uma molécula (N_A) e a sua carga líquida (q_A) podem ser calculadas considerando (YOUNG, 2001):

$$N_A = \sum_{i \in A} N_i$$

(5)

O índice do somatório indica que devemos assumir apenas a soma sobre todas as funções de bases centradas em A. Assim, a carga líquida é dada como:

$$q_A = Z_A - N_A$$

(6)

A análise populacional de Mülliken depende do conjunto de bases empregado, entretanto, embora seja arbitrária, a comparação de análises populacionais para uma série de moléculas tem utilidade para uma descrição quantitativa das interações intramoleculares, de reatividade química e regularidades estruturais. Existem algumas ambiguidades sobre a análise da população de Mülliken na literatura, em decorrência de pacotes de softwares que têm distintas análises e fornecem valores diferentes.

Uma das vantagens deste método é que ele está disponível na maioria dos softwares de modelagem molecular. Para os conjuntos mínimos e as pequenas bases de divisão de valência, esse método fornece de maneira rápida um sinal de carga quimicamente intuitiva sobre os átomos e as magnitudes de carga geralmente razoáveis. Outra utilidade é que funciona para comparar duas geometrias diferentes, quando é utilizado o mesmo tamanho do conjunto de base (YOUNG, 2001).

4.4.1.2 Análise Populacional Natural

Trata-se de um método alternativo de cálculo direcionado às cargas atômicas, tendo como base a construção de orbitais intrínsecos a função de onda e relacionados com o conceito de spin-órbita.

A análise de ligação natural classifica e localiza orbitais em três distintos grupos: orbitais atômicos naturais não ligados (NAOS), orbitais envolvidos nas ligações, antiligantes e orbitais de Rydberg¹¹. Os orbitais Rydberg são provenientes de um conjunto de base de um único átomo e NBOs são combinações de conjuntos de bases de dois átomos. Baseado nesse modelo da partição dos elétrons, a análise populacional natural trata o NAOS e o método de Mülliken como métodos de orbitais. De certa forma, os orbitais atômicos corrigem muitas das diferenças estabelecidas na análise populacional de Mülliken. (YOUNG, 2001). Com esse método teremos que a população natural q_i^A de um orbital ψ_i^A , no átomo A, pode ser simplesmente o elemento diagonal da matriz densidade na base dos orbitais atômicos naturais, ou seja:

$$q_i^A = \langle \psi_i^A | \Gamma | \psi_i^A \rangle \quad (7)$$

A Equação (7) satisfaz o princípio de exclusão de Pauli, ou seja, a população deve estar dentro desse respectivo intervalo: $0 \leq q_i^A \leq 2$. A população atômica será a soma do número total de elétrons:

$$q^A = \sum_i q_i^A \quad (8)$$

onde,

$$N_{\text{elétrons}}^{\text{total de}} = \sum_j^{\text{átomos}} q^j \quad (9)$$

¹¹ Os orbitais de Rydberg de um átomo ou molécula estão eletronicamente em estado excitado e descrevem os níveis de energia atômica

A análise de população natural tem a tendência em prever encargos maiores do que outros métodos de análise de população, parecido com a Mülliken. De certa forma, a análise de população natural é usada para comparar as diferenças entre cargas, tendo uma maior desvantagem ao determinar as cargas atômicas absolutas.

4.4.1.3 Análise Populacional Eletrostática

Este modelo considera um conjunto de cargas atômicas pontuais que representam o potencial eletrostático molecular quântico em um conjunto de pontos próximo à molécula. O potencial eletrostático molecular (MEP) é observado nos métodos de análises populacionais. Embora o potencial eletrostático molecular seja mensurável na análise da população, o mesmo é calculado a partir da função de onda do sistema (YOUNG, 2001). Diante do exposto, o potencial eletrostático molecular calculado em um ponto r_i é escrito como:

$$V_{(r)} = \sum_{i=1}^A \frac{Z_A}{|r_i - R_A|} - \int \frac{\rho(r)}{|r_i - r|} d_r \quad (10)$$

Onde Z_A é a carga nuclear do átomo A, centrado na posição R_A , $\rho(r)$ é a densidade eletrônica total definida pela Equação (3). O primeiro termo no somatório refere-se ao potencial de repulsão Coulombiano e o segundo é similar ao potencial de atração eletrostática entre as cargas. O potencial na aproximação de monopolo é:

$$V_i = \sum_{j=1}^A \frac{q_j}{r_{ij}} \quad (11)$$

Na Equação (11) r_{ij} é equivalente a distância entre o j-ésimo átomo e um ponto i, q são as cargas atômicas (YOUNG, 2001).

Esse método possui algumas vantagens, supera as dificuldades associadas a análise populacional de Mülliken. A desvantagem é que ele não funciona bem para os grandes sistemas moleculares, especialmente aqueles com os átomos "internos", uma vez que o potencial eletrostático molecular é uma característica de superfície.

A seguir apresentaremos o método *ab initio* do Hartree-Fock (HF) e também o seu papel no estudo direcionado para as moléculas especiais.

4.5 Método do Hartree-Fock

Os softwares disponíveis na modelagem computacional que utilizam métodos quânticos resolvem a equação de Schrödinger associada com um Hamiltoniano molecular. Por outro lado, os métodos que não possuem nas equações os parâmetros empíricos ou semi-empíricos, ou seja, aqueles provenientes dos princípios teóricos, não incluindo dados experimentais, são classificados como métodos *ab initio* (do latim, desde o início) ou interpretados como os de primeiros princípios, que por sua vez fornecem os cálculos mais próximos a mecânica quântica (YOUNG, 2001).

No método Hartree-Fock cada elétron é representado por uma função que possui dependência apenas nas coordenadas daquele elétron, ou seja, aproximação de orbitais na qual cada elétron interage com o campo médio de outro elétron (não inclui uma correlação eletrônica), e não são consideradas as interações instantâneas entre os elétrons, havendo somente um efeito de campo médio nos cálculos.

Ao aumentarmos o conjunto de funções-base, a energia e a função de onda tem a tendência ao limite de Hartree-Fock. A partir dele, os métodos se aproximam da solução exata da equação de Schrödinger não relativística. Entretanto, uma melhor concordância entre os resultados teóricos usando métodos Hartree-Fock e experimentais podem ser obtidas quando é considerado o efeito de acoplamento spin-órbita e os efeitos relativísticos (YOUNG, 2001). Um fato a ser destacado é que, além da escolha do método citado, é necessário escolher um conjunto de funções-base centradas nos diferentes átomos da molécula, sendo úteis para expandir os orbitais moleculares com uma estimativa inicial LCAO. Diante do exposto, em todo trabalho de modelagem computacional é preciso definir nos métodos *ab initio* em um conjunto de funções-base, que foram citadas na *subseção 4.4*.

De certa maneira, os efeitos de correlação eletrônica são inclusos nos cálculos *ab initio* por intermédio de procedimentos de interação a partir das configurações e dos métodos perturbativos. A energia molecular total pode ser calculada em função da geometria molecular, ou seja, da superfície de energia potencial. Tal superfície pode ser utilizada na dinâmica da reação. Os pontos estacionários da superfície fornecem previsões dos diferentes isômeros e estruturas de transição para a conversão entre os isômeros. Os isômeros podem ser determinados sem que seja necessário o conhecimento integral da superfície de energia.

4.5.1 Modelos de orbitais moleculares na teoria do Hartree-Fock

O modelo de orbitais moleculares é o modelo de orbitais, sendo resultado de três aproximações da equação de Schrödinger descritas a seguir:

Separação do núcleo e movimentos de elétrons. A aproximação de Born-Oppenheimer diz que “do ponto de vista dos elétrons” o núcleo é estacionário. Isto elimina o movimento nuclear e dá a possibilidade para que a equação de Schrödinger possa ser resolvida como uma molécula H_2^+ , porém não pode ser elaborada para moléculas com mais de um elétron (ANTUNES *et al.*, 1999):

1. Movimentos eletrônicos separados. A aproximação de Hartree-Fock elimina a necessidade de ter que levar simultaneamente o movimento dos vários elétrons, permitindo simplificar as equações, o qual o movimento de cada um dos elétrons deve ser considerado em um ambiente constituído por núcleos e elétrons;
2. Representam cada solução orbital ou molecular de um elétron a partir de uma combinação linear de funções centradas no átomo ou orbitais atômicos. O LCAO (combinações lineares de orbitais atômicos) proporciona a redução do problema de aproximação ao ter a melhor forma funcional para os orbitais moleculares, ou seja, encontram o melhor conjunto de coeficientes lineares. Quando o número de átomos for grande, a complexidade dos orbitais atômicos aumenta, refletindo na energia e outras propriedades de uma molécula, atingindo valores limitantes.

Dessa forma, o método de Hartree-Fock fornece uma solução variacional para o problema de um sistema eletrônico. A função de onda eletrônica $|\psi_0\rangle$ é descrita por um único determinante de Slater (no caso de moléculas com camada fechada $S = 0$), construído a partir da interação spin-órbita $\chi_i(x)$, sendo escrita como:

$$|\Psi_0(x_1, x_2, \dots, x_n)\rangle = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(x_1) & \chi_2(x_1) & \dots & \chi_1(x_1) \\ \chi_1(x_2) & \chi_2(x_2) & \dots & \chi_2(x_2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \chi_1(x_n) & \chi_2(x_n) & \dots & \chi_n(x_n) \end{vmatrix} = |\chi_1, \chi_2 \dots \chi_n\rangle$$

(12)

A energia é escrita na forma de uma funcional dos orbitais de um particular:

$$E_0 = \langle \chi_i^* | \chi_i \rangle = \langle \Psi_0 | H | \Psi_0 \rangle = \langle \Psi_0 | \Psi_0 \rangle = 1$$

(13)

H é o operador hamiltoniano eletrônico (em unidades atômicas e considerando a aproximação de Born-Oppenheimer) para um sistema de N elétrons é dado por:

$$H = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\vec{r}_i - \vec{R}_A|} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \quad (14)$$

Onde, o primeiro da Equação (14) termo do hamiltoniano corresponde a energia cinética dos elétrons, o segundo equivale a energia potencial de atração entre n elétrons e o núcleo de carga Z_A , o último corresponde a energia potencial de repulsão entre os elétrons (ANTUNES *et al.*, 1999).

Caso assumirmos que o potencial efetivo agindo sobre um elétron qualquer pode ser representado pela posição r , a equação de Schrödinger é escrita como:

$$\left(\frac{1}{2m} \nabla_i^2 + V_i(r_i) + U_i(r) \right) \psi_i = E_i \psi_i \quad (15)$$

Nesse caso E_1 corresponde a energia ocupada pelo elétron 1. Nesse caso, a teoria de Hartree-Fock, substitui a interação de N elétrons i com os demais por um potencial central do tipo:

$$U(r) = \sum_{i=c}^* \int \psi(r) V(r_c, r_i) \psi_c(r_c) dr_c \quad (16)$$

Onde, $V(r_c, r_i)$ refere-se à interação coulombiana entre os elétrons. O método de Hartree-Fock é auto consistente, uma vez que resolve o conjunto de equações por meio de um conjunto inicial de funções $\psi_c(r_c)$. Desta forma, resolve-se esse sistema obtendo novas funções de onda $\psi_1(r)$. Posteriormente, calcula-se $V_2(r_2)$ e resolve a equação de Schrödinger para $\psi_2(r)$, desta maneira repete-se o processo até obter um conjunto de orbitais para N elétrons (ANTUNES *et al.*, 1999).

4.6 Pesquisa conformacional

Embora uma molécula esteja minimizada, isso não significa que esse é realmente o seu estado de menor energia. Nesse caso específico podemos realizar uma busca conformacional com o intuito de encontrarmos a menor energia de otimização. A energia também pode ser averiguada por intermédio da variação do ângulo diedro, conforme descrito na Figura 11.

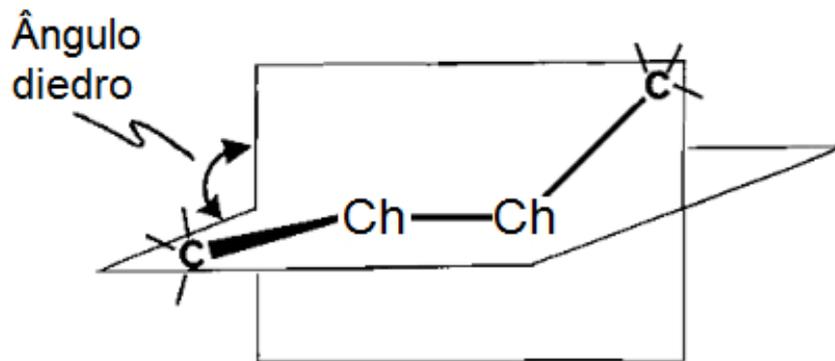


Figura 11 – Conformação C-Ch-Ch-C típica de alguns disselenetos, onde Ch = S, Se e Te. A figura foi adaptada a partir da referência (THOMAS; PENELOPE, 1983).

A pesquisa conformacional é realizada com métodos numéricos que atuam em pequenas ou grandes moléculas, buscando mínimos de energias locais ou em alguns casos globais. Ângulos diedros sofrem rotações com incrementos de 10° usando opções disponíveis no programa Spartan'14. Nesse caso, um ou dois ângulos (Φ_1 e Φ_2) são marcados e então, rotacionam com passos de valores determinados. A cada rotação todos os ângulos diedros marcados são mantidos fixos e todos os outros graus de liberdade da molécula são deixados livres para que a geométrica da molécula seja otimizada. Com os dados obtidos (ângulos torcionais e energia estérica) é construída uma superfície de energia potencial em 1D ou 3D (Figura 12). A figura 12 possui algumas peculiaridades, ou seja: (a) - uma molécula contendo dois grupos volumosos (esferas verdes e roxas) têm a sua conformação definida por dois diedros internos Φ_1 e Φ_2 ; (b) - considerando Φ_2 como um diedro pré-determinado, a variação de energia devido à rotação da Φ_1 é representada em um plano de energia 1D. A estrutura inicial (esferas em cinza) é modificada com alterações em Φ_1 , levando a uma redução da energia.

O algoritmo de busca sistemática modifica todos parâmetros estruturais até obter locais, (esferas azuis) ou seja, alcança um mínimo global de energia (esferas vermelhas); (c) a busca estocástica explora o espaço conformacional 3D gerando aleatoriamente as conformações distintas variando Φ_1 e/ou Φ_2 , preenchendo uma gama no panorama energético. Este procedimento aumenta a probabilidade de encontrar um mínimo de energia global. A energia potencial quando realizado a busca conformacional costuma ser chamada por alguns autores de energia mínima relativa ou energia estérica (THOMAS; PENELOPE, 1983).

Embora ocorra os processos de minimização de energia fornecendo uma conformação 3D estável, esta pode não ser necessariamente, a estrutura mais estável de determinada molécula (Figura 12). Em uma minimização normal, quando uma molécula atinge qualquer ou primeiro estágio estável de energia conformacional, os cálculos de energia estérica são interrompidos, podendo fornecer uma estrutura semelhante a original, com energia mínima local. Neste caso, a minimização não é continuada porque variações na estrutura resultam em mudanças pequenas de energia. A Figura 12 mostra que uma conformação, obtida primeiramente denominada “estável”, pode estar separada das outras, ainda mais estáveis, por uma barreira de energia, que o programa de minimização é incapaz de sobrepujar. Uma solução neste caso, para identificar a conformação mais estável que possui uma energia mínima global, é obter outras conformações de uma molécula e comparar os valores de energias obtidos a cada modificação (THOMAS; PENELOPE, 1983).

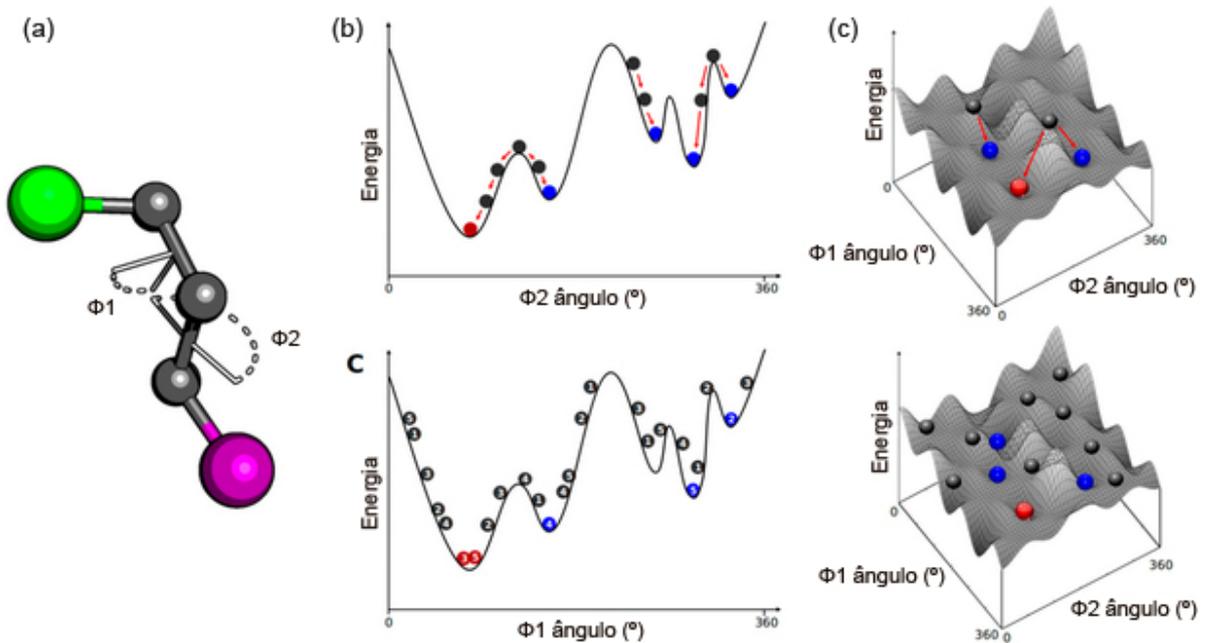


Figura 12 – (a) Molécula contendo átomos e ângulos diedros Φ_1 e Φ_2 , (b) Energia estérica ou energia mínima relativa em função do ângulo diedro Φ_2 ou em função do ângulo Φ_1 obtidos considerando 1D. (c) Energia estérica ou energia mínima relativa em função do ângulo diedro Φ_2 , ou em função do ângulo Φ_1 obtidos considerando 3D.

4.7 Volume molecular

4.7.1 Definição de volume molecular

Uma molécula é composta por átomos que são unidos por forças eletrostáticas. De acordo com aproximação do raio de Van der Waals, dois átomos que não estão unidos por covalência devem manter uma distância mínima entre eles, mesmo que as moléculas estejam com as suas ligações interatômicas eclipsadas. Em termos geométricos, o raio de Van der Waals pode ser interpretado como um “escudo esférico” em torno de um átomo, sendo que a menor distância interatômica é estabelecida quando houver um toque entre os escudos. Esse raio é representado pela soma das quantidades para um dado par de átomos, i e j , sendo igual à sua distância que esteja mais próxima, conforme a Equação 17 (CCL.NET, 1996).

$$r_{vdW}^i + r_{vdW}^j \leq d_{ij} \quad (17)$$

A superfície da molécula de Van der Waals é composta por esferas para cada um dos átomos, individualmente, sem contar com as intersecções interatômicas. Em uma única molécula, essa superfície molecular é fechada e se configura no volume molecular e possui a unidade Å^3 .

O volume molecular, de uma única molécula, apresenta um valor limitado, embora possa ser usado como índice de molecular nas equações QSAR, uma vez que se correlaciona com a refração molar (RM) e pode ser um substituto derivado a partir da teoria para este parâmetro. O volume molecular pode ser empregado como medida de semelhança molecular e ajuda na compreensão dos requisitos estéricos de um receptor (CCL.NET, 1996).

4.7.2 Importância do volume molecular

O volume molecular determina as características de transporte de moléculas, tais como a absorção intestinal ou penetração de barreira hematoencefálica (BHE). Por conseguinte, o volume da molécula é frequentemente utilizado em estudos QSAR para a modelagem das propriedades moleculares e das atividades biológicas. Existem diversos métodos que podem ser utilizados para o cálculo do volume molecular, onde pode-se incluir aqueles que exigem que sejam geradas as geometrias moleculares 3D ou métodos de aproximação de volume de McGowan. O volume molecular é diretamente relacionado com a ordem das propriedades físico-químicas, tais como a carga, temperatura e pressão e, o inverso, que é a densidade, tem-se revelado útil no estudo de estrutura terciária de proteína (CONNOLLY, 1985).

Calculados por intermédio de um método mecânico “nonquantum”, integrado a área de uma superfície de Van der Waals ou Connolly, o volume molecular pode ser determinado pela escolha de uma isosuperfície de densidade de elétrons ou por meio do volume dentro de uma superfície. Dessa maneira, existe a possibilidade de encontrar uma certa porcentagem da densidade de elétrons. Essas propriedades são imprescindíveis em decorrência da relação com algumas aplicações, tais como determinar se uma molécula terá encaixe no sítio ativo de uma enzima, além de prever as densidades do líquido e designar o tamanho da cavidade para os cálculos direcionados para a solvatação (YOUNG, 2001).

O volume de exclusão de solvente é um cálculo de volume molecular que se determina o volume de espaço de um dado solvente não pode alcançar. Isto é realizado por meio da determinação da superfície criada pela execução de uma sonda esférica, por toda extensão de um modelo de esfera sólida de uma molécula. (CONNOLLY, 1985). O tamanho da esfera de sonda baseia-se no tamanho da molécula de solvente. Um invólucro convexo é uma superfície molecular estabelecida pela execução de uma sonda ao longo de um plano molecular. Isto propicia a menor região convexa contendo a molécula. Também serve como o volume máximo que uma molécula que pode ser esperado para chegar (YOUNG, 2001).

As variações de densidade em diferentes regiões da proteína e os defeitos de empacotamento foram identificados e relacionados com as flutuações de conformação, a troca de hidrogênio e o problema enovelamento de proteínas. Esses estudos também têm enfatizado a importância de uma definição adequada da superfície molecular, a fim de medir com precisão o volume molecular. É importante para medir o volume molecular com exatidão, a fim de realizar o pleno uso de informações contidas em determinações estruturais de alta resolução das macromoléculas (CONNOLLY, 1985).

4.7.3 Cálculo do volume molecular

Embora existam vários métodos para calcular o volume molecular, o método de cálculo por quadrantes de Hugo e Go (HIGO; GON, 1989) é um dos mais utilizados para esta finalidade. Este método considera que a molécula esteja imersa em uma caixa retangular, sendo os lados selecionados em múltiplos de 2 Å. Do ponto de vista de cálculo, cada lado é dividido de 2 em 2 Å compondo cubos concêntricos, sendo que cada um dos cubos é classificado em três categorias: interno, externo ou superficial à molécula. Desta forma, durante a realização dos cálculos, se os cubos são internos ou externos, os mesmos serão descartados. Por outro lado, caso o cubo seja superficial, portanto será novamente dividido em cubos de 1 Å, sendo denominado de nível 2. O processo de divisão pode alcançar o nível 8, obtendo cubos de volume da ordem de 0,015625 Å. Por meio disso, existe a possibilidade de ter uma relação linear entre a área da esfera incluída no cubo e o lado deste cubo. A Figura 13 ilustra um sistema cúbico representando as divisões realizadas pelos cálculos de obtenção dos volumes moleculares (HIGO; GON, 1989).

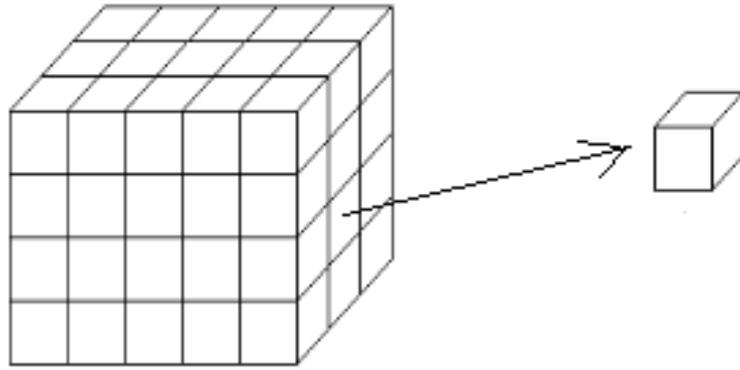


Figura 13 – Sistema cúbico representando as divisões realizadas pelos cálculos de obtenção do volume molecular (HIGO; GON, 1989)

Diante do exposto, temos uma relação linear entre a área da esfera que está contida no cubo e o lado do cubo dada por:

$$A_{\text{esfera contida}} = \mathcal{F} A_{\text{lado do cubo}} \quad (18)$$

Para a relação, conforme descrita na Equação 18, temos que \mathcal{F} é um fator de proporcionalidade que é determinado por:

$$\mathcal{F} = \frac{A_{\text{esfera}}}{N_c A_{\text{lado do cubo}}} = \frac{8\pi r^2}{N_c l^2} \quad (19)$$

Onde r é o raio da esfera, N_c é o número de cubos que interceptam a superfície molecular e, l é o lado do cubo. Desta maneira, é realizado o cálculo da superfície de Van der Waals e, o volume de Van der Waals, é determinado por intermédio de um somatório dos cubos contidos na molécula (HIGO; GON, 1989).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo foram abordados os resultados e discussões sobre a modelagem molecular da cistina, selenocistina, teluriocistina, utilizando o método Hartree-Fock com funções bases STO-3G e 3-21G. Também serão analisados os parâmetros da geometria molecular da Hidroxiureia e Ácido Fólico. Foram obtidos 10 (dez) conformeros dos aminoácidos da cistina, selenocistina e teluriocistina. Foram obtidos os 10 (dez) conformeros para Hidroxiureia com HF e a funções base STO-3G e 3-21G e a cargas atômicas do Ácido Fólico.

Os parâmetros geométricos das respectivas moléculas estão disponíveis em formas de tabelas e gráficos. Dessa maneira, por meio desse capítulo procurou-se calcular as propriedades de moléculas individuais (conformações estáveis com descrição completa da geometria, como as distâncias interatômicas, ângulos simples, ângulos diedros, energias relativas e cargas atômicas. Além disso, nesta dissertação de mestrado fez-se um estudo para determinar as propriedades das moléculas associadas, descrever as interações moleculares e calcular as energias associadas.

Para reproduzir os resultados e a discussão nesta dissertação de mestrado, foi feita uma comparação dos modelos moleculares geométricos e eletrônicos obtidos para as moléculas da cistina, selenocistina e teluriocistina. E, por intermédio de uma aplicação feita para a simulação computacional na hidroxiureia e ácido fólico, foram obtidos também resultados da geometria das moléculas e as cargas atômicas.

Os resultados deste presente trabalho proporcionaram uma discussão voltada para o acesso, manuseio e a comparação de bancos de dados cristalográficos com os efeitos da modelagem molecular que foram obtidos a partir da simulação computacional. Também foi abordada a modelagem molecular aplicada para à interpretação da estrutura da hidroxiureia e ácido fólico com a utilização do método Hartree-Fock (HF) e a função base 6-31G**.

5.1 Confórmeros e parâmetros geométricos obtidos para a Cistina

5.1.1 Método Hartree-Fock aplicado à Cistina: função base STO-3G

Para obtermos as moléculas da cistina computacionalmente, primeiramente elas são construídas a partir das ferramentas disponíveis no software Spartan'14. Posteriormente, foi escolhido o método a ser utilizado, realizou-se um trabalho com o método Hartree-Fock, considerando a função base STO-3G. Na sequência, foi feita a otimização da molécula que, após a finalização dos cálculos matemáticos, forneceu a estrutura otimizada com uma energia de otimização. Após a estrutura otimizada, foi coletado os comprimentos das ligações e os respectivos ângulos interatômicos, sendo utilizados os comandos que estão disponíveis no software Spartan'14. A seguir, foram efetuadas as buscas conformacionais, ou seja, para cada um dos confórmeros obtidos, contendo a energia de otimização, analisamos o comportamento da energia em função de um ângulo diedro selecionado na molécula. A energia de otimização, quando escrita em função dos ângulos diedros, é chamada de energia de correlação ou energia relativa. A análise conformacional para a cistina é complexa em decorrência que a mesma possui diferentes graus de liberdade. De acordo com os resultados do software Spartan'14, existe para cistina mais de 19500 confórmeros, o que torna inviável o estudo detalhado para cada um deles.

Na Figura 14 temos dez confórmeros para a cistina obtidos utilizando o método Hartree-Fock e a função base STO-3G no software Spartan'14. A Tabela 3 possui os parâmetros geométricos como os comprimentos de ligações, ângulos simples e diedros e energias de otimização. Os resultados computacionais da cistina, obtidos a uma temperatura de 24.99 °C no vácuo, são comparados com os experimentais obtidos a partir de Raios-X (CHANEY; STEINRAUF, 1974). Tais comparações entre os resultados teóricos e experimentais é necessária, uma vez que nos permite escolher o melhor método a ser utilizado, ou seja, possibilita averiguar o quanto os cálculos representam um modelo realístico possuindo uma maior precisão, mesmo para certas moléculas que envolvem um grande número de variáveis. Assim, se os resultados experimentais e computacionais obtidos apresentarem uma grande diferença em seus valores, o método teórico é descartado. E, em virtude disso, deve-se escolher outro método. Dessa forma, esse procedimento nos permite buscar qual o melhor método que descreve com eficácia uma molécula.

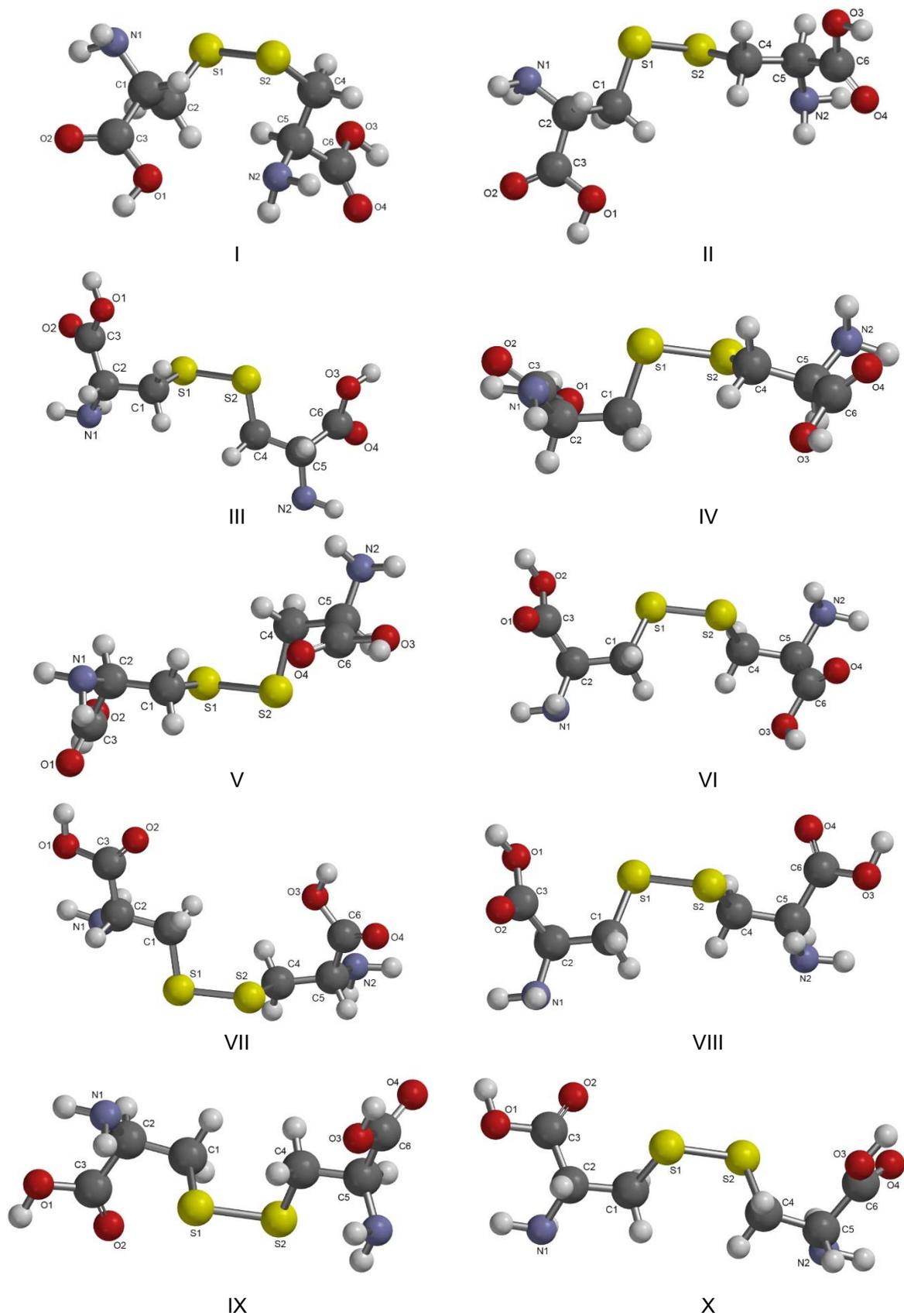


Figura 14 – Dez Conformações da cistina obtidas usando o método HF com a função base STO-3G

Analisando a Tabela 3, podemos observar que os comprimentos de ligações obtidos computacionalmente entre carbonos C-C = 1.547 - 1.563 Å estão dentro dos intervalos dos resultados experimentais (exp. C-C = 1.505 - 1.565 Å), o mesmo ocorre para C-N = 1.485-1.491 Å (exp. C-N = 1.444-1.488 Å). Os intervalos para os resultados computacionais C-O = 1.217 - 1.389 Å e experimentais C-O = 1.207-1.238 Å, possuem uma pequena diferença. Entretanto, as distâncias, assim como C-S = 1.808-1.812, S(1)-S(2) = 2.065-2.066 Å, estão dentro do intervalo obtido para a cistina na forma cristalina hexagonal ou tetraédrica. Ambas as distâncias C-S na molécula da cistina estão em conformidade com o valor médio de 1.807 Å obtidos para 546 substâncias que possuem este fragmento de acordo com o Cambridge Structural Database (CSD, versão de Março de 2000). Eles também estão de acordo com as fontes literárias posteriores publicadas (CHANEY; LARRY, 1973).

Os ângulos simples obtidos computacionalmente O-C-O = 121.9-122.4°, estão próximos dos valores experimentais O-C-O = 125.7°, as comparações computacionais que envolvem ângulos entre os átomos O-C-C = 110.9-127.3° e experimentais O-C-C = 116.7-117.6°; S-S-C = 99.64-101.4° e experimental C-S-S = 104.1-105.7°; computacional S-C-C = 110.2-115.8° e experimental S-C-C = 115.7-116.8°, apresentam uma pequena diferença entre os resultados. Essas diferenças são justificadas, uma vez que a simulação computacional ocorre no vácuo, permitindo que algumas partes da molécula rotacionem livremente, o que não ocorre em um sistema no estado sólido. Uma pequena variação dos resultados computacionais não influenciam no comportamento dos resultados do espectro de absorção, ressonância magnética nuclear, Raman e ultravioleta de diferentes moléculas. Isto foi comprovado por HAMEKA, *et al.* que, em seu trabalho computacional, utilizando o método de Hartree-Fock e a função base 6-31G*, obteve para a cistina vários comprimentos de ligação e ângulos como S-S-C = 102.86-102.87° e S-C-C = 113.85-113.87°, quando obteve e fez a comparação dos resultados computacionais previstos para a fluorescência da cistina com os dados experimentais, observou que os mesmos eram iguais.

Tabela 3 – Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energias mínimas (kJ/mol) obtidas para os dez conformêros da Cistina com o método HF e a função base STO-3G no software Spartan'14

DISTÂNCIAS INTERATÔMICAS (Å)											
PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	EXPERIMENTAL
C3 ----- O1	1.389	1.389	1.388	1.390	1.388	1.388	1.389	1.388	1.391	1.389	1.238 (1)
C3 ----- O2	1.217	1.217	1.217	1.217	1.217	1.217	1.217	1.217	1.216	1.217	1.207 (1)
C3 ----- C2	1.557	1.558	1.558	1.558	1.558	1.558	1.555	1.558	1.562	1.559	1.505 (1)
C2 ----- N1	1.485	1.485	1.488	1.485	1.488	1.488	1.494	1.488	1.486	1.486	1.488 (1)
C2 ----- C1	1.553	1.551	1.553	1.551	1.553	1.553	1.549	1.553	1.550	1.552	1.528 (1)
C1 ----- S1	1.809	1.811	1.812	1.811	1.812	1.812	1.811	1.812	1.813	1.813	1.829 (1)
S1 ----- S2	2.065	2.066	2.063	2.066	2.063	2.063	2.064	2.063	2.062	2.062	2.043 (1)
S2 ----- C4	1.808	1.811	1.812	1.811	1.811	1.812	1.810	1.812	1.812	1.811	1.799 (1)
C4 ----- C5	1.554	1.551	1.552	1.551	1.548	1.551	1.547	1.550	1.558	1.548	1.530 (1)
C5 ----- N2	1.485	1.485	1.486	1.487	1.491	1.485	1.487	1.486	1.489	1.491	1.444 (1)
C5 ----- C6	1.558	1.558	1.559	1.554	1.558	1.559	1.561	1.563	1.552	1.558	1.565 (1)
C6 ----- O4	1.217	1.217	1.217	1.216	1.216	1.217	1.216	1.216	1.215	1.216	1.245 (1)
C6 ----- O3	1.389	1.389	1.389	1.389	1.392	1.389	1.392	1.392	1.392	1.392	1.247 (1)
ÂNGULOS SIMPLES (°)											
PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	EXPERIMENTAL
O2 – C3 – O1	122.3	122.3	122.4	122.2	122.0	122.3	121.9	121.9	122.1	122.4	125.7 (1)
O1 – C3 – O2	125.4	125.4	125.5	125.4	127.3	125.5	125.3	126.6	126.8	125.4	117.6 (1)
C2 – C3 – O2	112.5	112.1	112.0	112.2	110.5	112.1	112.6	111.4	110.9	112.1	116.7 (1)
N1 – C2 – C3	112.0	111.9	112.1	107.8	111.7	112.1	107.6	113.7	107.8	112.1	111.4 (1)
C3 – C2 – C1	109.6	109.7	111.0	111.8	111.2	111.1	111.7	110.7	109.5	111.1	114.5 (1)
C1 – C2 – N1	111.2	110.5	110.8	110.4	109.8	110.8	109.4	111.1	114.7	110.8	108.8 (1)
S1 – C1 – C2	115.8	110.2	111.1	110.8	110.7	111.1	110.5	111.3	110.2	111.1	115.7 (1)
S2 – S1 – C1	101.4	99.64	101.1	99.82	100.1	100.1	100.2	100.1	100.3	100.1	105.7 (1)
C4 – S2 – S1	100.2	99.64	99.74	99.63	99.7	99.6	99.6	99.7	100.1	100.1	104.1 (1)
C5 – C4 – S2	114.0	110.2	111.6	110.3	111.6	111.7	110.2	111.6	111.3	110.6	116.8 (1)
N2 – C5 – C4	110.7	110.5	108.6	110.5	108.6	108.6	110.8	108.6	111.1	109.8	110.6 (1)
C6 – C5 – C4	109.6	109.7	111.1	109.7	111.1	111.1	110.0	111.1	110.7	111.2	114.8 (1)
N2 – C5 – C6	111.6	112.0	111.6	112.0	111.6	111.6	112.9	111.6	113.7	111.7	109.7 (1)
O4 – C6 – C5	125.3	125.5	125.1	125.5	125.2	125.1	127.1	125.1	126.6	127.3	115.6 (1)
C5 – C6 – O3	112.4	112.1	112.3	112.1	112.4	112.3	110.8	112.3	111.3	110.5	117.3 (1)
O4 – C6 – O3	122.2	122.3	122.4	122.3	122.3	122.4	121.9	122.4	121.9	122.0	126.9 (1)
ÂNGULOS DIEDROS (°)											
C1 – S1 – S2 – C4	102.82	-91.78	90.72	-91.35	-90.88	90.75	-90.66	-90.69	90.52	90.20	75.18 – 90 (2) 84.70 – 90 (3)
S2 – S1 – C1 – C2	73.96	170.99	-179.85	-166.49	-177.72	177.85	173.98	-178.12	179.77	-173.61	-
S2 – S1 – C4 – C5	-55.77	-172.60	-177.81	171.71	174.63	176.64	169.91	178.50	170.04	179.88	-
ENERGIAS MÍNIMAS (KJ/MOL)											
MOLÉCULA	I	II	III	IV	V	EXPERIMENTAL					
CISTINA	-3.729.820	-3.729.818	-3.729.813	-3.729.810	-3.729.809	-					
	VI	VII	VIII	IX	X						
	-3.729.812	-3.729.806	-3.729.810	-3.729.809	-3.729.811						

(1) Resultados experimentais (distâncias e ângulos) publicados em **The Crystal and Molecular Structure of Tetragonal L-Cystine**, Michael O. Chaney e Larry K. Steinrauf, 1974.

(2) Resultados experimentais (ângulos diedros) publicados em **CCD Charge Density Study on Crystals with Large Unit Cell Parameters: The Case of Hexagonal L-Cystine**, S. Dahaoui, V. Pichon-Pesme, J. A. K. Howard and C. Lecomte, 1999.

(3) Resultados experimentais (ângulos diedros) publicados em **Conformations of simples disulfides and L-Cystine**. J. Boyd Russel, S. Perskins, R. Ramani. 1982.

Apesar de Hendrick e colaboradores em 1998 realizarem os cálculos de otimização utilizando o método Hartree-Fock com a função base 6-31G para estados fundamentais e excitados da cistina, com o objetivo de estudar a fluorescência (HAMEKA, *et al.*), também realizaram uma comparação entre os seus parâmetros geométricos obtidos e o trabalho experimental de Michael Chaney 1974, no qual constatou que a função base 6-31G* não fornecia resultados satisfatórios para alguns parâmetros geométricos da cistina, como as distâncias interatômicas de enxofre S-S, embora as mesmas tenham sido usadas para realização dos cálculos de fluorescência.

É interessante observar que nos dez confórmeros da Figura 14, apresentada anteriormente, que além dos carbonos C1-C2-C3, C4-C5-C5 rotacionarem ao redor de S1-S2, os grupos NH₂ e COOH rotacionam aleatoriamente em toda estrutura. Conforme constatamos a partir dos dados obtidos, as rotações efetuadas por ângulos simples, ocasionam pequenas variações nos valores das energias potenciais de otimização. Nas análises dos confórmeros, obtidas a partir da Figura 14, foi observado que as maiores influências nas energias são provenientes dos ângulos diedros, S2-C4-C5-C6, C1-S1-C4-C5, S2-S1-C1-C2, S1-C1-C2-C3, principalmente com o ângulo diedro no intervalo obtido $90.22^\circ \leq C4-S2-S1-C1 \leq 102.82^\circ$ que envolve os átomos do elemento químico enxofre, e que estão em acordo com os resultados teóricos e experimentais $C4-S2-S1-C1 = 84.7-90.0^\circ$ (RUSSEL; PERKINS; RAMANI, 1982). E, os resultados teóricos e experimentais $C4-S2-S1-C1 = 75.18-90.0^\circ$ (DAHAOUI, *et al.*, 1999).

Com intuito de averiguar o papel do ângulo diedro C4-S2-S1-C1 sobre o comportamento da energia potencial de otimização (energia relativa), foram usados os recursos disponíveis no software Spartan'14. O procedimento consiste em variar o seu ângulo diedro, do confórmero já otimizado (considera a molécula com energia otimizada, volume molecular e outros parâmetros geométricos como um valor de entrada inicial), sendo assim, foi realizado um estudo direcionado para os dez confórmeros obtidos a partir da Figura 14, variando os seus ângulos diedros (C4-S2-S1-C1) no intervalo de 0 até 180°. Como resultado, obtivemos a Figura 15, onde temos o comportamento da energia potencial de otimização para os dez confórmeros. O comportamento da energia, que foi obtido na Figura 15, coincide com o trabalho de Russel J. Boyd e colaboradores, no qual fazendo uso dos cálculos *ab initio* e a função base STO-3G, observou-se que o mínimo de energia ocorre para ângulos diedros próximos de 90° (RUSSEL; PERKINS; RAMANI, 1982).

Esta coincidência de resultados era esperada, uma vez que Russel J., em 1982, utilizou os mesmos métodos *ab initio* e as funções bases que usamos na modelagem computacional. Neste trabalho, foi utilizado um software diferente: Gaussian 03W. É imprescindível ressaltar que Russel e os colaboradores, em 1982, compararam seus resultados obtidos para a cistina com a estrutura do dissulfeto de hidrogênio (H_2S_2) e cisteína ($C_3H_7NO_2S$), não realizando as comparações entre os possíveis conformeros da cistina e sua relação com os parâmetros geométricos como de volume e a área. De acordo com os resultados comparativos entre os conformeros, existem efeitos em que o mínimo de energia ocorre não somente para os ângulos diedros próximos de 90° , mas compreende, da mesma maneira, um intervalo de $90^\circ \leq C4-S2-S1-C1 \leq 100^\circ$.

Observando a Figura 14, alguns conformeros são mais eclipsados que outros, quando comparados entre si, o conformero II possuindo um volume molecular de 203.65 \AA^3 sendo mais eclipsado que o conformero III (206.87 \AA^3) e o conformero V que possui um volume molecular de 207.00 \AA^3 . Em isomerização rotacional, a estrutura da molécula, particularmente o volume, sofre uma pequena variação em cada conformero. Ou seja, o volume molecular determina várias características das moléculas, que são de interesse para a medicina, tais como a absorção/adsorção ou processos de transferência de um carga-fármaco receptor. O volume molecular também tem papel importante na realização e interpretação de vários testes clínicos. Um deles é o teste da velocidade de sedimentação das hemácias (VHS) (HIGO; GON, 1989).

Na Figura 15, pode-se observar o comportamento do volume molecular dos conformeros da cistina. Com o aumento do ângulo diedro, observa-se um aumento no volume molecular, entretanto, no intervalo de $90^\circ \leq C4-S2-S1-C1 \leq 100^\circ$, temos um limiar para o volume molecular e, posteriormente, após o ângulo diedro de 100° o volume diminui em todos os casos. É interessante destacar que a energia de otimização mostra uma dependência com a variação do volume molecular, conforme pode ser observado na Figura 15, como ocorre o aumento do volume molecular, a energia tem a tendência de diminuir o seu valor. Quando ocorre a redução do volume, acontece um aumento no valor da energia. Para um volume máximo obtido quando um ângulo diedro $C4-S-S-C = 90^\circ$, a energia é mínima. Assim, a diminuição do ângulo diedro ocasiona um aumento de energia, uma vez que a molécula diminui o seu volume molecular. Esse tipo de análise para aminoácidos como a cistina envolvendo a energia de vários conformeros e volumes, não foram encontrados na literatura, desta forma, não foi possível comparar os resultados teóricos computacionais com os experimentais.

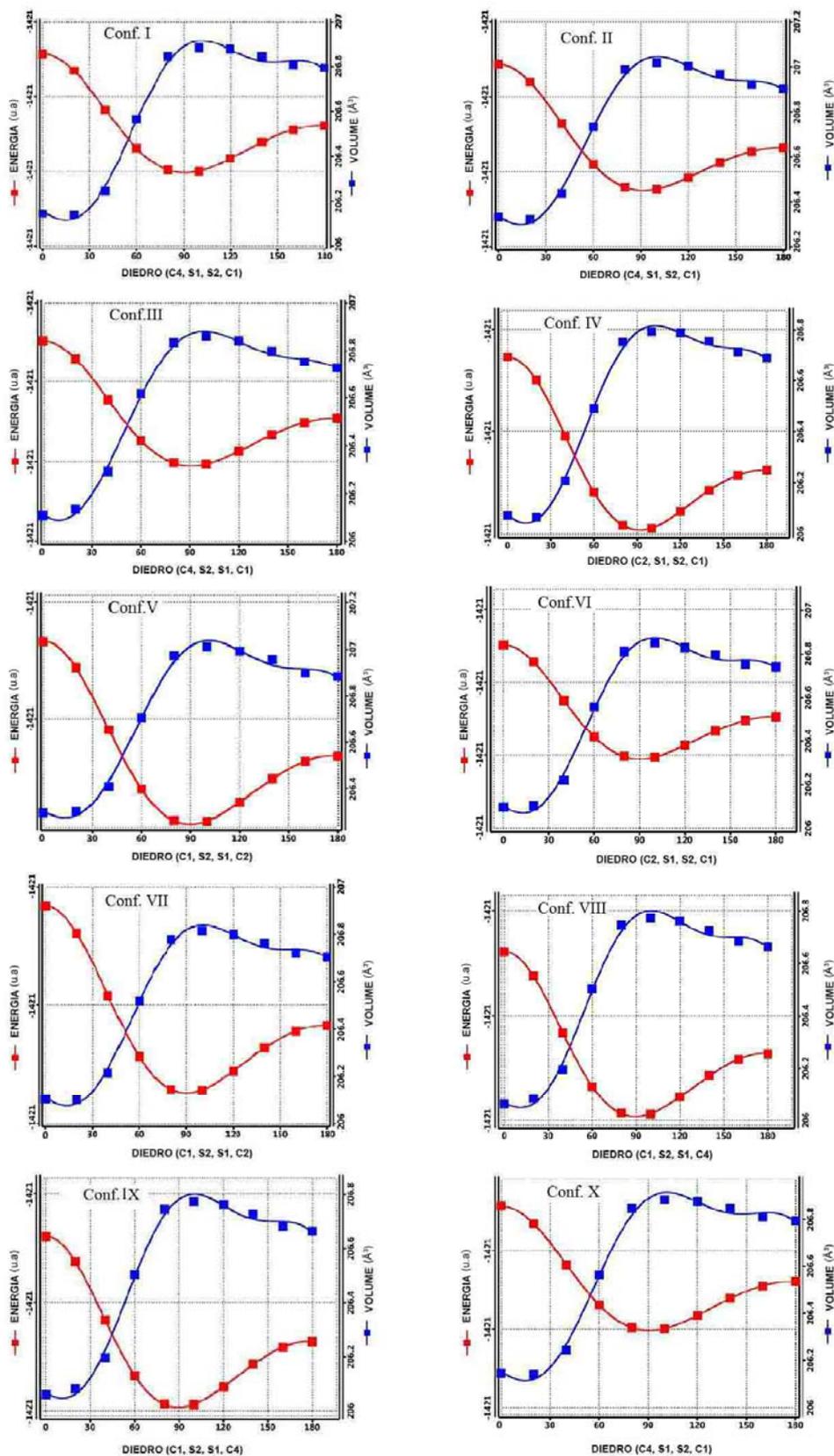


Figura 15 – Representação da variação da energia potencial de otimização e do volume molecular em função da variação do ângulo diedro da Cistina usando HF com a função base STO-3G (1 u.a. = 1 hartree = 2625.5 kJ/mol⁻¹)

De acordo com o levantamento bibliográfico, existem poucos trabalhos teóricos que foram aplicados ao estudo dos confórmeros da cistina, sendo que um trabalho localizou apenas os 14 confórmeros, mas não estudou a energia e o volume molecular (SAWICKA; SKURSKI; SIMONS, 2004) e, outros, estudaram as propriedades termodinâmicas de 9 confórmeros da cistina (MARIA, *et al.*, 2010). Em ambos os trabalhos citados, os autores destacam que a energia potencial no estado fundamental da cistina, é bastante complicada em virtude do grande número de confórmeros, ou seja, rotâmeros que correspondem aos mínimos locais. Alguns dos confórmeros obtidos, expostos na Figura 14, possuem geometrias similares aos obtidos por DFT com o funcional B3LYP e a função de base 6-31G(d) (MARIA, *et al.*, 2010). No caso de Sawicka *et al.*, foram utilizados os métodos perturbativos de Moller-Plesset de segunda ordem com os funcionais 6-31+G**+6(sp). Nos trabalhos de Sawicka *et al.* e Maria *et al.*, não foram realizadas as comparações entre os parâmetros geométricos dos confórmeros, obtidos computacionalmente, com os resultados experimentais.

As energias potenciais de otimização para os dez confórmeros obtidos a partir da Figura 14 estão representadas na Tabela 3. Alguns confórmeros como I, II, III, VI, VII e X possuem valores de energia potencial de otimização próximos. Entretanto, os confórmeros IV e VIII possuem a mesma energia, o mesmo ocorre para V e IX. A Figura 15 nos mostra que, apesar de alguns confórmeros possuírem a mesma energia, ou pequena diferença de energia entre eles, a variação dos seus volumes não são iguais quando variamos os ângulos diedros (C4-S2-S1-C1), embora possuam o mesmo comportamento como o descrito anteriormente com os ângulos diedros maiores que 90°. Apesar de alguns confórmeros possuírem a mesma energia, os comprimentos de ligação e os ângulos apresentam uma pequena diferença de valores, refletindo diretamente na variação do volume conforme ilustrado por meio da Figura 15. Isso é fato, ao observarmos a Tabela 3, e também a Figura 14 que possui os dez confórmeros. Assim, independente da posição de alguns grupos atômicos, o HF STO-3G sempre busca uma posição mais estável para a molécula, ou seja, que tenha a menor energia potencial de otimização. Caso fosse realizada a média dos valores computacionais que foram obtidos na Tabela 3, e tivesse a comparação com as médias dos resultados experimentais, não iríamos detectar as diferenças geométricas entre cada um dos confórmeros, como também entre os resultados experimentais, sendo a justificativa de analisarmos as conformações individualmente.

De acordo com S. Dahaoui *et al.*, 1999, a repulsão de dois átomos de S é mais pronunciada quando o ângulo diedro está próximo de zero ou parcialmente devido a ligações π , o qual é máximo para ângulos diedros próximos de 90°.

5.1.2 Método Hartree-Fock aplicado à Cistina: função base 3-21G

O procedimento utilizado para obter os conformeros das moléculas da cistina computacionalmente, utilizando os recursos disponíveis por meio do software Spartan'14, consiste em desenhá-los e escolhermos o método Hartree-Fock com a função base 3-21G para a otimização da energia potencial. Após a otimização da molécula, foram coletados os comprimentos de ligação e respectivos ângulos. Posteriormente, para cada conformero obtido contendo uma energia de otimização, foi analisado o comportamento da energia em função de um ângulo. Independentemente do método, o número de conformeros para a cistina é superior a 19500 conformeros.

Na Figura 16, pode-se observar dez conformeros para a cistina obtidas pelo método Hartree-Fock e com a função base 3-21G. Na Tabela 4 estão disponíveis os parâmetros geométricos, como comprimentos de ligação, ângulos simples e diedros, além da energia de otimização. Os resultados computacionais da cistina, obtidos a uma temperatura de 24.99 °C no vácuo, são comparados com os experimentais obtidos a partir de Raios-X (CHANEY; STEINRAUF, 1974). Todos os resultados apresentados na Tabela 4, obtidos com o método HF e a função base 3-21G, estão em conformidade aos resultados experimentais, da *subseção 5.1.1*, e de acordo com os mesmos obtidos usando o método HF com a função base STO-3G na Tabela 3.

Como citado anteriormente, uma comparação entre os parâmetros geométricos, que foram obtidos usando a função base 6-31G, não satisfaz alguns dos parâmetros geométricos como as distâncias interatômicas de enxofre S-S (CHANEY; STEINRAUF, 1974). Entretanto, constatamos nas Tabelas 3 e 4 que as funções base STO-3G e 3-21G fornecem, respectivamente, resultados próximos aos experimentais.

Apesar da existência de poucos trabalhos teóricos aplicados ao estudo dos conformeros da cistina, ambos os autores destacam que a energia potencial no estado fundamental da cistina, é bastante complicada devido ao grande número de conformeros, ou seja, diversos rotâmeros que correspondem aos mínimos locais. Conforme foi constatado neste presente trabalho, as energias para os diversos conformeros ocorrem para valores próximos de 90° ou, em alguns casos, com um ângulo de 120°. Alguns dos conformeros obtidos pelo método Hartree-Fock 3-21G neste presente trabalho, expostos na Figura 16, possuem geometrias da molécula similares à Figura 14 (MARIA, *et al.*, 2010) (SAWICKA; SKURSKI; SIMONS, 2004).

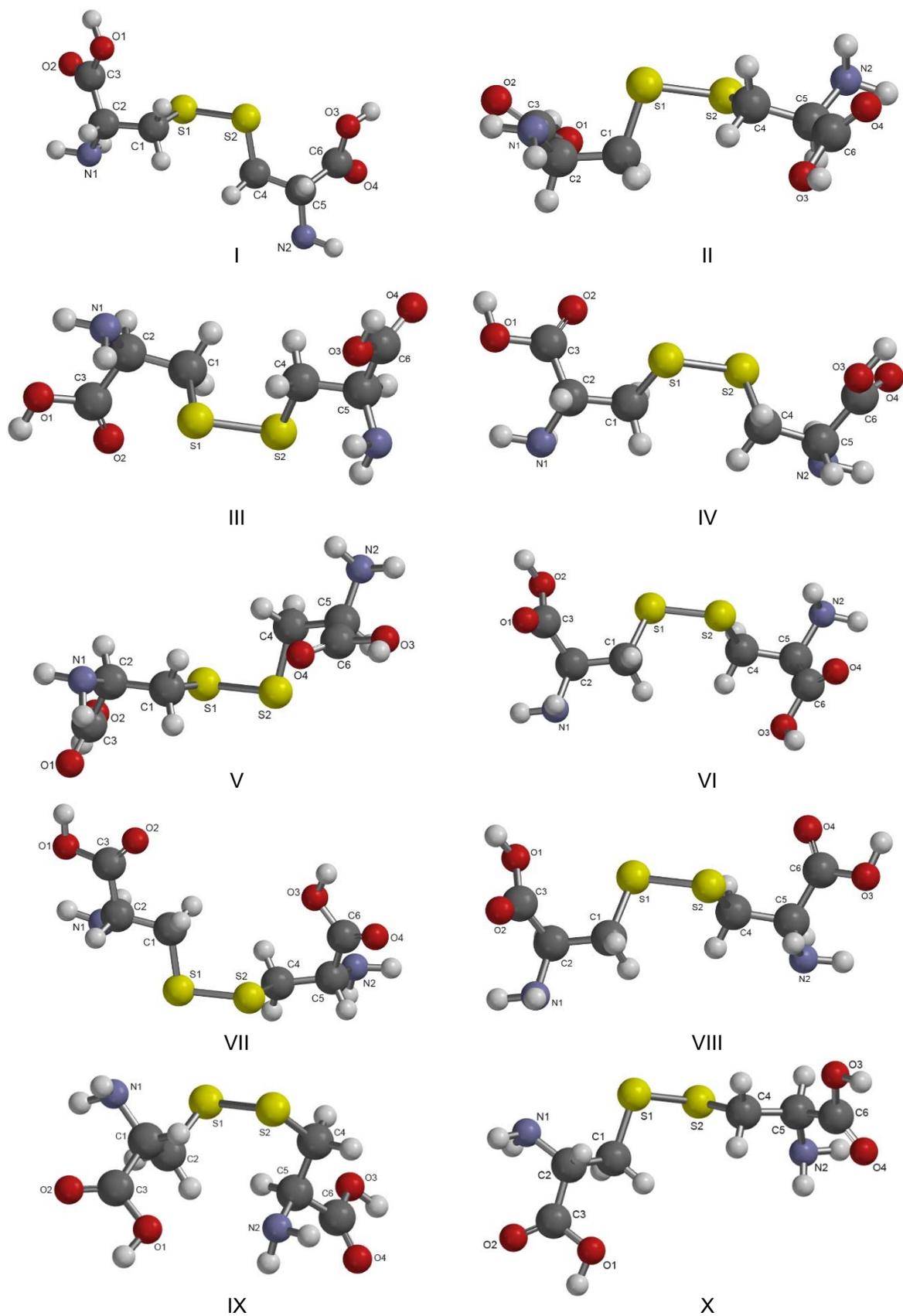


Figura 16 – Dez Conformações da cistina obtidas usando o método HF com a função base 3-21G

Alguns confórmeros como III, IV e IX possuem valores de energia potencial de otimização próximos. O mesmo pode ser detectado nos confórmeros V e VI. Entretanto, os confórmeros II e VII possuem a mesma energia, o mesmo ocorre para I e VIII. A Figura 17 nos mostra que apesar de alguns confórmeros possuírem a mesma energia, ou dispor de uma pequena diferença de energia entre eles, a variação dos seus volumes não são iguais quando variamos os ângulos diedros (C4-S2-S1-C1), embora disponibilizem um mesmo comportamento como o descrito anteriormente para os ângulos diedros maiores que 90°.

Apesar de alguns confórmeros possuírem a mesma energia, os comprimentos de ligação e os ângulos apresentam uma pequena diferença de valores, refletindo diretamente na variação do volume conforme pode ser ilustrado na Figura 17. Isso é fato, ao observarmos a Tabela 4, e também a Figura 16 que contem os dez confórmeros. Assim, independente da posição de alguns grupos atômicos, o método Hartree-Fock com a função base 3-21G sempre busca também uma posição mais estável para a molécula, ou seja, menor energia potencial de otimização. É imprescindível ressaltar que ao ser realizada uma média dos valores computacionais, obtidos por intermédio dos resultados disponíveis na Tabela 4, e ao serem comparados com as médias dos resultados experimentais, não seria possível detectar as diferenças geométricas entre cada um dos confórmeros, como também ao realizar uma comparação com os resultados experimentais, sendo essa a justificativa das conformações serem analisadas individualmente.

Como citado anteriormente, são poucos os estudos experimentais ou teóricos de investigação direcionados para a densidade de carga ou a distribuição de densidade eletrônica em moléculas. Diante do exposto, foi explorado para cada um dos confórmeros da cistina, na *subseção 5.4.2*, as cargas atômicas que foram obtidas a partir da análise populacional de Mülliken, Eletrostático e Natural, proveniente do método Hartree-Fock com a função base 3-21G.

Tabela 4 – Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energias mínimas (kJ/mol) obtidas para os dez conformêros da Cistina com o método HF e a função base 3-21G no software Spartan'14

DISTÂNCIAS INTERATÔMICAS (Å)											
PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	EXPERIMENTAL
C3 ----- O1	1.356	1.358	1.333	1.332	1.355	1.357	1.360	1.360	1.348	1.351	1.238 (1)
C3 ----- O2	1.201	1.200	1.212	1.212	1.202	1.203	1.200	1.201	1.205	1.202	1.207 (1)
C3 ----- C2	1.514	1.512	1.510	1.508	1.509	1.507	1.508	1.507	1.511	1.506	1.505 (1)
C2 ----- N1	1.453	1.469	1.468	1.459	1.451	1.464	1.445	1.459	1.469	1.453	1.488 (1)
C2 ----- C1	1.540	1.531	1.540	1.555	1.537	1.545	1.553	1.549	1.540	1.555	1.528 (1)
C1 ----- S1	1.830	1.833	1.833	1.835	1.822	1.827	1.824	1.825	1.831	1.831	1.829 (1)
S1 ----- S2	2.045	2.044	2.047	2.049	2.046	2.043	2.045	2.044	2.043	2.048	2.043 (1)
S2 ----- C4	1.827	1.820	1.822	1.820	1.819	1.820	1.820	1.817	1.827	1.826	1.799 (1)
C4 ----- C5	1.540	1.545	1.542	1.547	1.542	1.543	1.540	1.532	1.536	1.540	1.530 (1)
C5 ----- N2	1.451	1.464	1.470	1.460	1.463	1.462	1.455	1.466	1.474	1.452	1.444 (1)
C5 ----- C6	1.511	1.510	1.508	1.511	1.511	1.511	1.514	1.511	1.511	1.511	1.565 (1)
C6 ----- O4	1.201	1.204	1.203	1.212	1.204	1.204	1.202	1.202	1.202	1.204	1.245 (1)
C6 ----- O3	1.356	1.355	1.350	1.341	1.349	1.349	1.355	1.344	1.349	1.355	1.247 (1)
ÂNGULOS SIMPLES (°)											
PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	EXPERIMENTAL
O2 – C3 – O1	122.9	122.3	123.1	122.7	123.1	123.2	122.8	122.3	123.3	122.9	125.7 (1)
O1 – C3 – O2	110.5	110.7	110.8	112.5	112.1	111.9	110.9	109.6	110.1	110.6	117.6 (1)
C2 – C3 – O2	126.4	126.8	126.0	124.7	124.7	124.8	126.2	126.0	126.6	126.4	116.7 (1)
N1 – C2 – C3	112.7	107.8	107.8	111.1	111.3	111.4	111.7	110.9	111.6	112.3	111.4 (1)
C3 – C2 – C1	110.2	108.4	107.8	110.2	109.3	109.4	108.1	110.2	111.9	108.2	114.5 (1)
C1 – C2 – N1	111.2	110.9	115.0	106.2	106.8	106.7	112.0	107.6	110.8	109.9	108.8 (1)
S1 – C1 – C2	110.6	110.8	115.6	117.2	115.8	115.9	115.3	114.3	118.9	109.9	115.7 (1)
S2 – S1 – C1	102.2	104.4	102.9	104.5	103.0	103.1	103.7	103.0	106.7	108.4	105.7 (1)
C4 – S2 – S1	101.4	104.0	102.8	103.9	102.2	101.9	103.2	102.3	104.9	102.0	104.1 (1)
C5 – C4 – S2	108.3	117.2	117.2	112.4	112.5	110.8	112.3	109.2	112.5	101.5	116.8 (1)
N2 – C5 – C4	109.7	106.3	105.8	111.9	110.2	112.5	116.1	114.9	111.9	113.2	110.6 (1)
C6 – C5 – C4	108.3	109.5	108.1	106.7	109.3	110.0	106.4	107.8	110.5	108.7	114.8 (1)
N2 – C5 – C6	112.5	110.7	111.5	107.2	107.7	108.0	108.2	106.6	107.1	112.2	109.7 (1)
O4 – C6 – C5	126.5	125.3	122.3	122.3	126.3	127.9	127.4	127.8	125.5	125.7	115.6 (1)
C5 – C6 – O3	110.5	112.3	113.8	113.2	111.1	109.3	110.2	109.5	112.2	110.9	117.3 (1)
O4 – C6 – O3	122.9	122.3	123.7	124.3	122.4	122.7	122.4	122.5	123.1	123.2	126.9 (1)
ÂNGULOS DIEDROS (°)											
C1 – S1 – S2 – C4	-85.78	-89.74	-133.21	80.64	-84.41	-88.02	-95.85	-84.76	-74.60	86.77	75.18 – 90 (2) 84.70 – 90 (3)
S2 – S1 – C1 – C2	158.63	135.61	65.66	-73.78	-173.08	55.76	67.83	67.83	161.08	152.97	-
S1 – S2 – C4 – C5	-179.73	73.61	98.41	82.78	-61.42	-60.14	-90.37	176.58	-50.32	162.57	-
ENERGIAS MÍNIMAS (KJ/MOL)											
MOLÉCULA	I	II	III	IV	V	EXPERIMENTAL					
CISTINA	-3.755.301	-3.755.304	-3.755.317	-3.755.312	-3.755.297	-					
	VI	VII	VIII	IX	X						
	-3.755.282	-3.755.304	-3.755.301	-3.755.322	-3.755.290						

- (1) Resultados experimentais (distâncias e ângulos) publicados em **The Crystal and Molecular Structure of Tetragonal L-Cystine**, Michael O. Chaney e Larry K. Steinrauf, 1974.
- (2) Resultados experimentais (ângulos diedros) publicados em **CCD Charge Density Study on Crystals with Large Unit Cell Parameters: The Case of Hexagonal L-Cystine**, S. Dahaoui, V. Pichon-Pesme, J. A. K. Howard and C. Lecomte, 1999.
- (3) Resultados experimentais (ângulos diedros) publicados em **Conformations of simple disulfides and L-Cystine**. J. Boyd Russel, S. Perskins, R. Ramani. 1982.

A partir dos confórmeros obtidos por intermédio do método HF com a função base 3-21G, de acordo com a Figura 16, podemos observar que os carbonos C1-C2-C3, C4-C5-C6, o grupo NH₂ e COOH realizaram rotações aleatoriamente em toda estrutura. Como constatado com o método STO-3G, pequenas variações de rotações produzem mudanças nas energias potenciais de otimização. Os ângulos diedros dos confórmeros obtidos por meio da Figura 16, S2-C4-C5-C6, C1-S1-C4-C5, S2-S1-C1-C2, S1-C1-C2-C3, influenciam no valor da energia potencial de otimização, assim como o ângulo diedro no intervalo $80.64^\circ \leq C4-S2-S1-C1 \leq 86.77^\circ$ que envolve os átomos de enxofre, e que estão em acordo com os resultados teóricos e experimentais $C4-S2-S1-C1 = 84.7-90.0^\circ$ (RUSSEL; PERKINS; RAMANI, 1982). E, resultados teóricos e experimentais $C4-S2-S1-C1 = 75.18-90.0^\circ$ (DAHAOUI, *et al.*, 1999).

A influência do ângulo diedro C4-S2-S1-C1 para os dez confórmeros obtidos a partir da Figura 16, no comportamento da energia potencial de otimização, foi realizada no intervalo de 0 até 180°. Como resultado, obtivemos a Figura 17, onde obtivemos o comportamento da energia potencial de otimização para os dez respectivos confórmeros. O comportamento da energia obtida na Figura 17 coincide com o trabalho de Russel J. Boyd e colaboradores, em 1982, no qual observou que o mínimo de energia ocorre em ângulos diedros próximos de 90° (RUSSEL; PERKINS; RAMANI, 1982). Os resultados estão de acordo com métodos HF usando a função base STO-3G (Figura 15) e valores destacados anteriormente para alguns dissulfetos e cisteína. Ou seja, o mínimo de energia ocorre não somente para ângulos diedros próximos de 90°, mas compreende o intervalo de $90^\circ \leq C4-S2-S1-C1 \leq 100^\circ$.

Foi observado que alguns confórmeros são mais eclipsados que outros quando comparados entre si (Figura 14), o mesmo ocorre com a Figura 16 utilizando o método HF com a função base 3-21G, ou seja, os volumes entre confórmeros são diferentes em valores. Pode-se observar o comportamento do volume molecular para os dez confórmeros na Figura 17, no qual ocorre um aumento gradativo até valores próximos de 90°, entretanto, no intervalo de $90^\circ \leq C4-S2-S1-C1 \leq 122^\circ$, temos um limiar para o volume molecular, e posteriormente após 100° ou 125° o volume diminui (em alguns casos diminui e volta a aumentar após 100° ou 125°) em todos os casos. Conforme observado na Figura 17, a energia apresenta uma dependência com a variação do volume molecular, atingindo um mínimo quando o volume molecular se aproxima de 90°. Assim, a variação do volume é inversa à variação da energia mínima, ou seja, diminuindo o ângulo diedro ocasiona um aumento da energia, uma vez que a molécula diminui o seu volume molecular.

Similarmente ao método Hartree-Fock e a função base STO-3G e, de acordo com S. Dahaoui *et al.*, 1999, a repulsão de dois átomos de S é mais pronunciada quando o ângulo diedro está próximo de zero ou parcialmente devido a ligações π , o qual é máximo para ângulos diedros próximos de 90°.

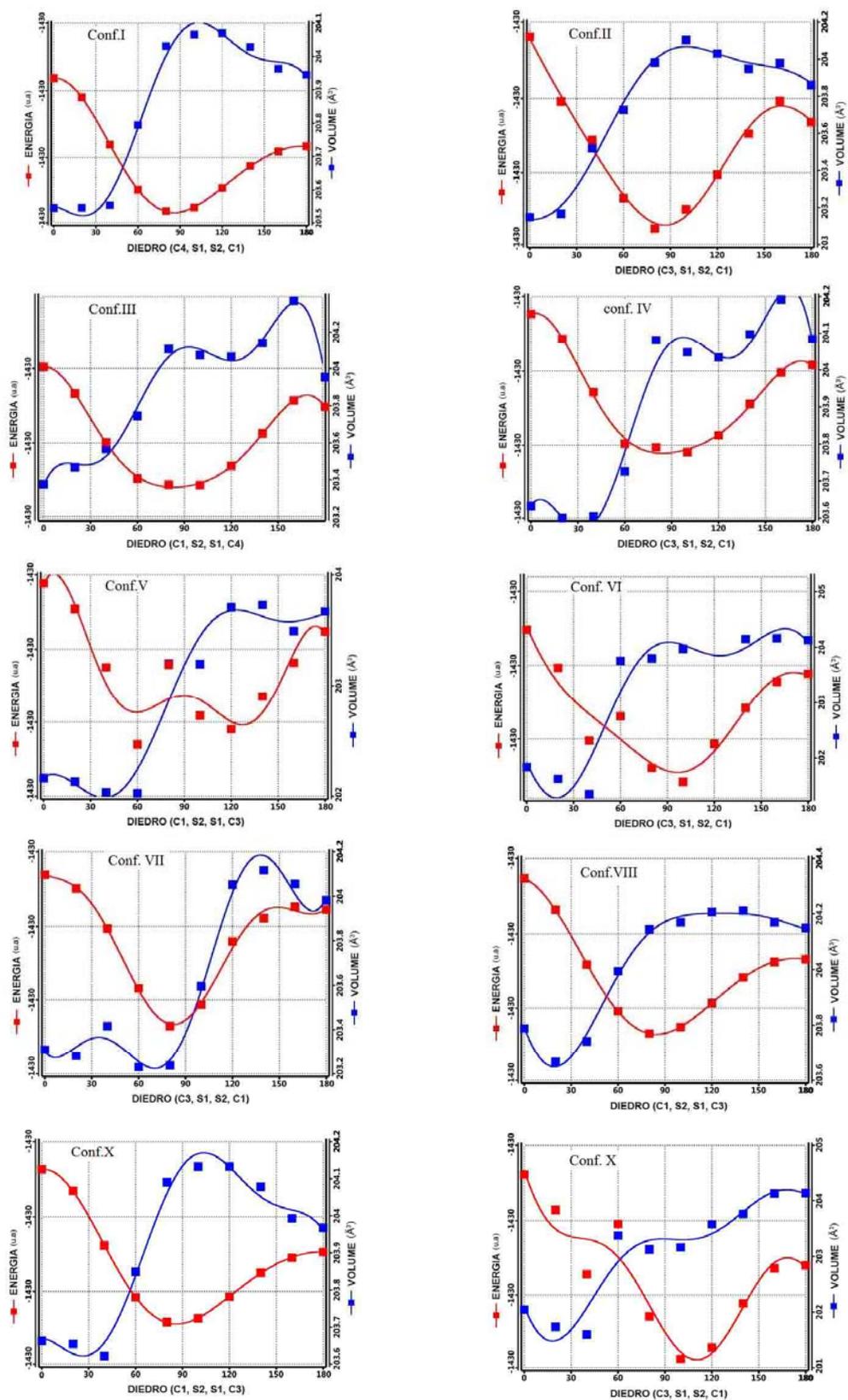


Figura 17 – Representação da variação da energia potencial de otimização e do volume molecular em função da variação do ângulo diedro da Cistina usando HF com a função base 3-21G (1 u.a. = 1 hartree = 2625.5 kJ/mol⁻¹)

5.2 Confórmeros e parâmetros geométricos obtidos para a Selenocistina

5.2.1 Método Hartree-Fock aplicado à Selenocistina: função base STO-3G

A partir da substituição do enxofre pelo selênio, usando ferramentas do software Spartan'14 e considerando o método Hartree-Fock (HF) com a função base STO-3G, foram obtidos dez confórmeros para a selenocistina (Figura 18). A selenocistina possui o mesmo número de confórmeros que a cistina, ou seja, aproximadamente os 19500 confórmeros. Alguns dos confórmeros da selenocistina, disponíveis na Figura 18, exibem estruturas similares a cistina (Figuras 14 e 16).

Como não há resultados experimentais sobre os parâmetros geométricos da estrutura cristalina da selenocistina, modelos estruturais utilizando resultados de Raios-X foram construídos a partir da cistina. Este trabalho revela que, de acordo com os resultados computacionais, a selenocistina possui alguns parâmetros geométricos similares ao da molécula da cistina. Um trabalho recente, utilizando DFT, estudou 4 confórmeros para a selenocistina. Porém, nenhuma ênfase foi dada aos parâmetros geométricos (STRUPPE; ZHANG, 2015). Diante do exposto, é interessante conhecermos os parâmetros geométricos da selenocistina, uma vez que a molécula contém o selênio, elemento essencial para vários sistemas biológicos.

De acordo com a Tabela 5, os comprimentos de ligação entre carbonos C-C = 1.548 - 1.560 Å obtidos computacionalmente para a estrutura da selenocistina, estão dentro de intervalos dos resultados experimentais da cistina (exp. C-C = 1.505 - 1.565 Å), assim como para C-N = 1.485-1.491 Å (exp. C-N = 1.444 - 1.488 Å). Igualmente ocorreu com a cistina, também havendo uma pequena diferença entre resultados computacionais C-O = 1.216 - 1.390 Å e experimentais C-O = 1.207-1.247 Å.

Analisando em detalhes cada um dos confórmeros da selenocistina e os seus respectivos valores de distâncias, que estão disponíveis na Tabela 5, nota-se que estes valores estão próximos dos obtidos experimentalmente para a cistina (Tabela 3), ou seja, não sofreram alterações ao inserirmos os átomos de selênio. Uma exceção envolve os comprimentos das ligações entre os átomos de carbono (C-C) com o selênio ou entre os átomos do elemento químico selênio (Se-Se).

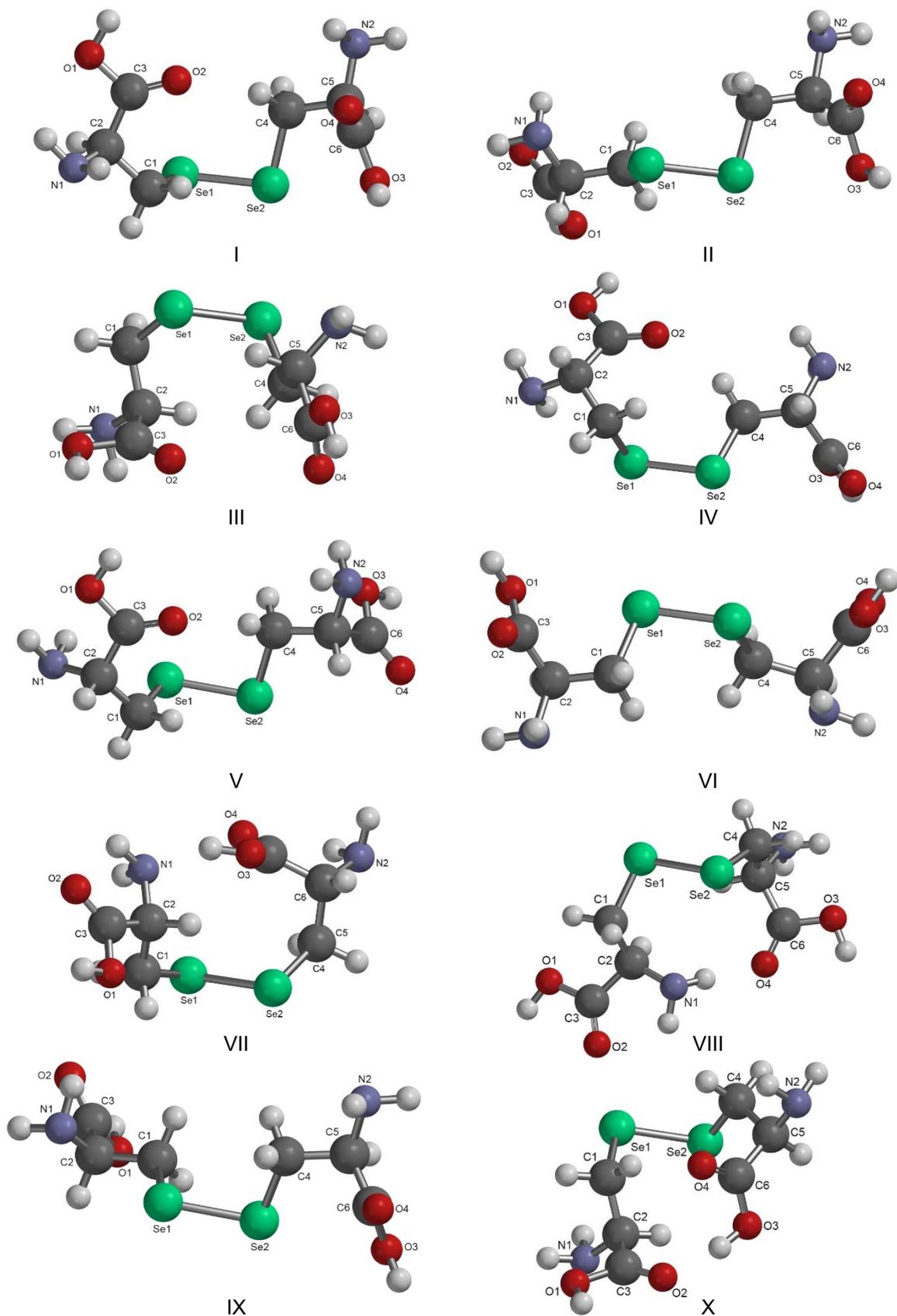


Figura 18 – Dez Conformações da selenocistina obtidas usando o método HF com a função base STO-3G

Como não há na literatura resultados experimentais sobre o comprimento da ligação Se-C para a selenocistina, foram comparados os resultados computacionais (C-Se = 1.940-1.952 Å) com dois resultados experimentais da selenometionina (Se-C = 1.939-1.963 Å) (JAROSLAW, *et al.*, 2006), e (Se-C = 1.899-1.970 Å) (GUILLOT, *et al.*, 2001), e alguns compostos orgânicos (Se-C = 1.893-1.970 Å) (ALLEN, *et al.*, 1987), e disselenetos Se-C = 2.00 Å (THOMAGS; PENELOPE, 1983). O mesmo ocorre para os comprimentos de ligações obtidos computacionalmente para Se(1)-Se(2) = 2.320-2.354 Å, que estão em conformidade e dentro do intervalo obtido para a Se₆ (Se(1)-Se(2) = 2.356 Å) (DEVILLANOVA; WOLF-WALTHER, 2007), e próximos do comprimento de ligações de alguns disselenetos, cujo comprimento da ligação é Se-Se é de 2.315 Å (THOMAGS; PENELOPE, 1983). As distâncias interatômicas C-Se, Se-Se, na Tabela 5, também estão em conformidade com os métodos clássicos (PM3 e MM+) obtidos para a selenocisteína (MELNIKOV, NASCIMENTO, CONSOLO, 2011) e também para a glutathiona oxidada ou reduzida (C-Se = 1.934 ± 0.001 Å; Se-Se = 2.320 Å) (MELNIKOV, *et al.*, 2015).

Os dados obtidos para os ângulos da selenocistina, disponíveis na Tabela 5, foram comparados com os resultados experimentais obtidos mediante os Raios-X para a cistina e com alguns disselenetos. Assim, o resultado computacional que envolve os átomos O-C-O = 121.1-127.3°, estão próximos dos valores experimentais da cistina O-C-O = 117.6-125.7°, os ângulos O-C-C = 110.5-127.3° estão dentro do intervalo de valores experimentais da cistina O-C-C = 115.6-117.6°. Os ângulos obtidos para N-C-C = 108.6-114.7° relevaram-se próximos dos resultados experimentais da cistina, ou seja, N-C-C = 108.8-110.6°. Desta forma, a partir dessa comparação, foi observado que parte da geometria da selenocistina é igual a cistina, ou seja, ângulos e comprimentos de ligações permanecem inalterados. Para os ângulos simples que envolvem os átomos de enxofre temos Se-Se-C = 98.1-102.2°, e para a cistina S-S-C = 104.1-105.7°; computacional Se-C-C = 110.6-116.8 e experimental para a cistina S-C-C = 115.7-116.8°. A partir dessas comparações com a estrutura da cistina, observamos que os ângulos mudam com a inserção do selênio. Entretanto, quando há a comparação com os resultados computacionais, envolvendo os ângulos obtidos por meio de resultados cristalográficos de Raios-X para alguns disselenetos, pode-se observar que os mesmos coincidem em termos de ângulos, ou seja, Se-Se-C = 101.62-102.32°, Se-C-C = 106.24-111.24° (THOMAGS; PENELOPE, 1983), ou seja, somente as partes que envolvem as ligações com átomos de enxofre sofrem modificações em sua estrutura.

Tabela 5 – Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energias mínimas (kJ/mol) obtidas para os dez conforméromos da Selenocistina com o método HF e a função base STO-3G no software Spartan'14

DISTÂNCIAS INTERATÔMICAS (Å)											
PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	EXPERIMENTAL
C3 ----- O1	1.390	1.388	1.392	1.390	1.390	1.387	1.371	1.388	1.388	1.372	1.238 (1)
C3 ----- O2	1.216	1.217	1.215	1.217	1.217	1.217	1.220	1.216	1.217	1.222	1.207 (1)
C3 ----- C2	1.558	1.558	1.560	1.561	1.561	1.558	1.559	1.557	1.558	1.556	1.505 (1)
C2 ----- N1	1.491	1.489	1.487	1.486	1.486	1.488	1.490	1.487	1.489	1.488	1.488 (1)
C2 ----- C1	1.548	1.552	1.547	1.549	1.549	1.552	1.555	1.558	1.552	1.560	1.528 (1)
C1 ----- Se1	1.950	1.948	1.944	1.952	1.952	1.948	1.950	1.944	1.948	1.952	1.939-1963 (2)
Se1 ----- Se2	2.330	2.332	2.332	2.329	2.330	2.331	2.354	2.344	2.332	2.333	2.356 (3) 2.315 (4)
Se2 ----- C4	1.940	1.946	1.944	1.948	1.948	1.948	1.941	1.942	1.946	1.946	1.939-1963 (2)
C4 ----- C5	1.552	1.550	1.552	1.555	1.555	1.552	1.551	1.551	1.550	1.558	1.530 (1)
C5 ----- N2	1.489	1.484	1.488	1.490	1.490	1.488	1.494	1.489	1.484	1.485	1.444 (1)
C5 ----- C6	1.559	1.559	1.558	1.552	1.552	1.558	1.556	1.557	1.559	1.554	1.565 (1)
C6 ----- O4	1.217	1.217	1.217	1.215	1.215	1.217	1.217	1.218	1.217	1.223	1.245 (1)
C6 ----- O3	1.388	1.389	1.391	1.392	1.392	1.387	1.385	1.388	1.389	1.381	1.247 (1)
ÂNGULOS SIMPLES (°)											
PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	EXPERIMENTAL
O2 – C3 – O1	122.0	122.6	122.1	121.9	121.9	122.6	123.2	122.4	122.5	123.4	125.7 (1)
O1 – C3 – O2	127.3	125.0	126.7	127.1	127.1	125.0	124.1	124.8	125.4	123.5	117.6 (1)
C2 – C3 – O2	110.5	112.3	111.1	110.9	110.9	112.3	112.6	112.7	112.0	113.0	116.7 (1)
N1 – C2 – C3	111.6	111.6	112.8	113.2	113.2	111.6	108.9	108.4	112.1	108.0	111.4 (1)
C3 – C2 – C1	111.5	111.2	110.9	111.3	111.3	111.2	109.9	109.5	109.5	109.9	114.5 (1)
C1 – C2 – N1	109.4	108.1	108.4	111.2	111.1	108.1	113.7	111.3	110.5	112.9	108.8 (1)
Se1 – C1 – C2	112.6	112.5	115.6	113.4	113.4	112.4	116.5	116.8	110.6	113.2	115.7 (1) 106.24-111.24 (4)
Se2 – Se1 – C1	99.7	98.1	99.7	99.6	99.6	98.1	100.0	102.2	98.1	100.9	105.7 (1) 101.62-102.32 (4)
C4 – Se2 – Se1	98.1	98.1	99.2	98.6	98.5	98.1	98.3	97.7	98.1	99.8	104.1 (1) 101.62-102.32 (4)
C5 – C4 – Se2	112.4	110.6	114.6	111.4	111.5	112.4	116.9	115.8	112.4	114.3	116.8 (1) 106.24-111.24 (4)
N2 – C5 – C4	108.0	110.5	111.6	113.0	113.0	108.1	107.5	108.4	108.1	115.3	110.6 (1)
C6 – C5 – C4	111.3	109.5	109.6	111.2	111.2	111.2	110.7	110.9	111.2	108.8	114.8 (1)
N2 – C5 – C6	111.6	112.1	111.6	107.4	107.4	111.6	112.4	112.2	111.6	109.0	109.7 (1)
O4 – C6 – C5	112.3	112.0	110.5	110.8	110.8	112.3	112.0	111.0	112.3	112.3	115.6 (1)
C5 – C6 – O3	125.2	125.4	127.4	126.8	126.8	125.0	123.5	127.1	125.0	126.0	117.3 (1)
O4 – C6 – O3	122.4	122.5	122.0	122.3	122.3	122.6	124.4	121.7	122.6	121.6	126.9 (1)
ÂNGULOS DIEDROS (°)											
C1-Se1-Se2-C4	-95.29	92.17	-101.27	-93.11	-93.11	91.62	-141.81	128.80	92.14	-79.90	74 – 87 (5) 112.1 (5)
Se2-Se1-C1-C2	134.55	164.43	62.75	132.64	132.68	-177.89	66.86	-69.34	-69.34	-58.04	-
Se1-Se2-C4-C5	175.94	-178.84	-67.70	174.52	174.74	174.74	91.78	-71.53	-71.53	-178.95	-
ENERGIAS MÍNIMAS (KJ/MOL)											
MOLÉCULA	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	EXPERIMENTAL
SELENOCISTINA	-14.128.841	-14.128.844	-14.128.846	-14.128.843	-14.128.843						-
	-14.128.840	-14.128.851	-14.128.836	-14.128.844	-14.128.858						

- (1) Resultados experimentais (distâncias e ângulos) publicados em **The Crystal and Molecular Structure of Tetragonal L-Cystine**, Michael O. Chaney e Larry K. Steinrauf, 1974.
- (2) Resultados experimentais das distâncias do C1-Se1 publicados em JAROSLAW, Gadja; PACHOLCZYK, Justyna; ELZBIETA, Bartoszak-Adamska; BUJACZ, Grzegorz, CIESIELSKI, Włodzimierz; POTRZEBOWSKI, Marek J. Structure and Dynamics of Selenomethionine in the Solid State. *Journal of Physical Chemistry B*, n. 110, v. 51, p. 25692–25701, 2006. Resultados experimentais das distâncias Se2-C4 publicados em GUILLOT, R.; MUZET N.; DAHAOUI, S.; LECOMTE C.; JELSCH, C. Experimental and theoretical charge density of DL-alanyl-methionine. *Acta Crystallogr. B*. v. 57, p. 567-78, 2001.
- (3) Resultados experimentais (distâncias e ângulos) publicados em DEVILLANOVA, A. Francesco; WOLF-WALTHER, D. Mont. Handbook of Chalcogen Chemistry New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium. Department of Inorganic and Analytical Chemistry, v. 1, 2007, Italy.
- (4) e (5) THOMAS S., Back; PENELOPE, W Codding, Studies of the dihedral angle of a crowded diselenide by X-ray crystallography and ultraviolet spectroscopy. *Journal of Chemistry*. N. 61, p. 2749, 1983.

A rotação de alguns grupos pertencentes a molécula selenocistina, como os ângulos entre carbonos C1-C2-C3, C4-C5-C5, grupo amina (NH₂), grupo carboxila (COOH), assim como os ângulos diedros Se2-C4-C5-C6, C1-Se1-C4-C5, Se2-Se1-C1-C2, Se1-C1-C2-C3 e C4-S2-S1-C1, provocam uma pequena variação no valor da energia potencial de otimização. Na Tabela 5 podemos averiguar que para cada confórmero obtido, temos uma energia de otimização, e os respectivos ângulos diedros que compreendem um intervalo de $79.90^\circ \leq C4-Se2-Se1-C1 \leq 101.27^\circ$, que estão próximos dos resultados experimentais para alguns disselenetos, no intervalo 74-87° e 112.1° (THOMAS; PENELOPE, 1983).

Como observado para os confórmeros da cistina, o comportamento da energia otimizada e o volume molecular estão relacionados com alterações no ângulo diedro. Diante desse contexto, foi analisado o comportamento de alguns confórmeros para a selenocistina, com o intuito de averiguarmos se existe uma energia mínima no qual o ângulo diedro (C-Se-Se-C) é próximo de 90°, maior ou igual a 100 Å. A Figura 19 mostra a variação da energia otimizada para dez confórmeros em função da variação do ângulo diedro C4-Se2-Se1-C1 (variação do ângulo diedro de 0 até 180 °). Assim como ocorre na cistina, também existe para a selenocistina um mínimo de energia para os ângulos diedros próximos de 90 ou 100°. A Tabela 5 possui os valores para a energia potencial de otimização para cada um dos confórmeros na Figura 18.

Na Figura 18, alguns confórmeros são mais eclipsados que outros, quando comparados entre si. O comportamento do volume molecular em função da variação do ângulo diedro C-Se-Se-C para os dez confórmeros podem ser analisados e comparados em detalhes observando a Figura 19, onde se constata inicialmente que há aumento no volume molecular. Porém, no intervalo de $90^\circ \leq C4-Se2-Se1-C1 \leq 100^\circ$, temos o limiar para o volume molecular e, posteriormente, após 100°, o volume diminui em todos os dez confórmeros. É interessante destacar que a energia de otimização também apresenta uma dependência com a variação do volume, conforme observado na Figura 19. Esse tipo de análise, na qual cada confórmero é estudado em função da energia ou do volume, não foram detectadas na pesquisa científica deste trabalho. Desta forma, não existe a possibilidade de fazer a comparação destes resultados com os experimentais e, nem mesmo, com os teóricos. Entretanto, esse resultado deixa evidente que existe uma relação entre confórmeros e o volume molecular.

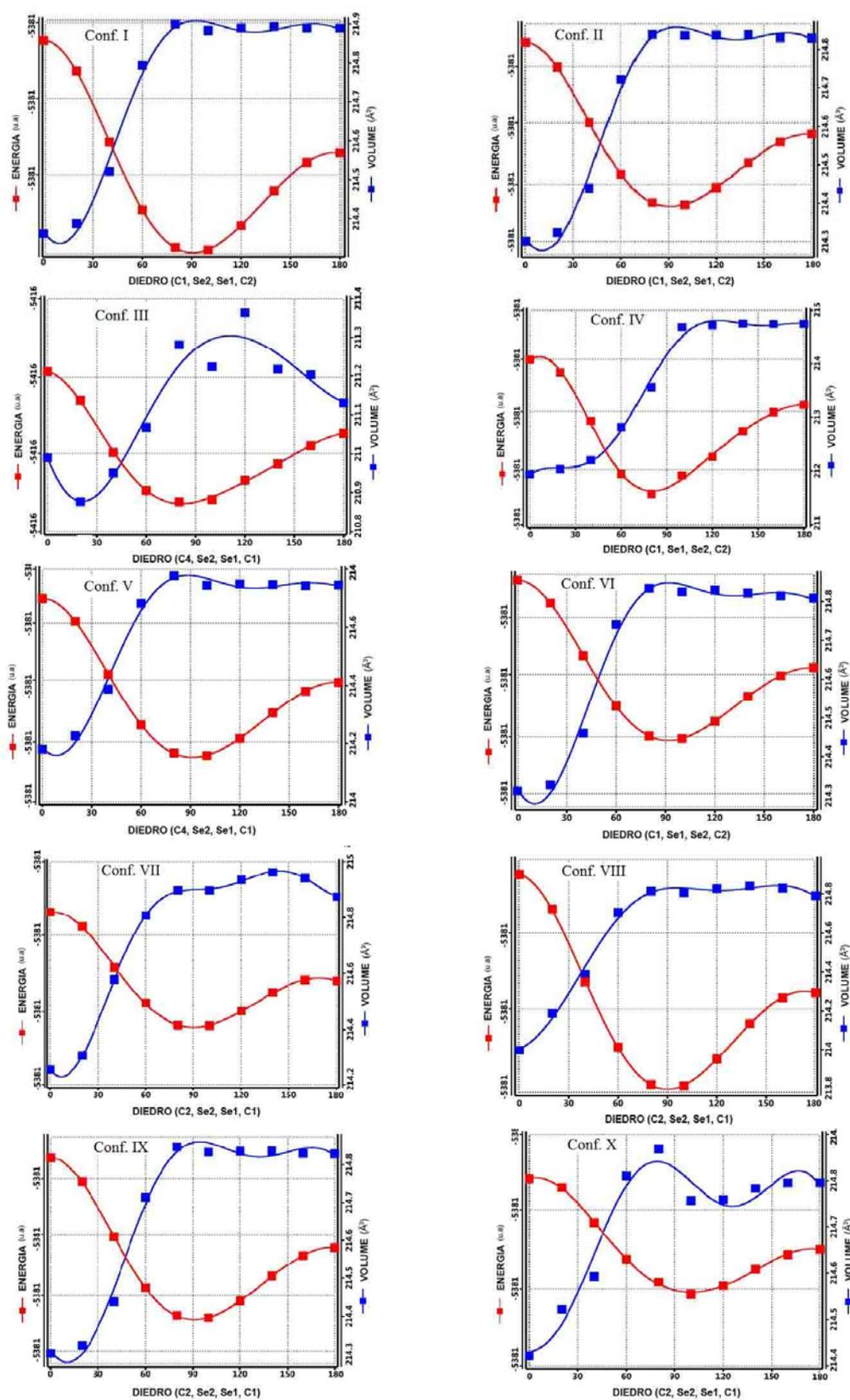


Figura 19 – Representação da variação da energia potencial de otimização e do volume molecular em função da variação do ângulo diedro da Selenocistina usando HF com a função base STO-3G (1 u.a = 1 hartree = 2625.5 kJ/mol⁻¹)

A partir da estrutura já otimizada, o software Spartan'14 fornece ferramentas para encontrarmos um mínimo de energia potencial de otimização em função da variação dos ângulos diedros, como também, o volume molecular em função da variação dos ângulos diedros. A energia mínima da selenocistina ocorre para ângulos diedros C-Se-Se-C próximos de 90° e o maior valor do volume molecular também ocorre para 90° , ou seja, podemos observar na Figura 19 que, quanto menor o volume, maior será a energia, e um pequeno aumento no valor do volume, ocasiona uma pequena redução da energia de otimização. Entretanto, a energia e o volume atingem um máximo aos 90° . A redução do ângulo diedro acarreta no aumento de energia, uma vez que a molécula diminui o seu volume molecular. O que ocorre para a selenocistina, também acontece para a molécula da cistina.

Para a selenocistina não existe um estudo experimental ou teórico sobre a sua densidade de carga ou distribuição da densidade eletrônica. Assim, foi realizada uma investigação para um cada de seus conformeros, na *subseção 5.4.2.1*, obtendo as cargas atômicas obtidas a partir da análise populacional de Mülliken, Eletrostático e Natural, proveniente do método Hartree-Fock com a função base STO-3G.

Como observado no trabalho experimental de S. Dahaoui *et al.*, 1999 para os átomos do enxofre que compõem a cistina, os resultados computacionais que envolvem o método Hartree-Fock e a função base STO-3G para os átomos de selênio que compõem a selenocistina adotam ângulos de torção próximos de 90° afim de minimizar a energia de repulsão entre os pares de átomos.

5.2.2 Método Hartree-Fock aplicado à Selenocistina: função base 3-21G

Utilizando o método Hartree-Fock (HF), com a função base 3-21G, obtivemos dez conformeros para a selenocistina a partir da substituição do enxofre pelo selênio, utilizando recursos do software Spartan'14 (Figura 20). De acordo com o método HF com a função base 3-21G, a selenocistina possui o mesmo número de conformeros que a molécula da cistina, ou seja, aproximadamente 19500 conformeros. Alguns dos conformeros da selenocistina, que podem ser visualizados a partir da Figura 20, apresentam as estruturas similares ao da cistina (Figuras 14 e 16) e a selenocistina obtida pelo método HF STO-3G (Figura 18).

De acordo com a Tabela 6, os comprimentos de ligação entre carbonos C-C = 1.506 - 1.550 Å, obtidos computacionalmente para a estrutura da selenocistina, estão dentro dos intervalos dos resultados experimentais da cistina (exp. C-C = 1.505 - 1.565

Å), assim como para C-N = 1.455-1.489 Å (exp. C-N = 1.444 - 1.488 Å). Igualmente como ocorreu na cistina, também houve uma pequena diferença entre resultados computacionais C-O = 1.200 - 1.209 Å e experimentais C-O = 1.207-1.247 Å.

Os valores de alguns comprimentos de ligações disponíveis na Tabela 6 estão próximos dos obtidos experimentalmente para a cistina (Tabela 3), ou seja, não sofreram alterações ao inserirmos os átomos de selênio. Comparamos os resultados computacionais (C-Se = 1.959-1.978 Å) com dois resultados experimentais da selenometionina (Se-C = 1.939-1.963 Å) (JAROSLAW, *et al.*, 2006) e (Se-C = 1.899-1.970 Å) (GUILLLOT, *et al.*, 2001), e alguns compostos orgânicos (Se-C = 1.893-1.970 Å) (ALLEN, *et al.*, 1987), e disselenetos Se-C = 2.00 Å (THOMAGS; PENELOPE, 1983). O mesmo ocorre para os comprimentos de ligações obtidos computacionalmente para Se(1)-Se(2) = 2.301-2.311 Å, que estão próximos do intervalo obtido para a Se₆ (Se(1)-Se(2) = 2.356 Å) [3], e próximos do comprimento de ligações de alguns disselenetos, cujo comprimento da ligação é Se-Se é de 2,315 Å (THOMAGS; PENELOPE, 1983). Vale ressaltar que as distâncias interatômicas C-Se, Se-Se na Tabela 6, estão em conformidade com os estudos computacionais voltados para a selenocisteína (MELNIKOV, *et al.*, 2011).e glutathiona oxidada ou reduzida (C-Se = 1.934 ± 0.001 Å; Se-Se = 2.320 Å) (MELNIKOV, *et al.*, 2015).

Os resultados computacionais que envolvem os átomos O-C-O = 109.5-123°, estão próximos dos valores experimentais da cistina O-C-O = 117.6-125.7°, assim como os ângulos O-C-C = 109.5-128.1° estão para os valores experimentais da cistina O-C-C = 115.6-117.6°. Os ângulos obtidos para N-C-C = 106.3-115.4° relevou-se próximos dos resultados experimentais da cistina, ou seja, N-C-C = 108.8-110.6°. A estrutura da selenocistina é igual a cistina, ou seja, ângulos e comprimentos de ligações permanecem inalterados. Os ângulos simples que envolvem os átomos de enxofre temos Se-Se-C = 100-105°, e para a cistina obtida experimental S-S-C = 104.1-105.7°; computacional Se-C-C = 110.8-117.5° e experimental para a cistina S-C-C = 115.7-116.8°. Quando ocorre a substituição do selênio pelo enxofre, ocorre uma mudança nos ângulos. Além disso, os resultados obtidos pelo HF 3-21G, quando comparados com resultados cristalográficos de Raios-X para alguns disselenetos estão próximos, ou seja, Se-Se-C = 101.62-102-32°, Se-C-C = 106.24-111.24° (THOMAGS; PENELOPE, 1983).

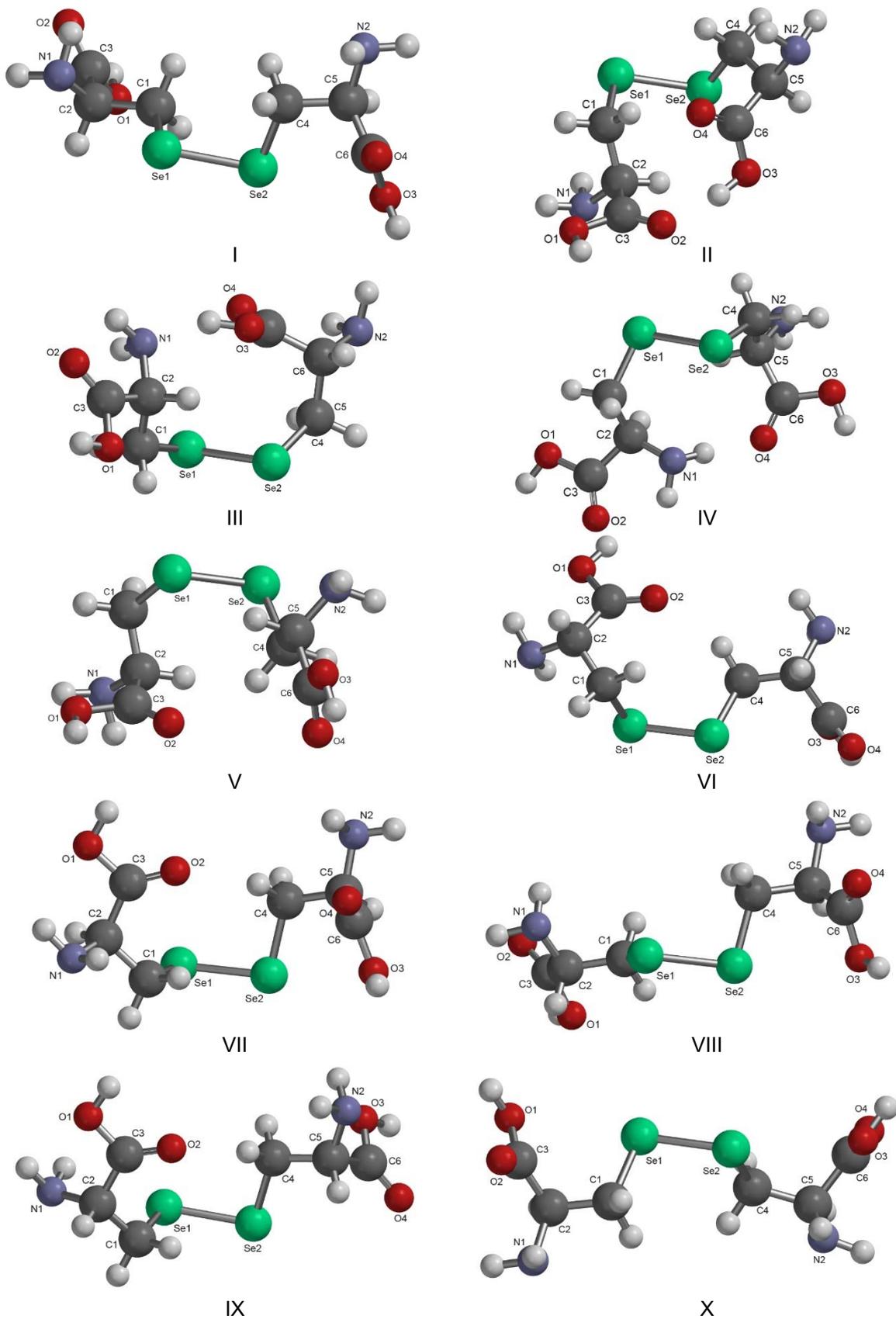


Figura 20 – Dez Conformações da selenocistina obtidas usando o método HF com a função base 3-21G

Para cada conformero obtido na Tabela 6, temos a sua energia de otimização e os respectivos ângulos diedro que compreendem um intervalo de $74.90^\circ \leq C4-Se2-Se1-C1 \leq 88.60^\circ$ ou $(-74.78^\circ \leq C4-Se2-Se1-C1 \leq 99.65^\circ)$, que estão próximos dos resultados experimentais para alguns disselenetos, no intervalo $74-87^\circ$ e 112.1° (THOMAS; PENELOPE, 1983).

Os grupos C1-C2-C3, C4-C5-C6, amina (NH₂), grupo carboxila (COOH), assim como os ângulos diedros Se2-C4-C5-C6, C1-Se1-C4-C5, Se2-Se1-C1-C2, Se1-C1-C2-C3 e C4-Se2-Se1-C1, influenciam na variação no valor da energia potencial de otimização. Os mínimos de energia ocorrem ângulos diedros C-Se-Se-C próximos de 90° . Como já constatado anteriormente, na *subseção 5.2.1*, o comportamento da energia otimizada e volume molecular dependem do ângulo diedro. Parte dos valores na Tabela 6 estão próximos dos valores obtidos nas Tabelas 3 e 4 para a cistina e a Tabela 5 para selenocistina. O comportamento da energia potencial de otimização e o volume molecular em função do ângulo diedro (C-Se-Se-C), obtidos mediante o método do Hartree-Fock (HF) com a função base 3-21G, é o mesmo para o método Hartree-Fock que possui a função base STO-3G.

A energia mínima da selenocistina ocorre para os ângulos diedros C-Se-Se-C, que estão próximos de 90° e o maior valor do volume molecular, ocorrem para o ângulo de 90° , ou seja, há a possibilidade de observar que, quanto menor o volume, maior será a energia, e um pequeno aumento no valor do volume, ocasiona uma pequena redução da energia de otimização (Figura 21). Entretanto, a energia e o volume atingem um máximo aos 90° . A redução do ângulo diedro ocasiona em um aumento da energia, uma vez que a molécula diminui o seu volume molecular. Isso ocorre para os aminoácidos da selenocistina e também para a cistina.

Como para a selenocistina não existe um estudo experimental ou teórico sobre a sua densidade de carga ou distribuição de densidade eletrônica, na *subseção 5.4.2.2*, foi realizada uma investigação das cargas atômicas em cada um de seus conformeros, utilizando a análise populacional de Mülliken, Eletrostático e Natural, provenientes do método Hartree-Fock com a função base 3-21G.

Assim como ocorreu no trabalho experimental de S. Dahaoui *et al.*, 1999 para os átomos do enxofre que compõem a molécula da cistina, os resultados computacionais observados neste trabalho, com HF e a função base 3-21G para os átomos de selênio que compõem a selenocistina, adotam os ângulos de torção próximos de 90° afim de minimizar a energia de repulsão entre os pares de átomos.

Tabela 6 – Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energias mínimas (kJ/mol) obtidas para os dez conformeros da Selenocistina com o método HF e a função base 3-21G no software Spartan'14

DISTÂNCIAS INTERATÔMICAS (Å)											
PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	EXPERIMENTAL
C3 ----- O1	1.356	1.344	1.361	1.355	1.356	1.346	1.358	1.362	1.343	1.356	1.238 (1)
C3 ----- O2	1.202	1.209	1.201	1.202	1.202	1.205	1.200	1.201	1.208	1.204	1.207 (1)
C3 ----- C2	1.517	1.513	1.514	1.510	1.510	1.507	1.511	1.506	1.514	1.515	1.505 (1)
C2 ----- N1	1.460	1.479	1.455	1.456	1.455	1.462	1.457	1.467	1.464	1.467	1.488 (1)
C2 ----- C1	1.527	1.526	1.547	1.538	1.537	1.550	1.542	1.538	1.544	1.525	1.528 (1)
C1 ----- Se1	1.969	1.974	1.968	1.968	1.969	1.978	1.977	1.975	1.971	1.971	1.939-1963 (2)
Se1 ----- Se2	2.308	2.301	2.302	2.306	2.311	2.304	2.308	2.301	2.304	2.308	2.356 (3) 2.315 (4)
Se2 ----- C4	1.968	1.971	1.967	1.967	1.969	1.970	1.968	1.968	1.959	1.969	1.939-1963 (2)
C4 ----- C5	1.544	1.544	1.544	1.521	1.526	1.525	1.544	1.529	1.558	1.526	1.530 (1)
C5 ----- N2	1.460	1.474	1.456	1.472	1.461	1.489	1.460	1.477	1.441	1.461	1.444 (1)
C5 ----- C6	1.517	1.512	1.514	1.512	1.517	1.514	1.507	1.514	1.518	1.517	1.565 (1)
C6 ----- O4	1.200	1.202	1.206	1.202	1.203	1.201	1.200	1.202	1.213	1.202	1.245 (1)
C6 ----- O3	1.362	1.349	1.345	1.358	1.357	1.356	1.362	1.360	1.343	1.357	1.247 (1)
ÂNGULOS SIMPLES (°)											
PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	EXPERIMENTAL
O2 – C3 – O1	122.2	123.0	122.3	122.3	122.3	123.0	122.2	122.0	122.9	122.4	125.7 (1)
O1 – C3 – O2	109.5	111.0	110.4	110.2	110.9	110.5	109.5	112.3	112.6	110.8	117.6 (1)
C2 – C3 – O2	128.1	125.6	127.1	127.3	126.6	126.4	127.1	125.2	124.3	126.7	116.7 (1)
N1 – C2 – C3	106.3	108.9	111.7	109.8	113.3	107.3	106.3	108.1	108.0	111.5	111.4 (1)
C3 – C2 – C1	108.4	111.7	107.1	110.3	111.1	108.6	108.4	110.2	107.5	109.6	114.5 (1)
C1 – C2 – N1	115.1	106.6	110.9	109.9	109.8	112.3	115.1	108.2	106.8	110.2	108.8 (1)
Se1 – C1 – C2	111.9	117.5	111.2	112.0	114.9	111.8	111.9	114.8	110.8	111.9	115.7 (1) 106.24-111.24 (4)
Se2 – Se1 – C1	100.4	105.0	103.6	100.8	100.2	102.2	102.4	102.6	103.4	100.2	105.7 (1) 101.62-102-32 (4)
C4 – Se2 – Se1	100.1	102.2	101.1	100.2	100.1	101.0	100.3	100.0	102.9	100.1	104.1 (1) 101.62-102-32 (4)
C5 – C4 – Se2	107.1	109.2	111.9	107.2	107.6	113.7	113.1	111.4	116.4	107.8	116.8 (1) 106.24-111.24 (4)
N2 – C5 – C4	109.5	112.0	115.4	109.2	109.3	110.3	109.2	112.5	113.6	109.8	110.6 (1)
C6 – C5 – C4	110.0	109.7	107.5	108.9	108.9	111.0	110.8	110.1	104.3	110.0	114.8 (1)
N2 – C5 – C6	113.9	106.9	108.9	112.2	112.2	110.5	110.6	105.7	112.0	113.4	109.7 (1)
O4 – C6 – C5	126.2	125.7	126.7	126.5	126.6	127.2	126.8	128.1	126.1	126.5	115.6 (1)
C5 – C6 – O3	111.1	111.2	111.1	110.5	110.5	109.9	110.4	109.2	111.8	110.9	117.3 (1)
O4 – C6 – O3	122.6	123.4	122.9	122.9	122.7	122.7	122.6	122.5	121.9	122.4	126.9 (1)
ÂNGULOS DIEDROS (°)											
C1-Se1-Se2-C4	88.19	74.90	-75.89	82.62	-86.67	78.64	88.60	-99.65	-74.78	-86.59	74 – 87 (5) 112.1 (5)
Se2-Se1-C1-C2	-154.89	-156.95	193.28	148.66	-151.22	53.92	-140.84	-140.49	118.77	-151.96	-
Se1-Se2-C4-C5	93.22	45.99	-53.60	71.25	149.28	-127.44	92.96	55.24	-73.93	109.60	-
ENERGIAS MÍNIMAS (KJ/MOL)											
MOLÉCULA	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	EXPERIMENTAL
SELENOCISTINA	-14.220.725	-14.220.762	-14.220.738	-14.220.735	-14.220.735						-
	-14.220.765	-14.220.725	-14.220.711	-14.220.742	-14.220.727						

- (1) Resultados experimentais (distâncias e ângulos) publicados em *The Crystal and Molecular Structure of Tetragonal L-Cystine*, Michael O. Chaney e Larry K. Steinrauf, 1974.
- (2) Resultados experimentais das distâncias do C1-Se1 publicados em JAROSLAW, Gadja; PACHOLCZYK, Justyna; ELZBIETA, Bartosz-Adamska; BUJACZ, Grzegorz; CIESIELSKI, Włodzimierz; POTRZEBOWSKI, Marek J. Structure and Dynamics of Selenomethionine in the Solid State. *Journal of Physical Chemistry B*, n. 110, v. 51, p. 25692–25701, 2006. resultados experimentais das distâncias Se2-C4 publicados em GUILLOT, R.; MUZET N.; DAHAOUI, S.; LECOMTE C.; JELSCH, C. Experimental and theoretical charge density of DL-alanyl-methionine. *Acta Crystallograp. B*. v. 57, p. 567-78, 2001.
- (3) Resultados experimentais (distâncias e ângulos) publicados em DEVILLANOVA, A. Francesco; WOLF-WALTHER, D. Mont. Handbook of Chalcogen Chemistry New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium. Department of Inorganic and Analytical Chemistry, v. 1, 2007, Italy.
- (4) e (5) THOMAS S., Back; PENELOPE, W Codding, Studies of the dihedral angle of a crowded diselenide by X-ray crystallography and ultraviolet spectroscopy. *Journal of Chemistry*. N. 61, p. 2749, 1983.

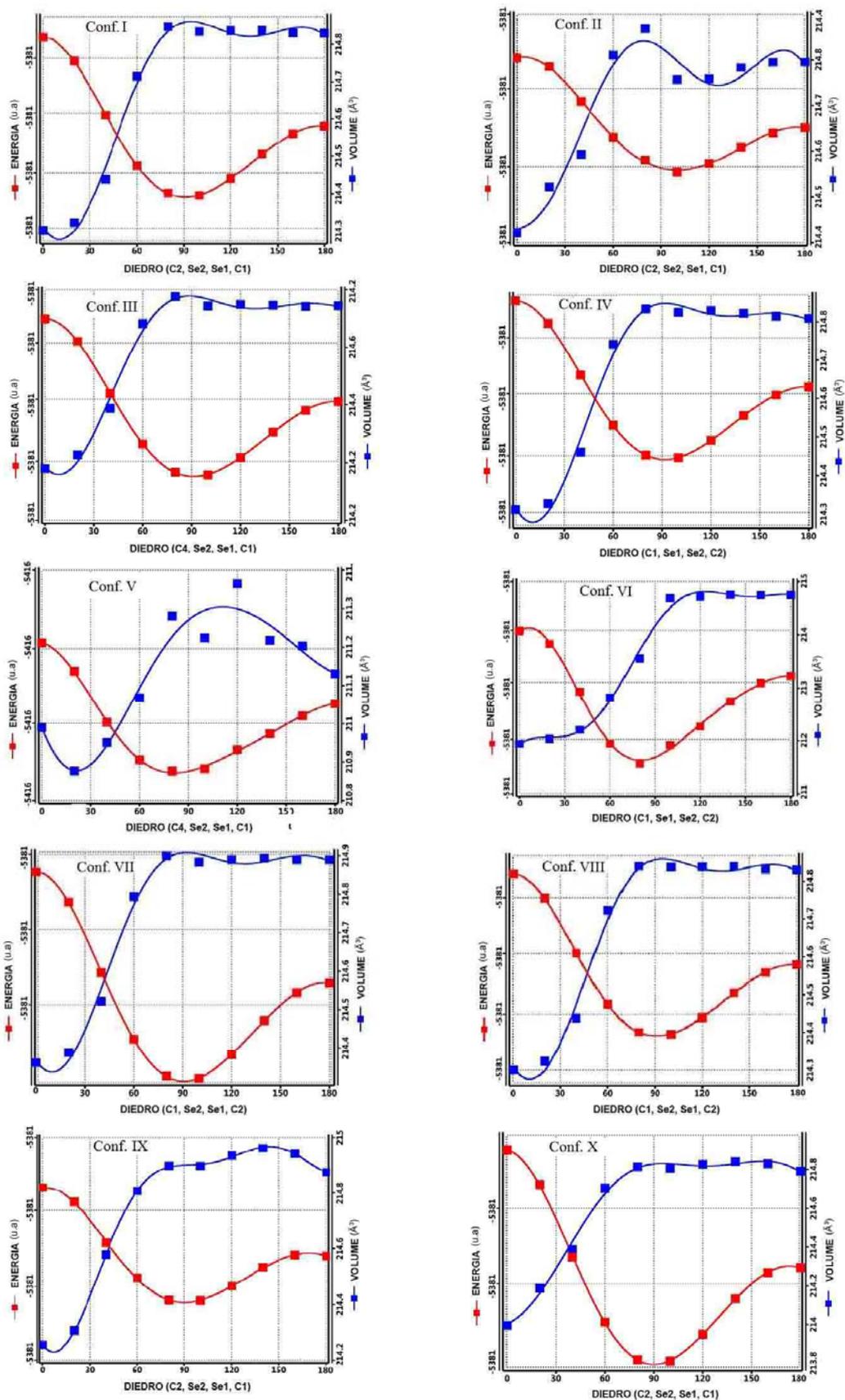


Figura 21 – Representação da variação da energia potencial de otimização e do volume molecular em função da variação do ângulo diedro da Selenocistina usando HF com a função base 3-21G (1 u.a = 1 hartree = 2625.5 kJ/mol⁻¹)

5.3 Confórmeros e parâmetros geométricos obtidos para a Teluriocistina

5.3.1 Método Hartree-Fock aplicado à Teluriocistina: função base STO-3G

No estudo da teluriocistina, foi realizada a substituição do enxofre pelo telúrio, utilizando os recursos do software Spartan'14, incluindo o método Hartree-Fock com a função base STO-3G. Após a substituição do enxofre pelo telúrio, a estrutura é otimizada atingindo a convergência, ou seja, uma menor energia de otimização. Posteriormente, foram feitas as coletas dos comprimentos das ligações e ângulos por meio de recursos disponíveis no software Spartan'14. A teluriocistina possui um número de confórmeros da mesma ordem que a cistina e selenocistina, ou seja, aproximadamente 19500 confórmeros. Para o estudo da energia mínima em função das variações dos ângulos diedros, foram analisados oitenta confórmeros para a teluriocistina. Porém, apenas dez estão dispostos na Figura 22. Alguns dos confórmeros da teluriocistina apresentam as estruturas similares ao da cistina (Figuras 14 e 16) e da selenocistina (Figuras 18 e 20), entretanto, possuem um volume molecular maior.

Ainda são poucos os estudos teóricos que envolvem sistemas moleculares contendo átomos de telúrio, como também é ausente os experimentos que envolvem estudos sobre os parâmetros geométricos da estrutura cristalina da teluriocistina. Por outro lado, há técnicas que pesquisam rotas sintéticas para incorporar selênio e telúrio em alguns aminoácidos como a metionina e a cistina, buscando compreender o papel de tais elementos na estrutura de proteínas e os mecanismos de interações (EMILY, *et al.*, 1997). Diante do exposto, foram realizadas comparações de alguns dos resultados computacionais com o modelo estrutural da cistina, obtidos a partir dos resultados de Raios-X (Tabela 3) e com as outras moléculas que possuem o elemento químico enxofre em sua estrutura molecular.

De acordo com a Tabela 7, os comprimentos de ligações entre carbonos C-C = 1.546 - 1.561 Å obtidos computacionalmente para a estrutura da teluriocistina, estão dentro dos intervalos dos resultados experimentais da cistina (exp. C-C = 1.505 - 1.565 Å), assim como C-N = 1.484-1.491 Å (exp. C-N = 1.444 - 1.488 Å). Igualmente ocorreram para os resultados obtidos computacionalmente para a cistina e selenocistina, houve uma pequena diferença entre os resultados obtidos por meio da simulação computacional C-O = 1.215 - 1.391 Å, ao serem comparados com os resultados alcançados experimentalmente C-O = 1.207-1.247 Å.

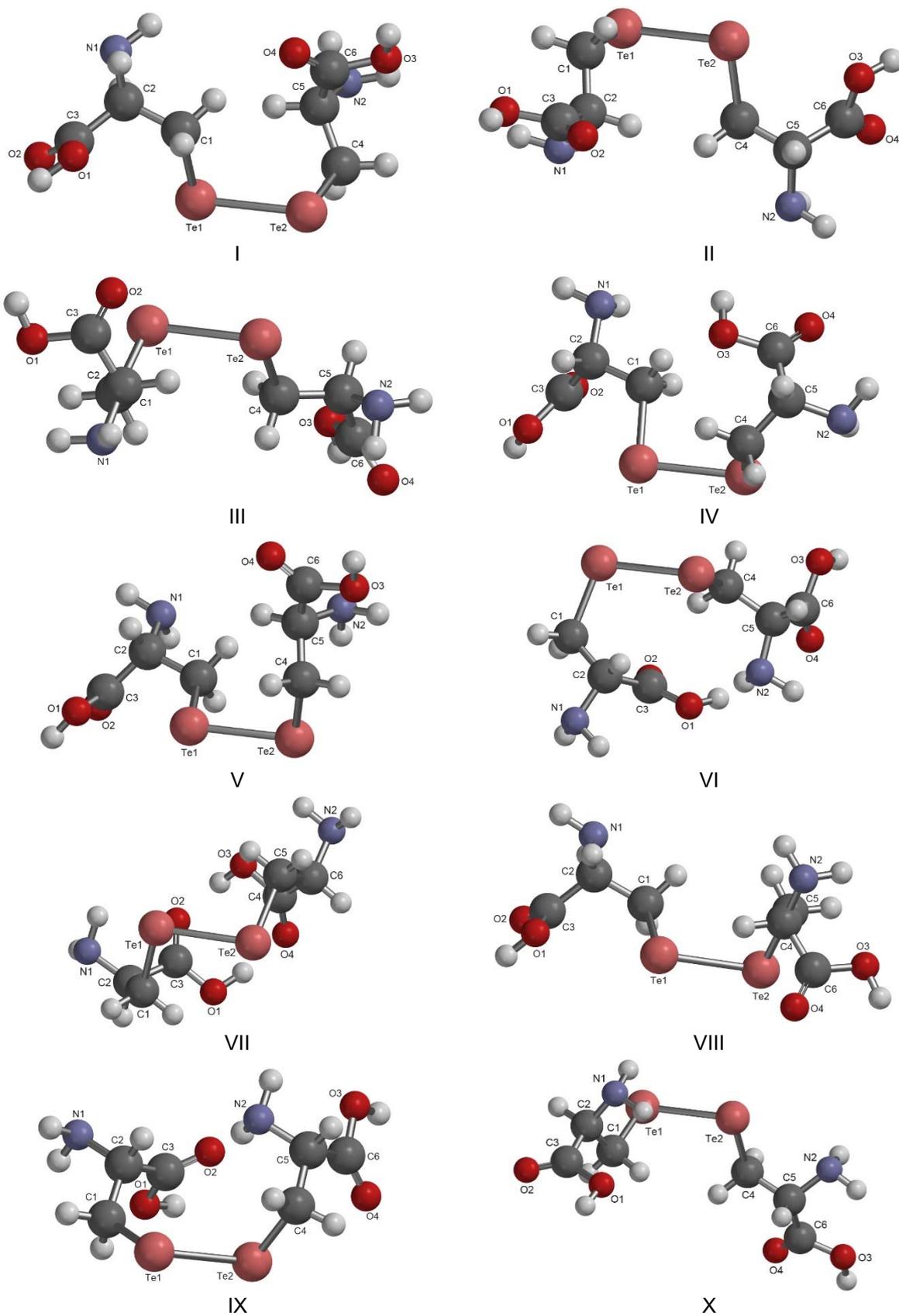


Figura 22 – Dez Conformações da teluricistina obtidas usando o método HF com a função base STO-3G

Como não há disponível, experimentalmente, o comprimento de ligação Te-C para a teluriocistina, comparamos os resultados computacionais (C-Te = 2.145-2.161 Å) com alguns compostos orgânicos que contém o telúrio C-Te = 2.158 Å (ORPEN, *et al.*, 2008) (ALLEN, *et al.*, 1987), C-Te = 2.195-2.208 Å (DEVILLANOVA; WOLF-WALTHER, 2007), os resultados de Raios-X do composto 2-di-etil telureto (C₈H₆S₂Te): Te-C = 2.08-2.10 Å. Os comprimentos de ligações obtidos computacionalmente para Te(1)-Te(2) = 2.737-2.745 Å, estão em conformidade e dentro do intervalo obtido com os resultados de outros compostos experimentais (Te1-Te2 = 2.704-2.751 Å) (ALLEN, *et al.*, 1987). Vale ressaltar que os resultados obtidos estão de acordo com algumas estruturas poliméricas como Te₄²⁺, Te₇²⁺ e Te₁₀²⁺ que exibem comprimentos 2.75-2.91 Å (ALLEN, *et al.*, 1987). As distâncias interatômicas na Tabela 7 estão de acordo com os trabalhos computacionais obtidos para a selenometionina C-Te = 2.14 2.15 Å (MELNIKOV, *et al.*, 2013) e, a glutatona oxidada Te-Te = 2.704 Å (MM+) (MELNIKOV, *et al.*, 2015).

Os parâmetros geométricos da teluriocistina, disponíveis na Tabela 7, foram comparados com os resultados computacionais da selenocistina e experimentais da cistina obtidos por intermédio de Raios-x. Onde constatamos que a variação dos ângulos computacionais para os átomos da teluriocistina O-C-O = 121.1-127.3°, estão próximos dos valores experimentais da cistina O-C-O = 117.6-125.7°, o mesmo ocorre para os ângulos O-C-C = 110.5-127.3°, que estão coerentes e dentro do intervalo de valores experimentais da cistina O-C-C = 115.6-117.6°. Os ângulos obtidos para N-C-C = 108.6-114.7° estão próximos dos resultados experimentais da cistina, ou seja, N-C-C = 108.8-110.6°. A partir das diferentes comparações realizadas, averiguamos que os parâmetros geométricos da teluriocistina estão dentro dos valores de intervalos da estrutura da selenocistina e também da cistina, ou seja, independente da substituição dos calcogênios, as estruturas das moléculas permanecem iguais.

Na segunda parte que compõem as análises deste trabalho, foram comparados os ângulos simples que envolvem os átomos de telúrio Te-Te-C = 96.1-102.8°, com os valores obtidos computacionalmente para a selenocistina Se-Se-C = 98.1-102.2° (Tabela 5), e experimentalmente para a cistina S-S-C = 104.1-105.7° (Tabela 3). Além disso, os ângulos Te-C-C = 111.4-118.7°, possuem os valores dentro do intervalo obtido computacionalmente para a selenocistina Se-C-C = 110.6-116.8 (Tabela 5) e experimental para a cistina S-C-C = 115.7-116.8° (Tabela 3).

Tabela 7 – Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energias mínimas (kJ/mol) obtidas para os dez confórmeros da Teluriocistina com o método HF e a função base STO-3G no software Spartan'14

DISTÂNCIAS INTERATÔMICAS (Å)											
PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	EXPERIMENTAL
C3 ----- O1	1.391	1.388	1.389	1.390	1.388	1.375	1.363	1.387	1.391	1.392	1.238 (1)
C3 ----- O2	1.215	1.217	1.217	1.216	1.217	1.222	1.228	1.217	1.216	1.215	1.207 (1)
C3 ----- C2	1.552	1.558	1.559	1.559	1.558	1.561	1.558	1.558	1.559	1.554	1.505 (1)
C2 ----- N1	1.491	1.488	1.484	1.486	1.488	1.493	1.483	1.489	1.487	1.486	1.488 (1)
C2 ----- C1	1.554	1.552	1.549	1.550	1.552	1.547	1.554	1.552	1.549	1.558	1.528 (1)
C1 ----- Te1	2.152	2.152	2.147	2.153	2.152	2.161	2.157	2.151	2.152	2.151	2.158 (2)
Te1 ----- Te2	2.738	2.740	2.740	2.737	2.740	2.739	2.758	2.739	2.745	2.741	2.704-2.751 (2 e 3)
Te2 ----- C4	2.147	2.147	2.145	2.150	2.147	2.152	2.154	2.145	2.146	2.147	2.147 (2)
C4 ----- C5	1.551	1.557	1.550	1.551	1.557	1.556	1.559	1.555	1.559	1.546	1.530 (1)
C5 ----- N2	1.489	1.487	1.490	1.490	1.487	1.493	1.489	1.491	1.493	1.487	1.444 (1)
C5 ----- C6	1.558	1.553	1.557	1.558	1.553	1.560	1.551	1.552	1.553	1.561	1.565 (1)
C6 ----- O4	1.217	1.215	1.216	1.217	1.215	1.216	1.227	1.215	1.218	1.215	1.245 (1)
C6 ----- O3	1.389	1.392	1.393	1.388	1.392	1.387	1.367	1.392	1.387	1.391	1.247 (1)
ÂNGULOS SIMPLES (°)											
PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	EXPERIMENTAL
O2 – C3 – O1	122.1	122.2	122.0	122.2	122.2	123.4	123.6	122.6	121.7	122.1	125.7 (1)
O1 – C3 – O2	126.6	126.8	126.9	125.1	126.8	124.1	125.0	125.1	127.1	126.8	117.6 (1)
C2 – C3 – O2	111.1	110.9	110.9	112.6	110.9	112.4	111.2	112.1	111.0	111.0	116.7 (1)
N1 – C2 – C3	112.4	107.5	112.1	111.7	107.5	112.3	108.0	111.4	105.5	107.4	111.4 (1)
C3 – C2 – C1	111.5	109.1	111.3	112.4	109.1	110.8	109.1	111.5	111.8	109.0	114.5 (1)
C1 – C2 – N1	108.3	115.3	108.2	111.1	115.3	108.5	113.2	108.2	112.9	115.7	108.8 (1)
Te1 – C1 – C2	116.4	115.4	115.8	114.9	115.4	117.9	116.0	114.6	118.7	114.9	111.4-118.7 (2)
Te2 – Te1 – C1	98.3	97.6	97.7	97.6	97.6	102.8	99.0	95.8	100.8	98.0	97-104 (2)
C4 – Te2 – Te1	96.2	96.2	96.1	95.8	96.2	98.1	98.9	97.4	97.6	96.3	97-104 (2)
C5 – C4 – Te2	113.4	114.5	111.4	114.3	114.5	114.2	116.3	115.6	117.6	111.4	111.4-118.7 (2)
N2 – C5 – C4	112.9	108.1	110.2	108.0	108.1	112.0	111.2	113.1	112.1	110.6	110.6 (1)
C6 – C5 – C4	111.5	111.6	109.6	111.3	111.6	109.4	109.2	111.4	111.1	110.1	114.8 (1)
N2 – C5 – C6	107.2	111.3	112.0	111.6	111.3	109.7	112.8	107.1	113.0	112.9	109.7 (1)
O4 – C6 – C5	110.9	112.2	112.0	112.2	112.2	112.0	112.4	110.9	110.9	110.7	115.6 (1)
C5 – C6 – O3	126.8	125.1	125.4	125.1	125.1	125.0	123.4	126.8	126.9	127.0	117.3 (1)
O4 – C6 – O3	122.2	122.6	122.5	122.6	122.6	122.9	124.0	122.2	122.1	122.1	126.9 (1)
ÂNGULOS DIEDROS (°)											
C1-Te1-Te2-C4	-96.97	98.66	90.95	87.87	98.65	92.19	125.13	93.06	82.2	115.52	60-120 (4)
Te2-Te1-C1-C2	167.79	-73.79	65.54	-179.48	-167.75	66.80	-111.16	-166.37	-59.58	107.19	-
Te1-Te2-C4-C5	54.67	-167.72	156.88	156.88	-127.44	-150.11	112.63	68.63	-104.19	-158.39	-
ENERGIAS MÍNIMAS (KJ/MOL)											
MOLÉCULA	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	EXPERIMENTAL
TELURIOCISTINA	-36.044.336	-36.044.334	-36.044.341	-36.044.333	-36.044.334						-
	-36.044.343	-36.044.358	-36.044.332	-36.044.333	-36.044.336						

- (1) Resultados experimentais (distâncias e ângulos) publicados em *The Crystal and Molecular Structure of Tetragonal L-Cystine*, Michael O. Chaney e Larry K. Steinrauf, 1974.
- (2) Resultado experimental do Te-Te (distância e ângulo) publicado em *Handbook of Chalcogen Chemistry New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium*, Devillanova, A. Francesco e Wolf-Walther, D. Mont, 2007. ORPEN, A. G.; BRAMMER, L.; ALLEN, F. H.; KENNARD, O.; WATSON, D. G. TAYLOR, R. Appendix A: Typical. Interatomic Distances in Organic Compounds and Organometallic Compounds and Coordination Complexes of the d- and f-block metals. In *Structure Correlations*; Bürgi, H.-B., Dunitz, J.D., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany, v. 1, 2008.
- (3) ALLEN, H. Franck; OLGA, Kennard; DAVID, G. Watson; BRAMMER, Lee; GUY Orpem. Tables of bonds determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds, *Journal Chemistry Society. Perkin Trans II*, 1987.
- (4) Resultados experimentais (ângulos diedro) publicados em *Experimental and Computational Studies on the Effect of Secondary Bonding Interactions on the Spectroscopic Properties and Reactivity of Organo-Chalcogen Compounds*, Elder J. W.

As comparações da estrutura das moléculas da teluricistina e selenocistina revelam que os seus ângulos sofrem uma pequena variação em relação a estrutura da molécula da cistina. Os resultados alcançados também estão próximos dos diteluretos de difenila $\text{Te-Te-C} = 97 - 104^\circ$ e $\text{Te-C-C} = 111.4 - 118.7^\circ$.

Como citado anteriormente, a pequena variação no valor da energia potencial de otimização e do volume molecular é causada devido as rotações dos ângulos C1-C2-C3 , C4-C5-C5 , grupo amina (NH_2), grupo carboxila (COOH), e os ângulos diedros Te2-C4-C5-C6 , C1-Te1-C4-C5 , Te2-Te1-C1-C2 , Te1-C1-C2-C3 e C4-Te2-Te1-C1 . Os ângulos diedros, que estão disponíveis na Tabela 7, estão dentro de um intervalo de $87^\circ \leq \text{C4-Te2-Te1-C1} \leq 125^\circ$ próximos dos intervalos da cistina ($90.22^\circ \leq \text{C4-S2-S1-C1} \leq 102.82^\circ$) e da selenocistina ($79.90^\circ \leq \text{C4-Se2-Se1-C1} \leq 101.27^\circ$). Para averiguar a ocorrência de alguma alteração nos parâmetros geométricos da teluricistina, também foi realizada uma análise do comportamento para os seus confórmeros variando os ângulos diedros (C-Te-Te-C), ou seja, examinamos a variação da energia mínima em função do ângulo diedro próximo de 90° , maior ou igual a 100° . A hipótese é que o mesmo fenômeno que ocorreu para cistina e selenocistina, acontece também para a teluricistina, ou seja, existem mínimos de energia para determinados ângulos diedros próximos ou maiores que 90° . A Figura 24 mostra o comportamento da energia otimizada para os dez confórmeros da teluricistina em função da variação do ângulo diedro C4-Te2-Te1-C1 (variação do ângulo diedro de 0 até 180°).

Ao contrário como ocorre na cistina e selenocistina, alguns confórmeros da estrutura da teluricistina não exibem um mínimo de energia (energia relativa), ao variarmos o ângulo diedro em um intervalo de 0° a 180° . A energia de otimização, ou energia mínima permanece constante, em alguns confórmeros, embora o volume sofra uma variação em função da mudança do ângulo diedro no respectivo intervalo de ângulos diedros $0^\circ \leq \text{C-Te-Te-C} \leq 100^\circ$. De acordo com o trabalho teórico e experimental sobre os diteluretos, os ângulos diedros que envolvem o telúrio são um pouco sensíveis à variação de alguns grupos moleculares, como acontece no grupo metil (ELDER, 2011). Em alguns casos, quando obtida a energia potencial de otimização, ela corresponde a energia mínima, isso acarreta que o confórmero não sofrerá as variações dos seus valores de energia potencial quando variamos os valores dos ângulos diedros. Os comprimentos de ligações entre os átomos de telúrio (Te-Te) aumentam a distância dos átomos não-ligantes, afetando a interação entre átomos ligantes, influenciando no volume do confórmero em alguns casos.

A Figura 23 apresenta dois conforméros (VIII e X) e as respectivas distâncias entre os átomos não-ligantes. Podemos observar que as distâncias do conforméro VIII são da ordem $N1-N2 = 8.390 \text{ \AA}$, $O2-O4 = 9.386 \text{ \AA}$, $O3-O1 = 9.35 \text{ \AA}$ e $C4-C8 = 8.53 \text{ e}$, neste caso, a energia potencial de otimização permanece constante. Entretanto, o conforméro X possui distâncias da ordem ($N1-N2 = 8.970 \text{ \AA}$) e menores que o conforméro VIII, possuindo $O2-O4 = 6.740 \text{ \AA}$, $O3-O1 = 5.575 \text{ \AA}$, $C4-C8 = 6.514 \text{ \AA}$. Neste caso, no conforméro X, as energias potenciais de otimização sofrem uma variação em função de ângulos diedros das moléculas e o volume molecular é menor. As distâncias entre os átomos Te-X ($X = C, H, N, O$) influenciam no comportamento da energia mínima, ou seja, quanto maior a distância entre os átomos, maior é o volume molecular e não ocorre a variação da energia mínima. Entretanto, quanto menor a distância interatômicas, menor o volume e ocorre uma variação da energia mínima. O comportamento similar, ao do conforméro X, é observado para os conforméros II e IX.

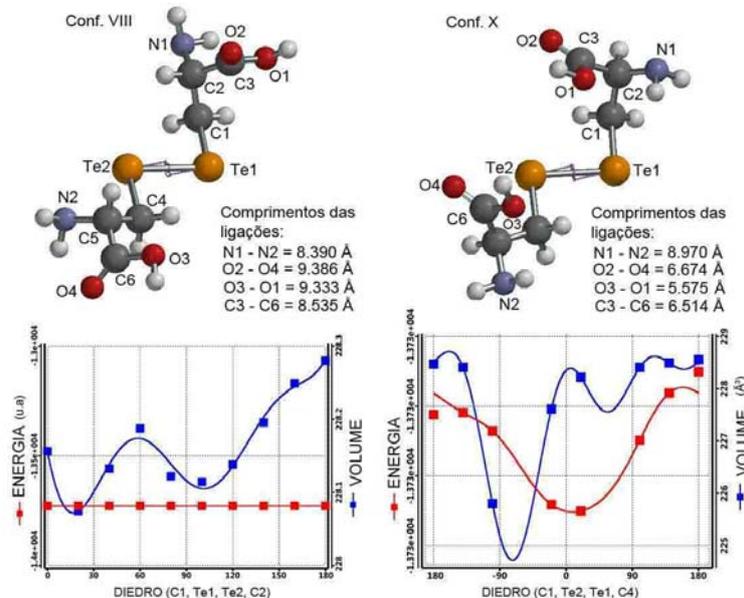


Figura 23 – Comportamento da energia otimizada e do volume molecular em função da variação do ângulo diedro C4-Te2-Te1-C1 da Teluricistina e as distâncias entre átomos não-ligantes.

O conforméro II (Figura 24) apresenta um comportamento peculiar, ou seja, quando o volume molecular é mínimo, a sua energia de otimização é máxima, entretanto, a energia decresce com o aumento do ângulo diedro até atingir um mínimo de energia quando o ângulo diedro atinge 180° . O volume molecular por sua vez, quando o ângulo diedro estiver próximo de 90° , sofre uma redução expressiva em seu valor e, posteriormente, após o ângulo de 90° , aumenta gradativamente até atingir um valor máximo de 180° . O comportamento do volume, em função do ângulo diedro, também foi observado para a cistina e teluricistina, comprovando que ocorre uma variação do volume molecular, apesar da energia de otimização para a molécula teluricistina permanecer constante e, em outros conforméros (II e IX), ocorre uma variação.

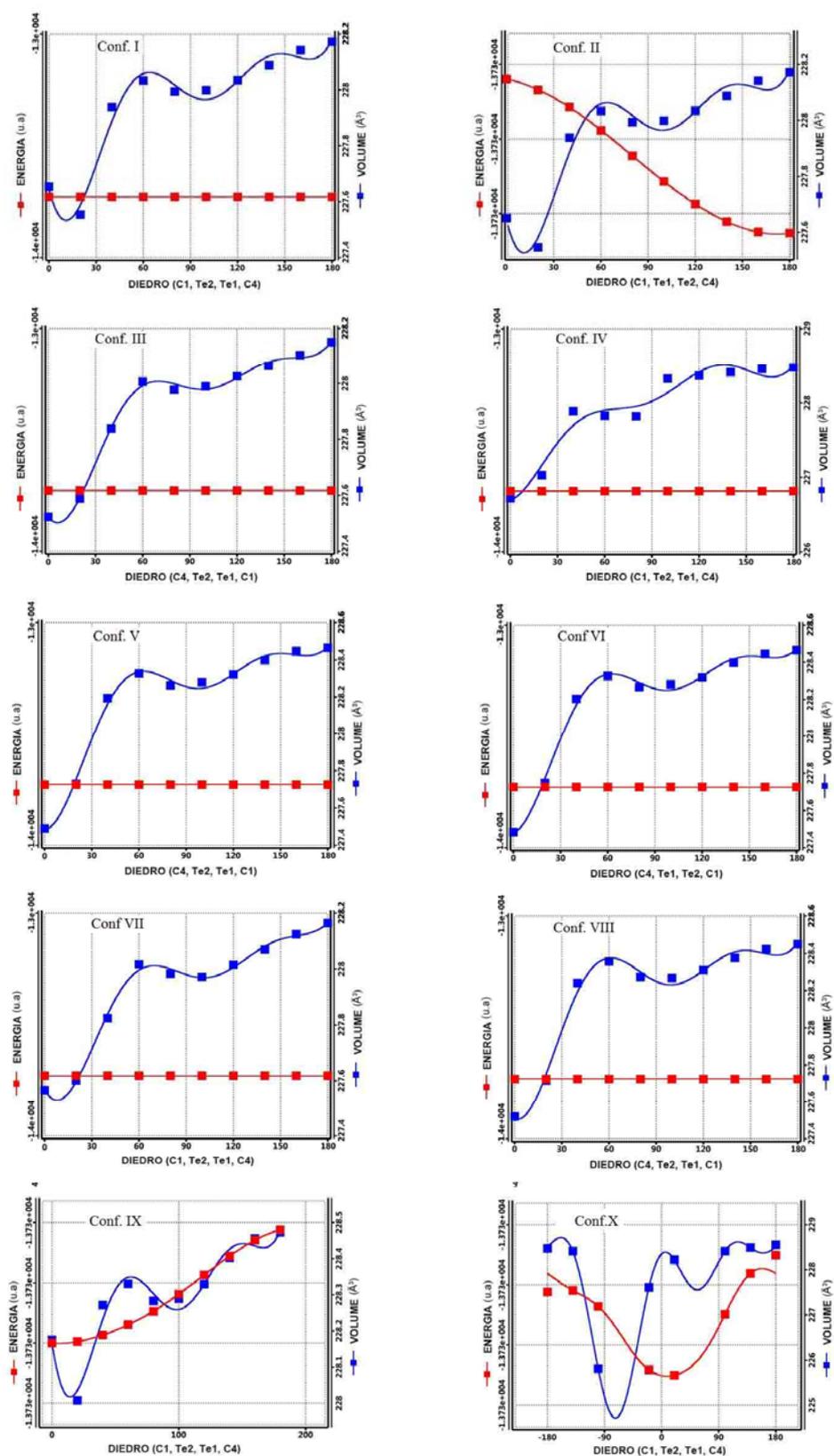


Figura 24 - Representação da variação da energia potencial de otimização e do volume molecular em função da variação do ângulo diedro da Teluricistina usando HF com a função base STO-3G (1 u.a = 1 hartree = 2625.5 kJ/mol⁻¹)

Ao contrário do confórmero II, em que o seu máximo de energia ocorre para C-Te-Te-C em 0° e o mínimo da energia em 180° , o confórmero IX possui um mínimo de energia para um ângulo diedro igual a 0° e um máximo em 180° , ou seja, os confórmeros II e IX apresentam aparentemente comportamentos contrários. Entretanto, este resultado é explicado devido ao sentido de rotação adotado (horário ou anti-horário) e a posição de alguns elementos como carbonos (C4, C5, C6), nitrogênio (N2) e o grupo carbonila. O conforme X (Figuras 23 e 24) mostra que, dependendo da posição que esteja disponível, o grupo (ângulos simples entre os carbonos ou diedros) na molécula, os resultados influenciam no comportamento da energia mínima em função do ângulo diedro, fato que, ao variarmos o ângulo diedro no intervalo de $-180^\circ \leq \text{C-Te-Te-C} \leq 180^\circ$, o comportamento do (Conf. II e IX) é reproduzido. De acordo com (ELDER, 2011) existem 48 diteluretos ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Te}_2$) que exibem ângulos diedros no respectivo intervalo $60^\circ \leq \text{C-Te-Te-C} \leq 120^\circ$. Sendo que o máximo de repulsão entre os pares da molécula de telúrio ocorre para um máximo em 0° e 180° . Os mínimos de energia também podem ocorrer para 90° ou 30° .

De acordo com o trabalho de Tristram Chivers e Risto S. Laitinen (TRISTRAM; RISTO, 2015), as distâncias interatômicas são bem compreendidas para os diteluretos orgânicos R-Te-Te-R, nas quais as ligações Te-Te estão dentro de um alcance de ligação 2.66-2.78 Å, e os ângulos diedros C-Te-Te-C são geralmente próximos de 90° . Porém, de acordo com Elder, em seu trabalho com composto heterocíclicos que envolvem átomos de telúrio, existem máximos ou mínimos que podem ocorrer para ângulos diedros em 0° e 180° , afim de minimizar a repulsão de pares de átomos de telúrio (ELDER, 2011). De certa forma, variações significativas são observadas a partir desse valor. A distância Te-Te não depende dos ângulos de torção. Porém, os efeitos estéricos devem influenciar nos comprimentos Te-Te. Existem poucos diteluretos antiperiplanares (projeção de Newman alternada/estrelada) quando o ângulo diedro C-Te-Te-C = 180° que exibem interação intermoleculares entre o telúrio e os heteroátomos.

A eletronegatividade de Pauling para o Te (2.1) é significativamente menor que Se (2.58) e S (2.55). Conseqüentemente as ligações que envolvem E-X (onde X é mais eletronegativo que os calcogênios) são mais polares para E-Te, permitindo interações de ligações secundárias mais fortes. Entretanto, a energia de ligação π para Te-E (E = C, N, O, P) são significativamente menores que aquelas que contem selênio e, principalmente, para o enxofre. Quando utilizamos o método HF com a função base STO-3G, no caso para as ligações, temos C-Te < C-Se < C-S.

Alguns trabalhos teóricos alegam que as interações que envolvem E-N (E=S, Se, Te) são fortes e responsáveis por vários comportamentos (interações entre os orbitais.) que envolvem organocalcogenios (PANDA; BEHERA, 2014). Como um resultado a interação, E-N seria polarizada na direção oposta a uma ligação N-O. No presente trabalho não abordamos o estudo de polarização da teluriocistina, entretanto, com base na literatura, é correto afirmar que o comportamento da energia de otimização em função dos ângulos diedro ocorre devido às interações interatômicas e intraatômicas.

A teluriocistina, como citada ao longo de todo o trabalho, carece de vários estudos experimentais e teóricos. Dessa maneira, como parte complementar deste presente trabalho, também abordaremos uma investigação sobre a sua densidade de carga, na *subseção 5.4.3.1*, em cada um dos seus confórmeros, utilizando uma análise populacional de Mülliken, Eletrostático e Natural, provenientes do método Hartree-Fock (HF) com a função base STO-3G.

5.3.2 Método Hartree-Fock aplicado à Teluriocistina: função base 3-21G

Nesta subseção que proporciona o estudo da molécula da teluriocistina, utilizamos o software Spartan'14, incluindo o método Hartree-Fock (HF) com a função base 3-21G. A estrutura é otimizada atingindo a sua menor energia de otimização. Posteriormente, foram realizadas as coletas de comprimentos das ligações e ângulos. O número de confórmeros, segundo método HF com a função base 3-21G é aproximadamente de 19500 confórmeros. Para o estudo da energia mínima, em função das variações dos ângulos diedros, foram obtidos dez confórmeros, nos quais estão dispostos na Figura 25. Alguns dos confórmeros da teluriocistina têm estruturas similares ao da cistina (Figuras 14 e 16) e selenocistina (Figuras 18 e 20) e teluriocistina obtida pelo método HF STO-3G (Figura 22).

De acordo com a Tabela 8, os comprimentos de ligação entre carbonos C-C = 1.551 - 1.570 Å, obtidos computacionalmente para a estrutura da teluriocistina mediante HF com a função base 3-21G, estão dentro dos intervalos dos resultados experimentais da cistina (exp. C-C = 1.505 - 1.565 Å), assim como C-N = 1.484-1.491 Å (exp. C-N = 1.444 - 1.488 Å). Igualmente ocorreram para os resultados obtidos computacionalmente para a cistina e a selenocistina, havendo pouca diferença entre os resultados obtidos com as distâncias C-O = 1.215 - 1.392 Å e aqueles foram alcançados por intermédio dos resultados experimentais C-O = 1.207-1.247 Å.

Devido a indisponibilidade experimental do comprimento de ligação Te-C para a teluriocistina, comparamos uma parte dos resultados computacionais como o C-Te = 2.146-2.151 Å, com alguns compostos orgânicos contendo telúrio C-Te = 2.158 Å (ORPEN, *et al.*, 2008) (ALLEN, *et al.*, 1987), C-Te = 2.195-2.208 Å (DEVILLANOVA; WOLF-WALTHER, 2007), resultados de Raios-X do composto 2-di-etil telureto (C₈H₆S₂Te): Te-C = 2.08-2.10 Å. Os comprimentos das ligações, obtidos computacionalmente para Te(1)-Te(2) = 2.738-2.741 Å, estão em conformidade e dentro do intervalo obtido com resultados de outros compostos experimentais (Te1-Te2 = 2.704-2.751 Å) (ALLEN, *et al.*, 1987). Os resultados obtidos pelo método HF, com a função base 3-21G, estão de acordo com algumas estruturas poliméricas como Te₄²⁺, Te₇²⁺ e Te₁₀²⁺ que exibem comprimentos 2.75-2.91 Å (ALLEN, *et al.*, 1987). As distâncias interatômicas na Tabela 8 estão de acordo com trabalhos computacionais obtidos para a selenometionina C-Te = 2.14 2.15 Å (MELNIKOV, *et al.*, 2013) e, a glutatona oxidada Te-Te = 2.704 Å (MM+) (MELNIKOV, *et al.*, 2015).

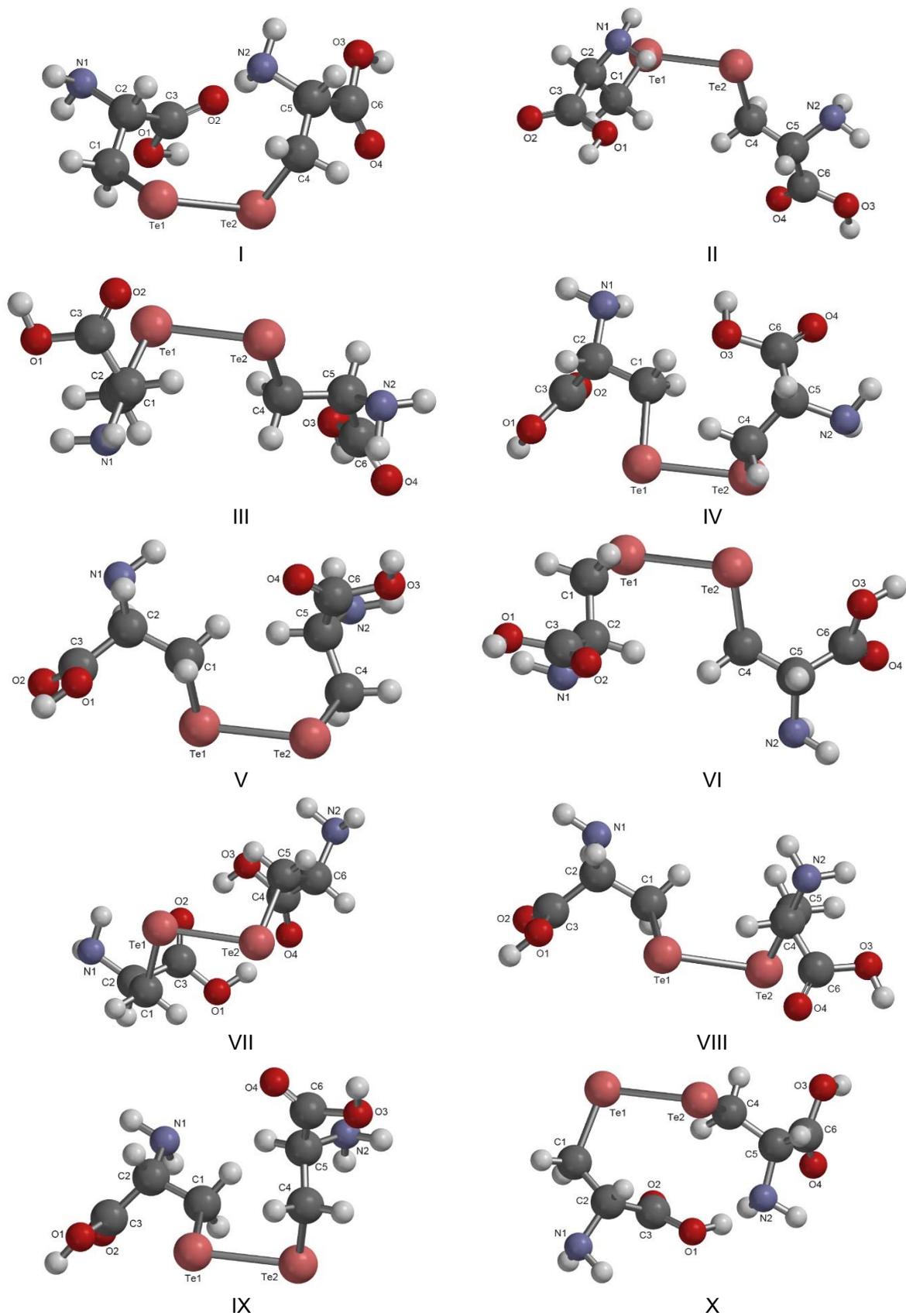


Figura 25 - Dez Conformações da teluriocistina obtidas usando o método HF com a função base 3-21G

As variação dos ângulos das simulações computacionais para os átomos da telurocistina $O-C-O = 110.9-122.5^\circ$, estão próximos dos valores experimentais da cistina $O-C-O = 117.6-125.7^\circ$, os ângulos $O-C-C = 122.9-126.8^\circ$, que estão próximos do intervalo de valores experimentais da molécula da cistina $O-C-C = 115.6-117.6^\circ$. Os ângulos obtidos para $N-C-C = 107.8-113.0^\circ$ estão próximos dos resultados experimentais da cistina, ou seja, $N-C-C = 108.8-110.6^\circ$. As comparações realizadas, permite-nos averiguar que os parâmetros geométricos da telurocistina estão dentro dos valores de intervalos da estrutura da selenocistina e cistina, ou seja, independente da substituição dos calcogênios e do método utilizado, as estruturas permanecem iguais.

Nas análises com os ângulos simples, que envolvem os átomos de telúrio $Te-Te-C = 96.1-98.4^\circ$, foi realizada a comparação com os valores obtidos computacionalmente para a selenocistina $Se-Se-C = 98.1-102.2^\circ$ (Tabela 5) e experimentalmente para a cistina $S-S-C = 104.1-105.7^\circ$ (Tabela 3). Os ângulos $Te-C-C = 96.0-115.6^\circ$, possuem valores próximos aos obtidos computacionalmente para a selenocistina $Se-C-C = 110.6-116.8$ (Tabelas 5 e 6) e experimental para a cistina $S-C-C = 115.7-116.8^\circ$ (Tabela 3). As comparações da estrutura da telurocistina e selenocistina revelam que os seus ângulos sofrem uma variação reduzida em relação a estrutura da cistina. Os resultados obtidos na dissertação de mestrado também estão próximos dos diteluretos de dialila $Te-Te-C = 97 -104^\circ$ e $Te-C-C = 111.4-118.7^\circ$.

O método HF com a função base 3-21G nos permite averiguar a existência de uma pequena variação no valor da energia potencial de otimização e do volume molecular em decorrência das rotações dos ângulos $C1-C2-C3$, $C4-C5-C5$, grupo amina (NH_2), grupo carboxila ($COOH$), e os ângulos diedros $Te_2-C4-C5-C6$, $C1-Te_1-C4-C5$, $Te_2-Te_1-C1-C2$, $Te_1-C1-C2-C3$ e $C4-Te_2-Te_1-C1$. Os ângulos diedros, disponíveis por intermédio da Tabela 8, estão dentro de um intervalo $91.74^\circ \leq C4-Te_2-Te_1-C1 \leq 102.31^\circ$ próximos dos intervalos para a cistina ($90.22^\circ \leq C4-S_2-S_1-C1 \leq 102.82^\circ$) e da selenocistina ($79.90^\circ \leq C4-Se_2-Se_1-C1 \leq 101.27^\circ$).

Tabela 8 – Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energias mínimas (kJ/mol) obtidas para os dez conformeros da Teluriocistina com o método HF e a função base 3-21G no software Spartan'14

DISTÂNCIAS INTERATÔMICAS (Å)											
PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	EXPERIMENTAL
C3 ----- O1	1.388	1.391	1.391	1.397	1.388	1.388	1.390	1.388	1.381	1.388	1.238 (1)
C3 ----- O2	1.217	1.216	1.216	1.215	1.217	1.217	1.217	1.217	1.216	1.217	1.207 (1)
C3 ----- C2	1.558	1.570	1.558	1.554	1.558	1.550	1.558	1.558	1.573	1.558	1.505 (1)
C2 ----- N1	1.488	1.489	1.492	1.492	1.489	1.488	1.489	1.489	1.489	1.489	1.488 (1)
C2 ----- C1	1.552	1.555	1.548	1.555	1.552	1.553	1.554	1.552	1.551	1.552	1.528 (1)
C1 ----- Te1	2.152	2.153	2.149	2.148	2.151	2.152	2.147	2.151	2.155	2.150	2.158 (2)
Te1 ----- Te2	2.740	2.738	2.740	2.738	2.741	2.741	2.740	2.738	2.739	2.741	2.704-2.751 (2 e 3)
Te2 ----- C4	2.151	2.151	2.146	2.146	2.147	2.148	2.146	2.149	2.150	2.147	2.147 (2)
C4 ----- C5	1.558	1.548	1.549	1.553	1.546	1.544	1.554	1.555	1.554	1.549	1.530 (1)
C5 ----- N2	1.486	1.495	1.484	1.483	1.487	1.488	1.491	1.491	1.484	1.484	1.444 (1)
C5 ----- C6	1.554	1.556	1.559	1.559	1.561	1.562	1.552	1.553	1.568	1.559	1.565 (1)
C6 ----- O4	1.215	1.217	1.217	1.217	1.215	1.216	1.215	1.215	1.215	1.217	1.245 (1)
C6 ----- O3	1.392	1.389	1.389	1.389	1.392	1.391	1.392	1.392	1.395	1.389	1.247 (1)
ÂNGULOS SIMPLES (°)											
PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	EXPERIMENTAL
O2 – C3 – O1	122.2	122.1	122.4	121.2	122.5	122.1	122.1	122.3	119.7	122.5	125.7 (1)
O1 – C3 – O2	110.9	112.9	112.0	112.4	112.2	110.7	110.9	110.9	117.3	112.0	117.6 (1)
C2 – C3 – O2	126.8	124.9	125.5	126.3	125.1	127.1	126.8	126.8	122.9	125.4	116.7 (1)
N1 – C2 – C3	107.4	106.9	112.0	107.0	111.3	112.7	107.2	107.1	111.6	112.0	111.4 (1)
C3 – C2 – C1	109.0	112.9	109.5	113.1	111.5	110.1	111.5	111.4	112.0	109.6	114.5 (1)
C1 – C2 – N1	115.7	108.7	110.5	112.9	108.2	110.7	112.9	113.0	110.2	110.3	108.8 (1)
Te1 – C1 – C2	114.9	114.2	111.5	113.7	114.6	111.6	115.6	113.2	116.0	111.5	111.4-118.7 (2)
Te2 – Te1 – C1	97.9	98.2	98.4	98.0	96.3	96.4	98.7	96.6	97.7	96.2	97 -104 (2)
C4 – Te2 – Te1	96.1	98.0	98.3	97.3	96.0	96.1	97.7	96.0	97.3	96.1	97 -104 (2)
C5 – C4 – Te2	114.6	115.4	115.0	114.8	111.6	114.6	116.7	114.6	113.8	114.5	111.4-118.7 (2)
N2 – C5 – C4	108.1	107.8	109.3	111.5	110.7	108.2	108.2	108.1	111.5	108.2	110.6 (1)
C6 – C5 – C4	111.6	112.8	111.9	108.6	110.1	111.6	111.2	111.6	108.2	111.5	114.8 (1)
N2 – C5 – C6	111.4	110.4	111.4	111.7	112.7	111.3	112.1	111.4	106.9	111.4	109.7 (1)
O4 – C6 – C5	125.1	121.7	127.5	125.4	127.1	125.1	127.1	125.1	123.6	125.1	115.6 (1)
C5 – C6 – O3	112.1	118.3	110.4	112.0	110.7	112.2	110.8	112.2	114.0	112.2	117.3 (1)
O4 – C6 – O3	122.6	119.8	121.9	122.4	122.1	122.5	122.0	122.6	122.2	122.5	126.9 (1)
ÂNGULOS DIEDROS (°)											
C1-Te1-Te2-C4	92.82	-96.33	97.14	91.74	93.43	-91.75	102.31	93.52	-94.70	92.31	60-120 (4)
Te2-Te1-C1-C2	-165.68	92.58	-121.06	-98.60	-168.46	-158.35	97.07	-166.73	-102.44	-169.62	-
Te1-Te2-C4-C5	106.57	-122.35	164.49	-146.86	-158.27	-164.88	-89.85	-170.82	-142.52	156.71	-
ENERGIAS MÍNIMAS (KJ/MOL)											
MOLÉCULA	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	EXPERIMENTAL
TELURIOCISTINA	-36.044.331	-36.044.304	-36.044.340	-36.044.345	-36.044.334						-
	-36.044.334	-36.044.335	-36.044.330	-36.044.307	-36.044.337						

- (1) Resultados experimentais (distâncias e ângulos) publicados em **The Crystal and Molecular Structure of Tetragonal L-Cystine**, Michael O. Chaney e Larry K. Steinrauf, 1974.
- (2) Resultado experimental do Te-Te (distância e ângulo) publicado em **Handbook of Chalcogen Chemistry New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium**, Devillanova, A. Francesco e Wolf-Walther, D. Mont, 2007. ORPEN, A. G.; BRAMMER, L.; ALLEN, F. H.; KENNARD, O.; WATSON, D. G. TAYLOR, R. Appendix A: Typical. Interatomic Distances in Organic Compounds and Organometallic Compounds and Coordination Complexes of the d- and f-block metals. In *Structure Correlations*; Bürgi, H.-B., Dunitz, J.D., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany, v. 1, 2008.
- (3) ALLEN, H. Franck; OLGA, Kennard; DAVID, G. Watson; BRAMMER, Lee; GUY Orpem. Tables of bonds determined by X-ray and neutron diffraction. Pat 1. Bond lengths in organic compounds, Journal Chemistry Society. Perkin Trans II, 1987.
- (4) Resultados experimentais (ângulos diedro) publicados em **Experimental and Computational Studies on the Effect of Secondary Bonding Interactions on the Spectroscopic Properties and Reactivity of Organo-Chalcogen Compounds**, Elder J. W.

Como foi realizado e comprovado nas subseções anteriores, usando o método Hartree-Fock com as funções base STO-3G ou 3-21G para a cistina, e STO-3G para a selenocistina e teluriocistina, existem alterações nos parâmetros geométricos dos conformeros quando ocorre uma variação dos ângulos diedros (C-Te-Te-C), ou seja, existe uma energia mínima para todos os conformeros em função do ângulo diedro próximo de 90° , maior ou igual a 100° .

Diante do exposto, é correto afirmarmos que o método HF com a função base 3-21G também fornece ângulos nos quais a energia mínima seja próxima, maior ou igual a 100° . Ou seja, devido ao fato de todos os parâmetros geométricos estarem próximos entre os dois métodos (Tabelas 3, 4, 5, 6, 7 e 8), o comportamento da energia mínima e do volume molecular em função da variação do ângulo diedro C4-Te2-Te1-C1 para teluriocistina, utilizando o método HF com a função base 3-21G, será o mesmo que o obtido mediante o método Hartree-Fock com a função base STO-3G (Figura 24), como também nas Figuras 15, 17, 19 e 21. Com isso, podemos constatar a similaridade entre os gráficos das Figuras 24 e 26.

A eletronegatividade de Pauling para o Te (2.1) é significativamente menor que Se (2.58) e S (2.55). Consequentemente as ligações que envolvem E-X (onde X é mais eletronegativo que os calcogênios) são mais polares para E-Te permitindo interações de ligações secundárias mais fortes. Entretanto, a energia de ligação π para Te-E (E = C, N, O, P) são significativamente menores que aquelas que contem selênio e principalmente para enxofre. Quando utilizamos o método HF com a função base 3-21G, no caso para as ligações temos $C-Te < C-Se < C-S$.

Com o intuito de complementar o trabalho realizado na *subseção 5.3.1*, um estudo sobre as cargas atômicas da teluriocistina, é realizado na *subseção 5.4.3*, onde cada um dos conformeros são avaliados com a análise populacional de Mülliken, Eletrostático e Natural, provenientes do método HF com a função base 3-21G.

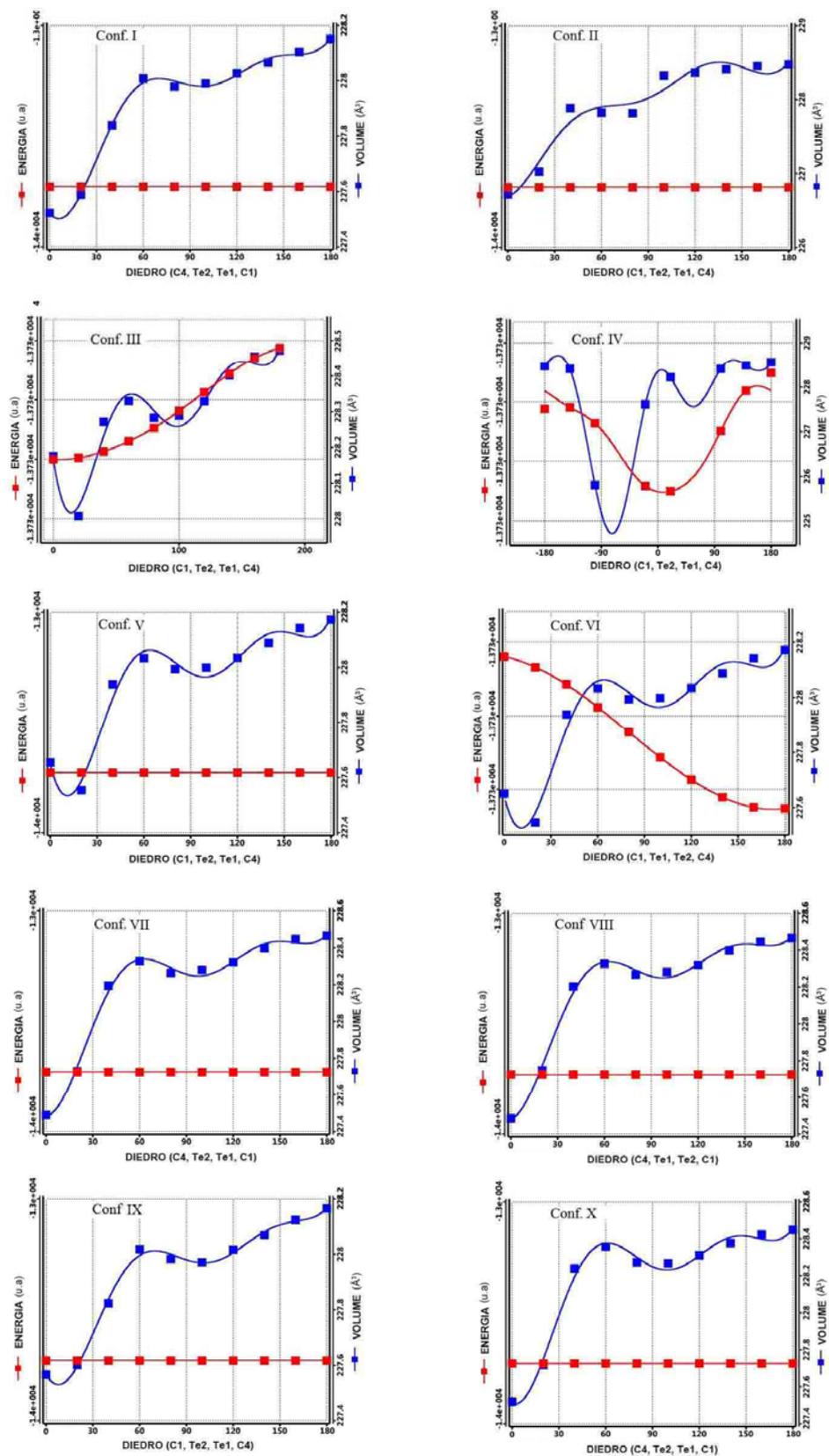


Figura 26 - Representação da variação da energia potencial de otimização e do volume molecular em função da variação do ângulo diedro da Teluricistina usando HF com a função base 3-21G (1 u.a = 1 hartree = 2625.5 kJ/mol⁻¹)

5.4 Cálculos das cargas atômicas

Abordaremos as propriedades moleculares como a análise da população de Mülliken, Natural e Eletrostático, que fornecem a carga em cada átomo, ou seja, a partir dos resultados desses métodos podemos saber quando os átomos que compõem uma molécula apresentam excesso ou deficiência de carga. Isso nos permite identificar a região da molécula que é suscetível aos ataques eletrolíticos ou possui atividade bioativa. As análises de cargas em cada um desses métodos são realizadas para os conformeros obtidos para a cistina, selenocistina e teluriocistina.

De acordo com os modelos de cargas atômicas, Eletrostático, Mülliken e Natural, as cargas positivas indicam uma deficiência de elétrons presentes em um átomo e a carga negativa, ao contrário, um excesso de elétrons.

5.4.1 Cargas atômicas obtidas a partir dos conformeros da Cistina

5.4.1.1 Cargas atômicas para Cistina com método HF STO-3G

Como descrito na revisão bibliográfica deste presente trabalho, diferentes trabalhos teóricos foram realizados com o intuito de calcular as cargas atômicas de moléculas que contém enxofre, onde foi averiguado que ocorre uma variação dos valores de cargas atômicas em decorrência da variação dos comprimentos de ligações entre átomos. Conforme constatamos na Tabela 3, usando o método HF com a função base STO-3G, os resultados computacionais obtidos para os dez conformeros ($S-S = 2.06 \text{ \AA}$) não sofrem variação e, estão próximos dos resultados experimentais cristalográficos ($S-S = 2.04 \text{ \AA}$), ou seja, neste presente trabalho podemos afirmar que a variação nos valores das cargas atômicas ocorre devido a rotação dos carbonos C1-C2-C3, C4-C5-C5 ao redor de S1-S2, e do grupo NH₂ e COOH que rotacionam aleatoriamente em toda estrutura.

As rotações de alguns grupos funcionais, além de ocasionarem pequenas variações nos valores das energias potenciais de otimização, também modificam as cargas atômicas, isso pode ser observado na Tabela 9, onde utilizamos para os cálculos das cargas atômicas os três tipos de modelos, o modelo Eletrostático (representando na Tabela 9 pela letra E), o modelo de Mülliken (representando na Tabela 9 pela letra M) e o modelo Natural (representando na Tabela 9 pela letra N). As cargas atômicas obtidas na Tabela 9 estão em unidades atômicas (u.a).

Tabela 9 – Cargas atômicas (u.a) obtidas utilizando os métodos Eletrostático (E), Mülliken (M) e Natural (N) a partir da simulação computacional nos confôrmeros da cistina com o método Hartree-Fock e a função base STO-3G no software Spartan'14.

ÁTOMOS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
S1	E: -0.056 M: +0.086 N: +0.073	E: -0.035 M: +0.088 N: +0.074	E: -0.040 M: +0.082 N: +0.069	E: -0.034 M: +0.084 N: +0.069	E: -0.052 M: +0.072 N: +0.058	E: -0.048 M: +0.061 N: +0.046	E: -0.018 M: +0.094 N: +0.081	E: -0.035 M: +0.061 N: +0.047	E: -0.033 M: +0.067 N: +0.054	E: -0.022 M: +0.065 N: +0.051
S2	E: -0.061 M: +0.082 N: +0.067	E: -0.044 M: +0.088 N: +0.073	E: -0.035 M: +0.061 N: +0.047	E: -0.025 M: +0.088 N: +0.074	E: -0.014 M: +0.078 N: +0.065	E: -0.031 M: +0.084 N: +0.071	E: -0.055 M: +0.062 N: +0.047	E: -0.029 M: +0.083 N: +0.070	E: -0.041 M: +0.070 N: +0.058	E: -0.063 M: +0.078 N: +0.065
C1	E: -0.146 M: -0.195 N: -0.134	E: -0.162 M: -0.193 N: -0.132	E: -0.227 M: -0.193 N: -0.131	E: -0.207 M: -0.192 N: -0.132	E: -0.243 M: -0.193 N: -0.131	E: -0.241 M: -0.193 N: -0.132	E: -0.292 M: -0.193 N: -0.133	E: -0.252 M: -0.193 N: -0.132	E: -0.127 M: -0.204 N: -0.142	E: -0.306 M: -0.194 N: -0.134
C2	E: -0.074 M: -0.197 N: -0.137	E: +0.243 M: +0.029 N: +0.050	E: +0.113 M: +0.029 N: +0.050	E: -0.128 M: -0.192 N: -0.132	E: -0.334 M: -0.193 N: -0.133	E: -0.153 M: -0.193 N: -0.130	E: -0.125 M: -0.192 N: -0.133	E: +0.122 M: +0.029 N: +0.050	E: +0.131 M: +0.028 N: +0.049	E: +0.213 M: +0.030 N: +0.051
C3	E: +0.268 M: +0.028 N: +0.047	E: +0.599 M: +0.294 N: +0.377	E: +0.726 M: +0.294 N: +0.375	E: +0.232 M: +0.032 N: +0.054	E: +0.115 M: +0.029 N: +0.050	E: +0.100 M: +0.029 N: +0.050	E: +0.088 M: +0.029 N: +0.051	E: +0.726 M: +0.294 N: +0.375	E: +0.677 M: +0.314 N: +0.395	E: +0.652 M: +0.292 N: +0.371
C4	E: +0.268 M: +0.024 N: +0.044	E: -0.164 M: -0.192 N: -0.132	E: -0.162 M: -0.192 N: -0.130	E: +0.196 M: +0.029 N: +0.050	E: +0.224 M: +0.029 N: +0.051	E: +0.164 M: +0.030 N: +0.051	E: +0.135 M: +0.031 N: +0.054	E: -0.173 M: -0.192 N: -0.130	E: -0.203 M: -0.191 N: -0.130	E: -0.135 M: -0.193 N: -0.131
C5	E: +0.586 M: +0.294 N: +0.377	E: +0.213 M: +0.029 N: +0.050	E: +0.114 M: +0.030 N: +0.050	E: +0.625 M: +0.309 N: +0.390	E: +0.651 M: +0.292 N: +0.371	E: +0.668 M: +0.293 N: +0.374	E: +0.673 M: +0.294 N: +0.375	E: +0.130 M: +0.030 N: +0.051	E: +0.152 M: +0.030 N: +0.051	E: +0.111 M: +0.030 N: +0.050
C6	E: +0.594 M: +0.296 N: +0.377	E: +0.615 M: +0.295 N: +0.377	E: +0.669 M: +0.294 N: +0.375	E: +0.629 M: +0.295 N: +0.377	E: +0.723 M: +0.294 N: +0.375	E: +0.729 M: +0.294 N: +0.375	E: +0.645 M: +0.309 N: +0.389	E: +0.655 M: +0.293 N: +0.374	E: +0.660 M: +0.293 N: +0.373	E: +0.664 M: +0.294 N: +0.375
H1	E: +0.069 M: +0.061 N: +0.036	E: +0.087 M: +0.073 N: +0.045	E: +0.114 M: +0.064 N: +0.036	E: +0.108 M: +0.061 N: +0.033	E: +0.137 M: +0.063 N: +0.036	E: +0.081 M: +0.070 N: +0.042	E: +0.101 M: +0.063 N: +0.036	E: +0.141 M: +0.077 N: +0.048	E: +0.057 M: +0.064 N: +0.037	E: +0.129 M: +0.069 N: +0.041
H2	E: +0.053 M: +0.093 N: +0.063	E: +0.092 M: +0.056 N: +0.029	E: +0.137 M: +0.077 N: +0.048	E: +0.100 M: +0.068 N: +0.041	E: +0.158 M: +0.077 N: +0.048	E: +0.107 M: +0.077 N: +0.049	E: +0.071 M: +0.073 N: +0.045	E: +0.119 M: +0.064 N: +0.036	E: +0.097 M: +0.069 N: +0.041	E: +0.153 M: +0.075 N: +0.046
H3	E: +0.082 M: +0.064 N: +0.038	E: +0.046 M: +0.080 N: +0.047	E: +0.110 M: +0.073 N: +0.045	E: +0.072 M: +0.075 N: +0.047	E: +0.122 M: +0.064 N: +0.036	E: +0.144 M: +0.076 N: +0.047	E: +0.141 M: +0.061 N: +0.034	E: +0.074 M: +0.073 N: +0.045	E: +0.125 M: +0.071 N: +0.043	E: +0.104 M: +0.073 N: +0.045
H4	E: +0.085 M: +0.073 N: +0.045	E: +0.095 M: +0.061 N: +0.034	E: +0.089 M: +0.074 N: +0.045	E: +0.080 M: +0.057 N: +0.030	E: +0.138 M: +0.078 N: +0.049	E: +0.120 M: +0.063 N: +0.036	E: +0.155 M: +0.080 N: +0.052	E: +0.114 M: +0.072 N: +0.072	E: +0.079 M: +0.074 N: +0.046	E: +0.084 M: +0.074 N: +0.045
H5	E: +0.025 M: +0.078 N: +0.045	E: +0.092 M: +0.069 N: +0.041	E: +0.084 M: +0.079 N: +0.046	E: +0.002 M: +0.059 N: +0.027	E: +0.084 M: +0.079 N: +0.045	E: +0.089 M: +0.080 N: +0.046	E: +0.070 M: +0.078 N: +0.045	E: +0.084 M: +0.079 N: +0.046	E: +0.054 M: +0.079 N: +0.044	E: +0.065 M: +0.078 N: +0.045
H6	E: +0.042 M: +0.078 N: +0.045	E: +0.050 M: +0.078 N: +0.045	E: +0.305 M: +0.152 N: +0.147	E: +0.056 M: +0.078 N: +0.045	E: +0.063 M: +0.079 N: +0.046	E: +0.042 M: +0.079 N: +0.047	E: +0.052 M: +0.059 N: +0.026	E: +0.304 M: +0.159 N: +0.153	E: +0.326 M: +0.159 N: +0.153	E: +0.326 M: +0.161 N: +0.155
H7	E: +0.294 M: +0.155 N: +0.149	E: +0.294 M: +0.155 N: +0.149	E: +0.305 M: +0.159 N: +0.153	E: +0.319 M: +0.151 N: +0.146	E: +0.325 M: +0.162 N: +0.155	E: +0.299 M: +0.157 N: +0.151	E: +0.322 M: +0.165 N: +0.159	E: +0.303 M: +0.152 N: +0.146	E: +0.308 M: +0.156 N: +0.150	E: +0.312 M: +0.149 N: +0.144
H8	E: +0.294 M: +0.152 N: +0.147	E: +0.295 M: +0.156 N: +0.150	E: +0.351 M: +0.207 N: +0.223	E: +0.313 M: +0.164 N: +0.157	E: +0.311 M: +0.149 N: +0.143	E: +0.296 M: +0.157 N: +0.151	E: +0.308 M: +0.150 N: +0.144	E: +0.353 M: +0.207 N: +0.223	E: +0.350 M: +0.207 N: +0.223	E: +0.346 M: +0.206 N: +0.222
H9	E: +0.276 M: +0.157 N: +0.151	E: +0.360 M: +0.207 N: +0.222	E: +0.058 M: +0.079 N: +0.047	E: +0.306 M: +0.157 N: +0.151	E: +0.302 M: +0.151 N: +0.146	E: +0.348 M: +0.207 N: +0.223	E: +0.313 M: +0.153 N: +0.147	E: +0.046 M: +0.078 N: +0.046	E: +0.043 M: +0.079 N: +0.046	E: +0.058 M: +0.079 N: +0.047
H10	E: +0.282 M: +0.157 N: +0.151	E: +0.301 M: +0.157 N: +0.151	E: +0.299 M: +0.159 N: +0.151	E: +0.298 M: +0.155 N: +0.149	E: +0.302 M: +0.159 N: +0.153	E: +0.306 M: +0.159 N: +0.153	E: +0.306 M: +0.153 N: +0.147	E: +0.301 M: +0.153 N: +0.148	E: +0.303 M: +0.153 N: +0.147	E: +0.298 M: +0.157 N: +0.151
H11	E: +0.365 M: +0.204 N: +0.219	E: +0.293 M: +0.155 N: +0.150	E: +0.302 M: +0.156 N: +0.151	E: +0.346 M: +0.208 N: +0.223	E: +0.349 M: +0.206 N: +0.222	E: +0.305 M: +0.152 N: +0.147	E: +0.343 M: +0.208 N: +0.223	E: +0.313 M: +0.164 N: +0.158	E: +0.313 M: +0.165 N: +0.159	E: +0.304 M: +0.156 N: +0.150
H12	E: +0.363 M: +0.207 N: +0.222	E: +0.360 M: +0.207 N: +0.222	E: +0.345 M: +0.207 N: +0.223	E: +0.357 M: +0.206 N: +0.222	E: +0.355 M: +0.207 N: +0.222	E: +0.350 M: +0.208 N: +0.223	E: +0.337 M: +0.206 N: +0.221	E: +0.334 M: +0.208 N: +0.224	E: +0.337 M: +0.209 N: +0.225	E: +0.347 M: +0.207 N: +0.223
N1	E: -0.821 M: -0.378 N: -0.372	E: -0.806 M: -0.379 N: -0.373	E: -0.819 M: -0.377 N: -0.371	E: -0.852 M: -0.385 N: -0.380	E: -0.844 M: -0.376 N: -0.369	E: -0.795 M: -0.381 N: -0.375	E: -0.804 M: -0.380 N: -0.373	E: -0.816 M: -0.377 N: -0.371	E: -0.817 M: -0.382 N: -0.376	E: -0.846 M: -0.376 N: -0.369
N2	E: -0.754 M: -0.382 N: -0.376	E: -0.800 M: -0.379 N: -0.373	E: -0.792 M: -0.381 N: -0.375	E: -0.808 M: -0.379 N: -0.373	E: -0.809 M: -0.377 N: -0.371	E: -0.815 M: -0.378 N: -0.371	E: -0.804 M: -0.377 N: -0.370	E: -0.793 M: -0.382 N: -0.376	E: -0.797 M: -0.382 N: -0.376	E: -0.796 M: -0.381 N: -0.375
O1	E: -0.420 M: -0.279 N: -0.313	E: -0.418 M: -0.275 N: -0.309	E: -0.447 M: -0.274 N: -0.309	E: -0.415 M: -0.267 N: -0.301	E: -0.432 M: -0.264 N: -0.297	E: -0.432 M: -0.273 N: -0.307	E: -0.451 M: -0.266 N: -0.300	E: -0.447 M: -0.275 N: -0.309	E: -0.446 M: -0.263 N: -0.297	E: -0.421 M: -0.263 N: -0.296
O2	E: -0.600 M: -0.290 N: -0.326	E: -0.589 M: -0.293 N: -0.329	E: -0.602 M: -0.291 N: -0.327	E: -0.555 M: -0.294 N: -0.330	E: -0.575 M: -0.299 N: -0.336	E: -0.586 M: -0.294 N: -0.330	E: -0.553 M: -0.301 N: -0.337	E: -0.604 M: -0.290 N: -0.326	E: -0.569 M: -0.299 N: -0.336	E: -0.574 M: -0.299 N: -0.336
O3	E: -0.420 M: -0.275 N: -0.310	E: -0.421 M: -0.274 N: -0.308	E: -0.430 M: -0.273 N: -0.307	E: -0.424 M: -0.274 N: -0.309	E: -0.446 M: -0.275 N: -0.309	E: -0.447 M: -0.274 N: -0.309	E: -0.433 M: -0.269 N: -0.304	E: -0.433 M: -0.266 N: -0.300	E: -0.434 M: -0.265 N: -0.299	E: -0.429 M: -0.273 N: -0.307
O4	E: -0.595 M: -0.293 N: -0.329	E: -0.594 M: -0.294 N: -0.330	E: -0.571 M: -0.293 N: -0.330	E: -0.589 M: -0.294 N: -0.330	E: -0.610 M: -0.290 N: -0.327	E: -0.599 M: -0.290 N: -0.326	E: -0.525 M: -0.289 N: -0.326	E: -0.539 M: -0.302 N: -0.338	E: -0.545 M: -0.301 N: -0.338	E: -0.574 M: -0.294 N: -0.330

Utilizando os resultados da Tabela 9, pode-se realizar uma comparação com os resultados experimentais obtidos por (DAHAOUI, *et al.*, 2001) e constatar uma precisão nos cálculos deste presente trabalho, ou seja, a eficiência de cada um dos resultados. O intervalo de cargas obtidas para os átomos de enxofre pelo método eletrostático é $-0.056 \text{ u.a} \leq S1 \leq -0.018 \text{ u.a}$ e $-0.063 \text{ u.a} \leq S2 \leq -0.014$, para Mülliken $+0.094 \text{ u.a} \leq S1 \leq +0.061 \text{ u.a}$ e $0.088 \text{ u.a} \leq S2 \leq 0.062$, e Natural $+0.081 \text{ u.a} \leq S1 \leq +0.051 \text{ u.a}$ e $+0.073 \text{ u.a} \leq S2 \leq +0.058$. De acordo com o experimento realizado por S. Dahaoui *et al.*, 2001 usando técnicas de refinamentos, a densidade de carga obtida para o enxofre possui apenas dois valores $+0.096$ ou $+0.21 \text{ u.a}$. Desta forma, o método de análise da população de Mülliken e Natural, forneceram os valores próximos dos experimentais. Entretanto, o método Eletrostático forneceu valores negativos para o enxofre. Os resultados (Mülliken e Natural) também estão em concordância com trabalhos computacionais (0.136 e 0.091) utilizando o método de Hartree-Fock e a função base 6-31G (3df,2p) (MARIA, *et al.*, 2010).

Os átomos de carbono de acordo com os conformeros obtidos na Tabela 9 (métodos E, M e N), possuem cargas negativas (C1 e C2) e, em outras conformações, as cargas positivas (C3, C4 e C5). Comportamento similar ocorre para os átomos de carbono experimentalmente, apresentando as cargas negativas (-0.39 u.a ; -0.37 u.a ; -0.20 u.a e -0.54 u.a) e positivas ($+0.02 \text{ u.a}$ e $+0.32 \text{ u.a}$).

Na Tabela 9, os átomos de hidrogênio possuem cargas positivas, e oxigênio com as cargas negativas. Neste caso, os átomos comportam-se igualmente com os resultados obtidos experimentalmente (DAHAOUI, *et al.*, 2001). As cargas para os átomos de nitrogênio obtidas experimentais são -0.21 u.a e -0.40 u.a . As cargas atômicas obtidas pela análise Eletrostático forneceu valores menores que os resultados experimentais ($-0.852 \leq N1 \leq -0.806$, e $-0.815 \leq N2 \leq -0.754$). Porém, as cargas atômicas obtidas pelos métodos de Mülliken ($-0.385 \text{ u.a} \leq N1 \leq -0.376 \text{ u.a}$, $-0.382 \leq N2 \leq -0.377 \text{ u.a}$) e Natural ($-0.380 \text{ u.a} \leq N1 \leq -0.369 \text{ u.a}$, $-0.376 \text{ u.a} \leq N2 \leq -0.370$) aproximam-se em valores dos resultados experimentais.

A partir das comparações dos três métodos de análise de população de cargas, realizados anteriormente e com o auxílio da Figura 27, que contém os valores de cargas para o átomo de enxofre (S1) obtidas pelo método Eletrostático, Mülliken e Natural, dos dez confórmeros da cistina, observamos que o método eletrostático não é eficaz em obter as cargas para os átomos de enxofre, uma vez que os seus valores concebidos experimentalmente são negativos. Na Figura 28, também observamos que o método eletrostático fornece valores menores que os métodos de Mülliken e Natural, isso ocorre tanto para o átomo de nitrogênio N1 quanto para os átomos N2 que compõem a cistina obtida mediante o método HF com a função base STO-3G.

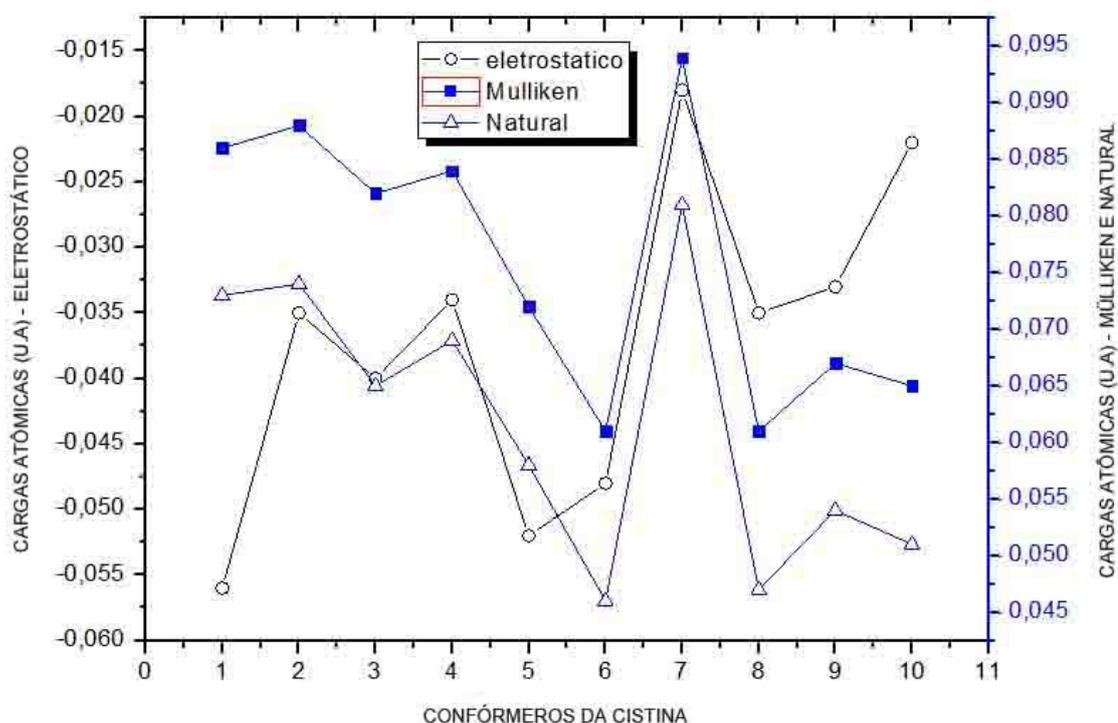


Figura 27 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos de Enxofre (S1), pertencente aos dez confórmeros da Cistina usando o método HF STO-3G

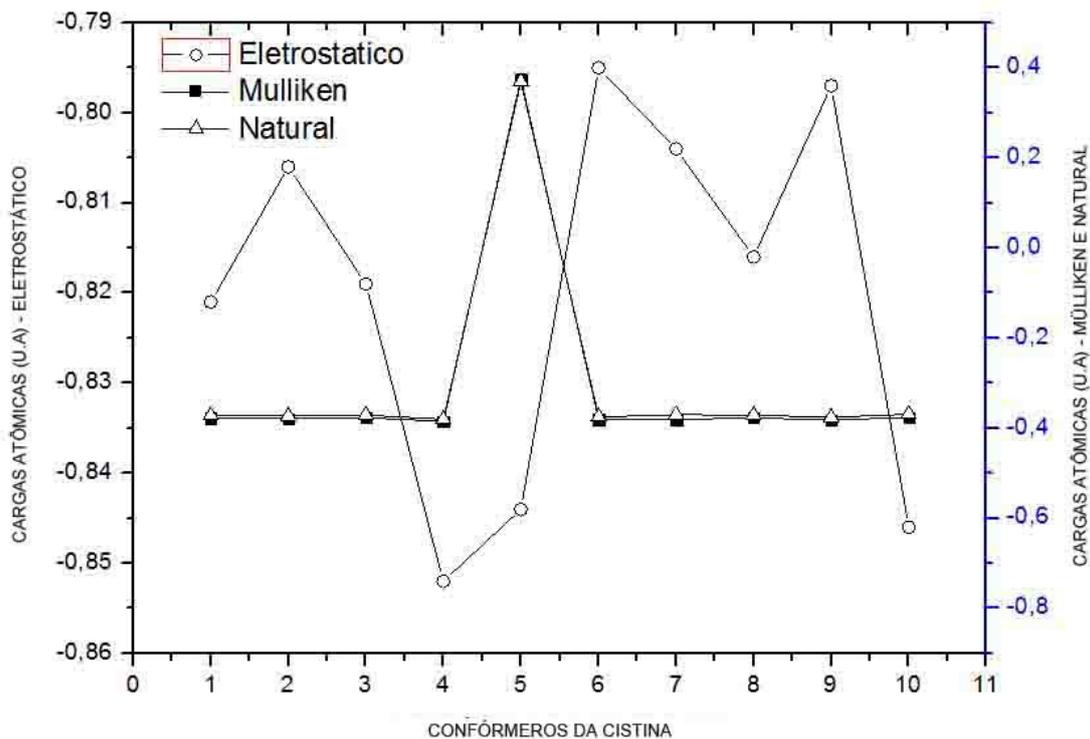


Figura 28 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos de Nitrogênio (N1), pertencente aos dez conformêros da Cistina usando o método HF STO-3G

5.4.1.2 Cargas atômicas para Cistina com método HF 3-21G

Os resultados na Tabela 10, obtidos utilizando o método HF 3-21G, também são comparados com os resultados experimentais obtidos por S. Dahaoui *et al.*, 2001. O intervalo das cargas obtidas, para átomos de enxofre mediante o método Eletrostático, teve uma variação em um intervalo negativo de $-0.133 \text{ u.a} \leq S1 \leq -0.029 \text{ u.a}$, e $-0.124 \text{ u.a} \leq S2 \leq -0.046 \text{ u.a}$, para Mülliken $+0.106 \text{ u.a} \leq S1 \leq +0.046 \text{ u.a}$, e $+0.129 \text{ u.a} \leq S2 \leq +0.046 \text{ u.a}$, e Natural $+0.132 \text{ u.a} \leq S1 \leq +0.068 \text{ u.a}$ e $+0.152 \text{ u.a} \leq S2 \leq 0.080 \text{ u.a}$.

Como vimos a densidade de carga obtida para o enxofre possui dois valores positivos $S = +0.096 \text{ u.a}$ e $S = +0.21 \text{ u.a}$ (DAHAOUI, *et al.*, 2001). Similar aos resultados obtidos anteriormente por meio do método HF com a função base STO-3G, os métodos de população de Mülliken e Natural forneceram valores próximos dos experimentais. O método eletrostático forneceu valores negativos para o enxofre. Os resultados obtidos também estão em concordância aos trabalhos computacionais (0.136 u.a e 0.091 u.a), utilizando o método de Hartree-Fock e funções bases 6-31G (3df, 2p) (MARIA, *et al.*, 2010). O comportamento dos átomos de carbono na Tabela 10 (obtido pelos métodos E, M e N), possuem cargas negativas (C1 e C2) e, em outras conformações, cargas positivas (C3, C4 e C5).

Tabela 10 – Cargas atômicas (u.a) obtidas utilizando os métodos Eletrostático (E), Mülliken (M) e Natural (N) a partir da simulação computacional nos confôrmeros da Cistina com o método Hartree-Fock e a função base 3-21G no software Spartan'14.

ÁTOMOS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
S1	E: -0.058 M: +0.024 N: +0.068	E: -0.133 M: +0.042 N: +0.076	E: -0.128 M: +0.056 N: +0.083	E: -0.061 M: +0.087 N: +0.125	E: -0.040 M: +0.079 N: +0.116	E: -0.054 M: +0.072 N: +0.116	E: -0.162 M: +0.050 N: +0.095	E: -0.078 M: +0.074 N: +0.116	E: -0.082 M: +0.059 N: +0.103	E: -0.081 M: +0.106 N: +0.132
S2	E: -0.029 M: +0.129 N: +0.152	E: -0.124 M: +0.078 N: +0.122	E: -0.115 M: +0.071 N: +0.110	E: -0.109 M: +0.080 N: +0.080	E: -0.085 M: +0.058 N: +0.097	E: -0.046 M: +0.075 N: +0.104	E: -0.099 M: +0.091 N: +0.120	E: -0.081 M: +0.059 N: +0.094	E: -0.112 M: +0.080 N: +0.111	E: -0.102 M: +0.057 N: +0.100
C1	E: -0.389 M: -0.565 N: -0.621	E: -0.198 M: -0.555 N: -0.625	E: -0.254 M: -0.606 N: -0.638	E: -0.271 M: -0.602 N: -0.640	E: -0.442 M: -0.558 N: -0.623	E: -0.532 M: -0.588 N: -0.641	E: -0.291 M: -0.586 N: -0.632	E: -0.333 M: -0.591 N: -0.641	E: -0.400 M: -0.593 N: -0.646	E: -0.347 M: -0.586 N: -0.640
C2	E: +0.336 M: -0.182 N: -0.162	E: +0.347 M: -0.230 N: -0.175	E: +0.423 M: -0.165 N: -0.169	E: +0.347 M: -0.156 N: -0.144	E: +0.420 M: -0.186 N: -0.161	E: +0.322 M: -0.177 N: -0.151	E: +0.361 M: -0.178 N: -0.164	E: +0.379 M: -0.178 N: -0.153	E: +0.301 M: -0.174 N: -0.144	E: +0.320 M: -0.150 N: -0.148
C3	E: +0.868 M: -0.881 N: -0.899	E: -0.091 M: -0.599 N: -0.630	E: +0.824 M: +0.906 N: +0.916	E: -0.536 M: -0.606 N: -0.643	E: -0.353 M: -0.569 N: -0.623	E: -0.517 M: -0.556 N: -0.624	E: +0.007 M: -0.638 N: -0.654	E: -0.486 M: -0.568 N: -0.627	E: -0.278 M: -0.585 N: -0.629	E: -0.247 M: -0.565 N: -0.623
C4	E: -0.529 M: -0.558 N: -0.614	E: +0.125 M: -0.194 N: -0.159	E: -0.272 M: -0.559 N: -0.614	E: +0.410 M: -0.178 N: -0.158	E: +0.437 M: -0.159 N: +0.157	E: +0.626 M: -0.185 N: -0.161	E: +0.317 M: -0.136 N: -0.150	E: +0.377 M: -0.181 N: -0.157	E: +0.128 M: -0.183 N: -0.162	E: +0.288 M: -0.179 N: -0.161
C5	E: +0.375 M: -0.186 N: -0.163	E: +0.908 M: +0.928 N: +0.920	E: +0.247 M: -0.185 N: -0.152	E: +0.886 M: +0.931 N: +0.938	E: +0.838 M: +0.908 N: +0.919	E: +0.888 M: +0.890 N: +0.900	E: +0.888 M: +0.905 N: +0.915	E: +0.887 M: +0.890 N: +0.890	E: +0.886 M: +0.918 N: +0.918	E: +0.886 M: +0.880 N: +0.899
C6	E: +0.842 M: +0.880 N: +0.892	E: +0.916 M: +0.891 N: +0.902	E: +1.036 M: +0.905 N: +0.897	E: +1.020 M: +0.947 N: +0.934	E: +0.898 M: +0.891 N: +0.900	E: +0.879 M: +0.929 N: +0.915	E: +0.836 M: +0.883 N: +0.897	E: +0.841 M: +0.925 N: +0.922	E: +1.017 M: +0.949 N: +0.920	E: +0.965 M: +0.913 N: +0.918
H1	E: +0.172 M: +0.248 N: +0.249	E: +0.144 M: +0.254 N: +0.261	E: +0.141 M: +0.260 N: +0.263	E: +0.139 M: +0.274 N: +0.256	E: +0.199 M: +0.275 N: +0.269	E: +0.210 M: +0.273 N: +0.267	E: +0.163 M: +0.246 N: +0.254	E: +0.168 M: +0.274 N: +0.266	E: +0.168 M: +0.270 N: +0.265	E: +0.152 M: +0.240 N: +0.245
H2	E: +0.192 M: +0.276 N: +0.268	E: +0.128 M: +0.280 N: +0.274	E: +0.151 M: +0.288 N: +0.277	E: +0.122 M: +0.252 N: +0.252	E: +0.214 M: +0.258 N: +0.264	E: +0.221 M: +0.239 N: +0.246	E: +0.159 M: +0.288 N: +0.279	E: +0.128 M: +0.244 N: +0.248	E: +0.202 M: +0.245 N: +0.258	E: +0.164 M: +0.262 N: +0.260
H3	E: +0.072 M: +0.288 N: +0.276	E: +0.047 M: +0.326 N: +0.294	E: +0.022 M: +0.316 N: +0.287	E: +0.078 M: +0.276 N: +0.267	E: +0.035 M: +0.296 N: +0.277	E: +0.090 M: +0.281 N: +0.269	E: +0.045 M: +0.300 N: +0.277	E: +0.053 M: +0.285 N: +0.271	E: +0.062 M: +0.275 N: +0.267	E: +0.088 M: +0.286 N: +0.273
H4	E: +0.400 M: +0.321 N: +0.391	E: +0.145 M: +0.327 N: +0.295	E: +0.411 M: +0.364 N: +0.419	E: +0.233 M: +0.298 N: +0.279	E: +0.172 M: +0.267 N: +0.263	E: +0.222 M: +0.258 N: +0.264	E: +0.055 M: +0.312 N: +0.285	E: +0.236 M: +0.272 N: +0.273	E: +0.176 M: +0.276 N: +0.265	E: +0.140 M: +0.236 N: +0.241
H5	E: +0.415 M: +0.324 N: +0.390	E: +0.072 M: +0.261 N: +0.263	E: +0.383 M: +0.358 N: +0.416	E: +0.245 M: +0.286 N: +0.283	E: +0.177 M: +0.270 N: +0.270	E: +0.196 M: +0.270 N: +0.266	E: +0.077 M: +0.262 N: +0.266	E: +0.223 M: +0.270 N: +0.266	E: +0.152 M: +0.280 N: +0.273	E: +0.136 M: +0.283 N: +0.273
H6	E: +0.536 M: +0.419 N: +0.494	E: +0.077 M: +0.251 N: +0.245	E: +0.541 M: +0.424 N: +0.500	E: +0.068 M: +0.284 N: +0.274	E: -0.003 M: +0.268 N: +0.254	E: -0.016 M: +0.295 N: +0.277	E: +0.055 M: +0.279 N: +0.269	E: +0.039 M: +0.293 N: +0.274	E: +0.106 M: +0.279 N: +0.264	E: +0.84 M: +0.291 N: +0.278
H7	E: +0.226 M: +0.261 N: +0.259	E: +0.396 M: +0.337 N: +0.401	E: +0.181 M: +0.276 N: +0.268	E: +0.425 M: +0.330 N: +0.393	E: +0.404 M: +0.338 N: +0.400	E: +0.411 M: +0.322 N: +0.387	E: +0.465 M: +0.327 N: +0.390	E: +0.430 M: +0.322 N: +0.387	E: +0.398 M: +0.367 N: +0.426	E: +0.398 M: +0.321 N: +0.391
H8	E: +0.205 M: +0.275 N: +0.271	E: +0.373 M: +0.332 N: +0.393	E: +0.175 M: +0.284 N: +0.281	E: +0.411 M: +0.312 N: +0.382	E: +0.404 M: +0.327 N: +0.393	E: +0.410 M: +0.311 N: +0.383	E: +0.428 M: +0.329 N: +0.394	E: +0.425 M: +0.316 N: +0.386	E: +0.349 M: +0.357 N: +0.417	E: +0.405 M: +0.323 N: +0.389
H9	E: +0.072 M: +0.289 N: +0.277	E: +0.411 M: +0.319 N: +0.385	E: +0.093 M: +0.272 N: +0.266	E: +0.428 M: +0.326 N: +0.390	E: +0.414 M: +0.311 N: +0.383	E: +0.438 M: +0.330 N: +0.393	E: +0.387 M: +0.324 N: +0.393	E: +0.436 M: +0.330 N: +0.394	E: +0.431 M: +0.325 N: +0.388	E: +0.445 M: +0.333 N: +0.397
H10	E: +0.406 M: +0.331 N: +0.389	E: +0.416 M: +0.310 N: +0.381	E: +0.420 M: +0.320 N: +0.385	E: +0.439 M: +0.312 N: +0.382	E: +0.412 M: +0.322 N: +0.387	E: +0.432 M: +0.313 N: +0.383	E: +0.395 M: +0.319 N: +0.386	E: +0.427 M: +0.328 N: +0.392	E: +0.437 M: +0.311 N: +0.381	E: +0.456 M: +0.313 N: +0.383
H11	E: +0.409 M: +0.315 N: +0.385	E: +0.516 M: +0.420 N: +0.496	E: +0.421 M: +0.311 N: +0.382	E: +0.512 M: +0.426 N: +0.501	E: +0.541 M: +0.419 N: +0.495	E: +0.512 M: +0.417 N: +0.493	E: +0.528 M: +0.414 N: +0.490	E: +0.506 M: +0.417 N: +0.493	E: +0.527 M: +0.426 N: +0.501	E: +0.531 M: +0.418 N: +0.493
H12	E: +0.519 M: +0.418 N: +0.493	E: +0.525 M: +0.418 N: +0.495	E: +0.506 M: +0.473 N: +0.528	E: +0.581 M: +0.453 N: +0.526	E: +0.518 M: +0.415 N: +0.492	E: +0.508 M: +0.420 N: +0.495	E: +0.537 M: +0.420 N: +0.495	E: +0.521 M: +0.419 N: +0.494	E: +0.449 M: +0.475 N: +0.525	E: +0.525 M: +0.420 N: +0.496
N1	E: -1.053 M: -0.767 N: -0.914	E: -0.939 M: -0.787 N: -0.930	E: -1.021 M: -0.871 N: -0.956	E: -1.114 M: -0.763 N: -0.909	E: -1.097 M: -0.815 N: -0.935	E: -1.155 M: -0.765 N: -0.908	E: -1.200 M: -0.796 N: -0.921	E: -1.126 M: -0.770 N: -0.905	E: -0.849 M: -0.853 N: -0.952	E: -1.035 M: -0.768 N: -0.914
N2	E: -1.083 M: -0.772 N: -0.910	E: -1.135 M: -0.764 N: -0.907	E: -1.120 M: -0.764 N: -0.907	E: -1.172 M: -0.779 N: -0.910	E: -1.125 M: -0.765 N: -0.907	E: -1.118 M: -0.777 N: -0.907	E: -1.019 M: -0.765 N: -0.915	E: -1.118 M: -0.784 N: -0.916	E: -1.147 M: -0.772 N: -0.906	E: -1.204 M: -0.794 N: -0.918
O1	E: -0.620 M: -0.603 N: -0.625	E: -0.630 M: -0.596 N: -0.619	E: -0.607 M: -0.604 N: -0.629	E: -0.684 M: -0.663 N: -0.689	E: -0.603 M: -0.604 N: -0.627	E: -0.624 M: -0.617 N: -0.641	E: -0.608 M: -0.599 N: -0.620	E: -0.648 M: -0.598 N: -0.612	E: -0.603 M: -0.599 N: -0.624	E: -0.620 M: -0.605 N: -0.627
O2	E: -0.855 M: -0.721 N: -0.760	E: -0.795 M: -0.725 N: -0.763	E: -0.837 M: -0.716 N: -0.753	E: -0.796 M: -0.704 N: -0.740	E: -0.852 M: -0.720 N: -0.758	E: -0.799 M: -0.711 N: -0.747	E: -0.863 M: -0.723 N: -0.762	E: -0.790 M: -0.728 N: -0.772	E: -0.808 M: -0.716 N: -0.753	E: -0.841 M: -0.720 N: -0.759
O3	E: -0.614 M: -0.604 N: -0.623	E: -0.646 M: -0.616 N: -0.639	E: -0.728 M: -0.644 N: -0.667	E: -0.686 M: -0.636 N: -0.674	E: -0.647 M: -0.618 N: -0.642	E: -0.636 M: -0.594 N: -0.609	E: -0.615 M: -0.605 N: -0.627	E: -0.625 M: -0.597 N: -0.616	E: -0.729 M: -0.628 N: -0.642	E: -0.638 M: -0.608 N: -0.632
O4	E: -0.817 M: -0.721 N: -0.761	E: -0.853 M: -0.708 N: -0.756	E: -0.893 M: -0.770 N: -0.794	E: -0.915 M: -0.746 N: -0.767	E: -0.836 M: -0.711 N: -0.746	E: -0.764 M: -0.726 N: -0.770	E: -0.849 M: -0.720 N: -0.760	E: -0.792 M: -0.723 N: -0.767	E: -0.779 M: -0.789 N: -0.825	E: -0.843 M: -0.706 N: -0.749

Um comportamento similar ocorre, ao mesmo tempo, para átomos de carbono que foram obtidos experimentalmente, os quais possuem cargas negativas (-0.39 u.a; -0.37 u.a; -0.20 u.a e -0.54 u.a) e positivas (+0.02 u.a e +0.32 u.a). Estes valores experimentais, por sua vez, estão próximos dos resultados computacionais expostos na Tabela 10 direcionados para os átomos de carbono.

Na Tabela 10, os átomos de hidrogênio possuem cargas positivas e os oxigênios têm cargas negativas, ou seja, comportam-se igualmente aos resultados obtidos experimentais (DAHAOUI, *et al.*, 2001). As cargas atômicas dos átomos de nitrogênio obtidas pelos métodos eletrostáticos fornecem valores menores que os resultados experimentais ($-1.155 \text{ u.a} \leq N1 \leq -0.849 \text{ u.a}$, $-1.172 \text{ u.a} \leq N2 \leq -1.019 \text{ u.a}$) e o método de Mülliken ($-0.871 \text{ u.a} \leq N1 \leq -0.767 \text{ u.a}$, $-0.794 \text{ u.a} \leq N2 \leq -0.765 \text{ u.a}$); Natural ($-0.952 \text{ u.a} \leq N1 \leq -0.908 \text{ u.a}$; $-0.794 \text{ u.a} \leq N2 \leq -0.765 \text{ u.a}$). Ambos os métodos não coincidem e nem estão próximos dos resultados experimentais da cistina (-0.21 u.a e -0.40 u.a).

Diante do exposto, os métodos de Mulliken e Natural de análise de população de cargas, são eficazes em obter as cargas para os átomos de enxofre. Entretanto, os três métodos não são eficazes em obter as cargas dos átomos de nitrogênio que compõem a cistina, obtida mediante HF com a função base 3-21G. A Figura 29 exhibe as cargas atômicas obtidas pelo método Eletrostático, Mülliken e Natural dos átomos de enxofre (S1), pertencentes aos dez confórmeros da cistina (HF 3-21G).

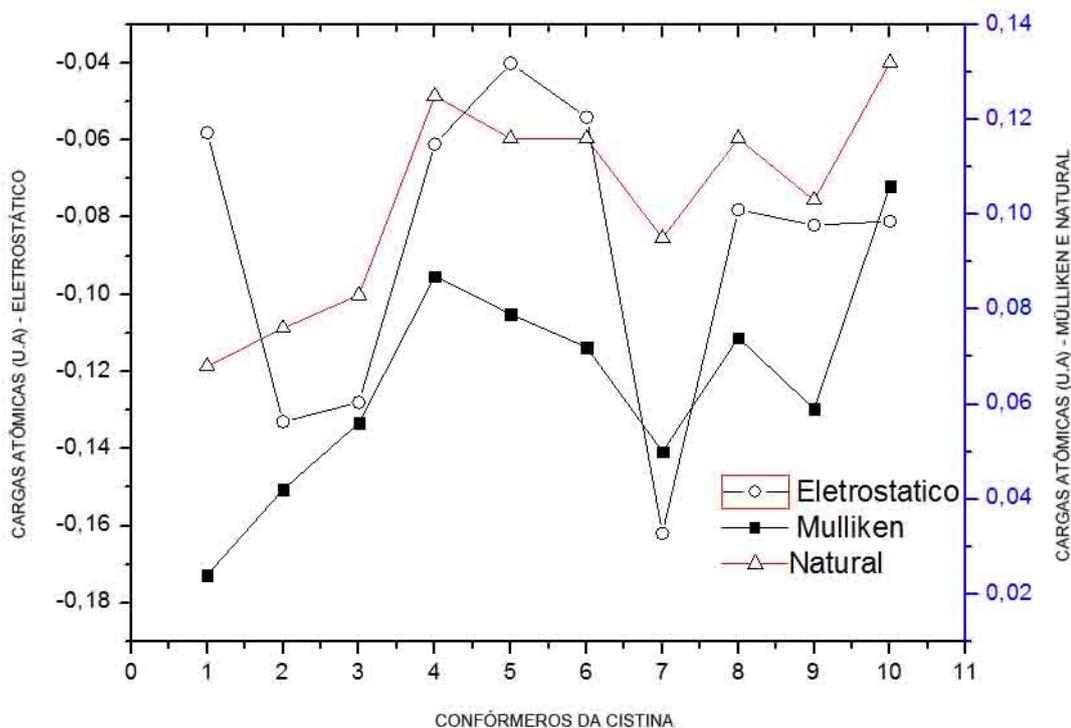


Figura 29 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos de Enxofre (S1), pertencente aos dez confórmeros da Cistina usando o método HF 3-21G

5.4.2 Cargas atômicas obtidas a partir dos confórmeros da Selenocistina

5.4.2.1 Cargas atômicas para Selenocistina com método HF STO-3G

A partir das moléculas otimizadas utilizando o método Hartree-Fock com a função base STO-3G, na *subseção 5.2.1*, obtivemos as cargas atômicas utilizando as três análises, o método Eletrostático, análise da população Mülliken e Natural. Como não há disponível na literatura trabalhos experimentais sobre as cargas atômicas voltadas para a selenocistina, iremos comparar os resultados que foram obtidos com os de trabalhos computacionais realizados com os organocalcogênios contendo enxofre, selênio e o telúrio, no qual o selênio tem cargas atômicas: 0.020 u.a, 0.033 u.a, 0.038 u.a, 0.042 u.a, 0.055 u.a, 0.056 u.a (PANDA; BEHERA, 2014).

Na Tabela 11 temos os resultados obtidos utilizando o método HF STO-3G. O intervalo de cargas obtidas para átomos de selênio, pelo método Eletrostático, variou em um intervalo negativo de $-0.173 \text{ u.a} \leq \text{Se1} \leq -0.073 \text{ u.a}$, e $-0.146 \text{ u.a} \leq \text{Se2} \leq -0.084 \text{ u.a}$; para Mülliken: $+0.014 \text{ u.a} \leq \text{Se1} \leq +0.052 \text{ u.a}$, e $+0,018 \text{ u.a} \leq \text{Se2} \leq +0.043 \text{ u.a}$; e Natural: $+0.05 \leq \text{Se1} \leq +0.039$, e $+0.003 \text{ u.a} \leq \text{Se2} \leq 0.030 \text{ u.a}$. O método eletrostático forneceu os valores negativos para os átomos de selênio.

O método de população de Mülliken e Natural fornecem valores próximos dos teóricos citados acima (PANDA; BEHERA, 2014). Uma melhor visualização dos resultados obtidas pelos três métodos de análise de população de cargas, é destacada na Figura 30 para os átomos de selênio (Se1) pertencente aos dez confórmeros da molécula da selenocistina.

Como vimos anteriormente para os confórmeros obtidos para a cistina, os átomos de carbono, de acordo com a Tabela 12 (métodos E, M e N), possuem as cargas negativas (C1 e C2) e, em outras conformações possuem cargas positivas (C3, C4 e C5), o mesmo ocorre para a molécula da selenocistina conforme a Tabela 11. As cargas atômicas para os átomos de carbono que compõem a selenocistina (Tabela 11), como a cistina (Tabela 12), estão próximas entre si e aos valores experimentais da cistina, que contém cargas negativas (-0.39; -0.37; -0.20 e -0.54) e positivas (+0.02 e +0.32) (DAHAOUI, *et al.*, 2001).

Tabela 11 - Cargas atômicas (u.a) obtidas utilizando os métodos Eletrostático (E), Mülliken (M) e Natural (N) a partir da simulação computacional nos confórmeros da Selenocistina com o método Hartree-Fock e a função base STO-3G no software Spartan'14.

ÁTOMOS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
Se1	E: -0.148 M: +0.019 N: +0.005	E: -0.080 M: +0.052 N: +0.039	E: -0.133 M: +0.017 N: +0.003	E: -0.123 M: +0.014 N: +0.001	E: -0.124 M: +0.014 N: +0.001	E: -0.073 M: +0.028 N: +0.014	E: -0.143 M: +0.024 N: +0.011	E: -0.173 M: +0.015 N: +0.001	E: -0.080 M: +0.052 N: +0.039	E: -0.132 M: +0.026 N: +0.013
Se2	E: -0.084 M: +0.030 N: +0.017	E: -0.091 M: +0.018 N: +0.003	E: -0.094 M: +0.043 N: +0.030	E: -0.106 M: +0.031 N: +0.018	E: -0.106 M: +0.031 N: +0.018	E: -0.073 M: +0.028 N: +0.014	E: -0.146 M: +0.022 N: +0.007	E: -0.113 M: +0.032 N: +0.018	E: -0.091 M: +0.018 N: +0.003	E: -0.103 M: +0.025 N: +0.013
C1	E: -0.174 M: -0.185 N: -0.119	E: -0.237 M: -0.180 N: -0.113	E: -0.166 M: -0.185 N: -0.122	E: +0.133 M: +0.031 N: -0.115	E: +0.134 M: -0.180 N: -0.115	E: -0.261 M: -0.180 N: -0.113	E: -0.035 M: -0.175 N: -0.107	E: +0.065 M: -0.179 N: -0.112	E: -0.096 M: -0.181 N: -0.116	E: +0.018 M: -0.192 N: -0.125
C2	E: -0.073 M: -0.182 N: -0.117	E: -0.096 M: -0.181 N: -0.116	E: -0.129 M: -0.182 N: -0.116	E: -0.169 M: -0.198 N: -0.133	E: -0.167 M: -0.198 N: -0.133	E: -0.261 M: -0.180 N: -0.113	E: +0.003 M: -0.188 N: -0.122	E: -0.110 M: -0.184 N: -0.119	E: -0.237 M: -0.180 N: -0.113	E: -0.223 M: -0.203 N: -0.138
C3	E: +0.205 M: +0.032 N: +0.052	E: +0.170 M: +0.032 N: +0.052	E: +0.606 M: +0.031 N: +0.051	E: -0.100 M: +0.033 N: +0.052	E: +0.023 M: +0.031 N: +0.052	E: +0.038 M: +0.031 N: +0.052	E: +0.077 M: +0.027 N: +0.047	E: +0.398 M: +0.031 N: +0.052	E: +0.170 M: +0.032 N: +0.052	E: -0.006 M: +0.030 N: +0.049
C4	E: +0.090 M: +0.031 N: +0.052	E: +0.061 M: +0.031 N: +0.052	E: +0.197 M: +0.030 N: +0.049	E: +0.026 M: +0.031 N: +0.052	E: -0.098 M: +0.033 N: +0.052	E: +0.038 M: +0.031 N: +0.052	E: +0.375 M: +0.025 N: +0.046	E: +0.185 M: +0.032 N: +0.051	E: +0.061 M: +0.031 N: +0.052	E: +0.615 M: +0.026 N: +0.043
C5	E: +0.724 M: +0.295 N: +0.375	E: +0.760 M: +0.295 N: +0.375	E: +0.661 M: +0.295 N: +0.376	E: +0.729 M: +0.313 N: +0.392	E: +0.670 M: +0.300 N: +0.383	E: +0.765 M: +0.295 N: +0.375	E: +0.767 M: +0.287 N: +0.370	E: +0.522 M: +0.306 N: +0.389	E: +0.633 M: +0.296 N: +0.377	E: +0.810 M: +0.309 N: +0.396
C6	E: +0.584 M: +0.298 N: +0.379	E: +0.633 M: +0.296 N: +0.377	E: +0.465 M: +0.294 N: +0.374	E: +0.672 M: +0.300 N: +0.383	E: +0.728 M: +0.313 N: +0.392	E: +0.765 M: +0.295 N: +0.375	E: +0.547 M: +0.306 N: +0.388	E: +0.684 M: +0.304 N: +0.388	E: +0.759 M: +0.295 N: +0.375	E: +0.501 M: +0.335 N: +0.426
H1	E: +0.092 M: +0.088 N: +0.058	E: +0.090 M: +0.085 N: +0.056	E: +0.101 M: +0.080 N: +0.052	E: +0.146 M: +0.087 N: +0.058	E: +0.027 M: +0.084 N: +0.055	E: +0.150 M: +0.075 N: +0.046	E: +0.105 M: +0.079 N: +0.049	E: +0.024 M: +0.086 N: +0.057	E: +0.090 M: +0.085 N: +0.056	E: +0.055 M: +0.074 N: +0.045
H2	E: +0.090 M: +0.078 N: +0.050	E: +0.090 M: +0.067 N: +0.039	E: +0.121 M: +0.089 N: +0.059	E: +0.127 M: +0.076 N: +0.047	E: +0.046 M: +0.088 N: +0.057	E: +0.161 M: +0.085 N: +0.055	E: +0.090 M: +0.090 N: +0.060	E: +0.067 M: +0.085 N: +0.055	E: +0.090 M: +0.067 N: +0.039	E: +0.075 M: +0.077 N: +0.049
H3	E: +0.121 M: +0.090 N: +0.059	E: +0.149 M: +0.083 N: +0.053	E: +0.085 M: +0.076 N: +0.049	E: +0.027 M: +0.084 N: +0.055	E: +0.127 M: +0.076 N: +0.047	E: +0.150 M: +0.075 N: +0.046	E: +0.041 M: +0.076 N: +0.048	E: +0.087 M: +0.081 N: +0.053	E: +0.142 M: +0.075 N: +0.046	E: +0.083 M: +0.093 N: +0.062
H4	E: +0.135 M: +0.086 N: +0.056	E: +0.142 M: +0.075 N: +0.046	E: +0.033 M: +0.093 N: +0.063	E: +0.047 M: +0.088 N: +0.057	E: +0.145 M: +0.087 N: +0.058	E: +0.161 M: +0.085 N: +0.055	E: +0.070 M: +0.092 N: +0.063	E: +0.131 M: +0.091 N: +0.061	E: +0.149 M: +0.083 N: +0.053	E: +0.100 M: +0.079 N: +0.051
H5	E: +0.063 M: +0.082 N: +0.049	E: +0.064 M: +0.083 N: +0.050	E: -0.043 M: +0.082 N: +0.049	E: +0.102 M: +0.081 N: +0.048	E: +0.088 M: +0.081 N: +0.047	E: +0.117 M: +0.082 N: +0.048	E: +0.079 M: +0.076 N: +0.042	E: -0.032 M: +0.065 N: +0.033	E: +0.064 M: +0.083 N: +0.050	E: +0.107 M: +0.082 N: +0.047
H6	E: +0.097 M: +0.082 N: +0.048	E: +0.107 M: +0.082 N: +0.048	E: +0.064 M: +0.079 N: +0.045	E: +0.086 M: +0.081 N: +0.047	E: +0.101 M: +0.081 N: +0.048	E: +0.117 M: +0.082 N: +0.048	E: -0.002 M: +0.094 N: +0.059	E: +0.049 M: +0.079 N: +0.045	E: +0.108 M: +0.082 N: +0.048	E: -0.064 M: +0.090 N: +0.055
H7	E: +0.314 M: +0.150 N: +0.144	E: +0.302 M: +0.158 N: +0.152	E: +0.318 M: +0.153 N: +0.147	E: +0.338 M: +0.208 N: +0.223	E: +0.329 M: +0.210 N: +0.226	E: +0.356 M: +0.209 N: +0.225	E: +0.305 M: +0.157 N: +0.151	E: +0.329 M: +0.163 N: +0.156	E: +0.302 M: +0.158 N: +0.152	E: +0.314 M: +0.151 N: +0.145
H8	E: +0.337 M: +0.163 N: +0.157	E: +0.303 M: +0.157 N: +0.152	E: +0.333 M: +0.163 N: +0.156	E: +0.329 M: +0.210 N: +0.226	E: +0.338 M: +0.208 N: +0.224	E: +0.356 M: +0.209 N: +0.225	E: +0.313 M: +0.150 N: +0.145	E: +0.321 M: +0.153 N: +0.147	E: +0.303 M: +0.157 N: +0.152	E: +0.298 M: +0.156 N: +0.150
H9	E: +0.309 M: +0.160 N: +0.154	E: +0.305 M: +0.160 N: +0.154	E: +0.301 M: +0.148 N: +0.142	E: +0.293 M: +0.155 N: +0.149	E: +0.293 M: +0.155 N: +0.149	E: +0.305 M: +0.160 N: +0.154	E: +0.289 M: +0.175 N: +0.170	E: +0.315 M: +0.163 N: +0.158	E: +0.305 M: +0.160 N: +0.154	E: +0.318 M: +0.161 N: +0.155
H10	E: +0.308 M: +0.152 N: +0.146	E: +0.306 M: +0.153 N: +0.147	E: +0.318 M: +0.164 N: +0.157	E: +0.320 M: +0.167 N: +0.160	E: +0.320 M: +0.167 N: +0.160	E: +0.308 M: +0.153 N: +0.148	E: +0.278 M: +0.188 N: +0.181	E: +0.361 M: +0.181 N: +0.173	E: +0.306 M: +0.153 N: +0.147	E: +0.315 M: +0.161 N: +0.155
H11	E: +0.348 M: +0.209 N: +0.223	E: +0.354 M: +0.209 N: +0.224	E: +0.340 M: +0.210 N: +0.225	E: +0.310 M: +0.159 N: +0.152	E: +0.310 M: +0.159 N: +0.152	E: +0.305 M: +0.160 N: +0.154	E: +0.383 M: +0.259 N: +0.268	E: +0.364 M: +0.209 N: +0.225	E: +0.359 M: +0.208 N: +0.224	E: +0.391 M: +0.247 N: +0.259
H12	E: +0.345 M: +0.209 N: +0.224	E: +0.359 M: +0.208 N: +0.224	E: +0.370 M: +0.206 N: +0.222	E: +0.310 M: +0.154 N: +0.148	E: +0.310 M: +0.154 N: +0.148	E: +0.308 M: +0.153 N: +0.148	E: +0.380 M: +0.215 N: +0.230	E: +0.342 M: +0.214 N: +0.229	E: +0.354 M: +0.209 N: +0.224	E: +0.373 M: +0.220 N: +0.235
N1	E: -0.865 M: -0.376 N: -0.369	E: -0.804 M: -0.379 N: -0.374	E: -0.877 M: -0.378 N: -0.371	E: -0.745 M: -0.381 N: -0.375	E: -0.746 M: -0.381 N: -0.375	E: -0.799 M: -0.378 N: -0.371	E: -0.838 M: -0.381 N: -0.374	E: -0.876 M: -0.377 N: -0.370	E: -0.804 M: -0.379 N: -0.374	E: -0.807 M: -0.377 N: -0.370
N2	E: -0.820 M: -0.377 N: -0.370	E: -0.805 M: -0.378 N: -0.371	E: -0.898 M: -0.376 N: -0.369	E: -0.787 M: -0.378 N: -0.371	E: -0.787 M: -0.378 N: -0.371	E: -0.799 M: -0.378 N: -0.371	E: -0.758 M: -0.402 N: -0.392	E: -0.962 M: -0.413 N: -0.412	E: -0.805 M: -0.378 N: -0.371	E: -0.913 M: -0.380 N: -0.374
O1	E: -0.444 M: -0.274 N: -0.308	E: -0.450 M: -0.273 N: -0.307	E: -0.445 M: -0.267 N: -0.300	E: -0.452 M: -0.259 N: -0.292	E: -0.442 M: -0.277 N: -0.312	E: -0.449 M: -0.273 N: -0.307	E: -0.500 M: -0.290 N: -0.324	E: -0.396 M: -0.271 N: -0.305	E: -0.422 M: -0.272 N: -0.306	E: -0.484 M: -0.299 N: -0.336
O2	E: -0.599 M: -0.289 N: -0.325	E: -0.616 M: -0.289 N: -0.325	E: -0.550 M: -0.300 N: -0.337	E: -0.552 M: -0.299 N: -0.336	E: -0.518 M: -0.298 N: -0.335	E: -0.619 M: -0.289 N: -0.325	E: -0.670 M: -0.347 N: -0.386	E: -0.573 M: -0.293 N: -0.330	E: -0.594 M: -0.292 N: -0.329	E: -0.680 M: -0.326 N: -0.364
O3	E: -0.403 M: -0.272 N: -0.306	E: -0.422 M: -0.272 N: -0.306	E: -0.403 M: -0.264 N: -0.298	E: -0.442 M: -0.277 N: -0.312	E: -0.451 M: -0.259 N: -0.292	E: -0.449 M: -0.273 N: -0.307	E: -0.404 M: -0.271 N: -0.306	E: -0.463 M: -0.273 N: -0.308	E: -0.450 M: -0.273 N: -0.307	E: -0.408 M: -0.280 N: -0.318
O4	E: -0.553 M: -0.297 N: -0.333	E: -0.594 M: -0.292 N: -0.329	E: -0.574 M: -0.300 N: -0.336	E: -0.519 M: -0.298 N: -0.335	E: -0.550 M: -0.299 N: -0.336	E: -0.619 M: -0.289 N: -0.325	E: -0.606 M: -0.288 N: -0.325	E: -0.544 M: -0.298 N: -0.335	E: -0.616 M: -0.289 N: -0.325	E: -0.552 M: -0.286 N: -0.324

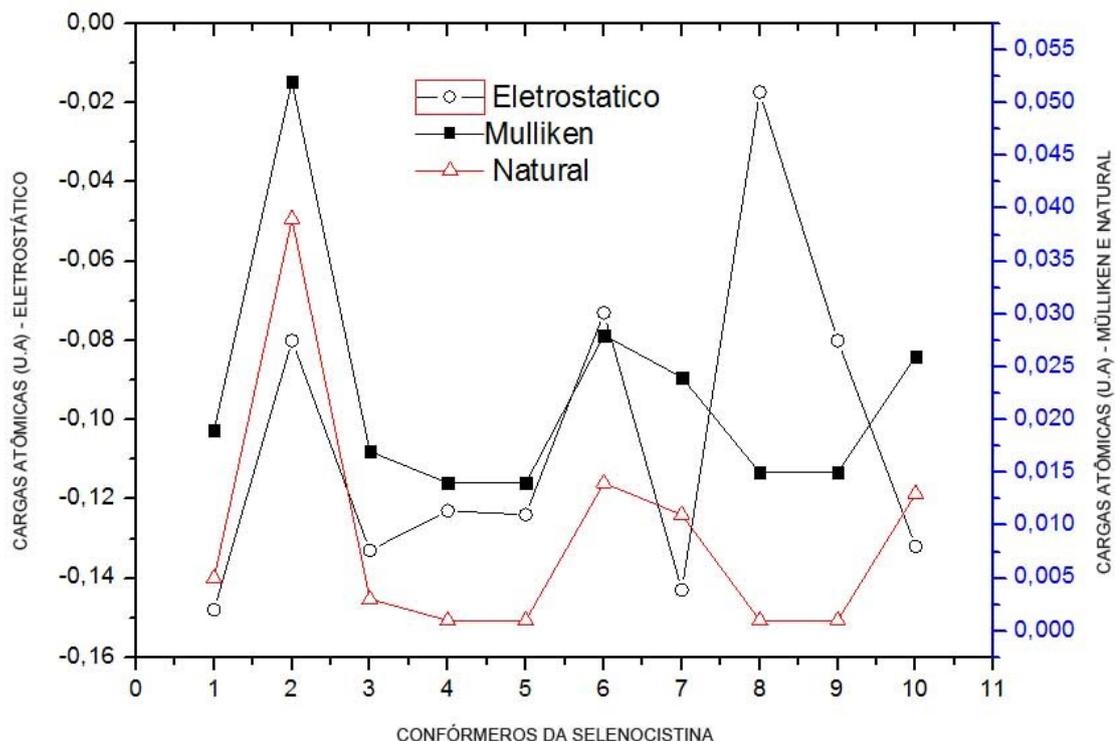


Figura 30 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos de Selênio (Se1), pertencente aos dez conformêros da Selenocistina usando o método HF STO-3G

Na Tabela 11, os átomos de hidrogênio possuem cargas positivas e o oxigênio com as cargas negativas. Neste caso, os átomos comportam-se igualmente aos resultados obtidos na Tabela 12 e experimentais (DAHAOUI, *et al.*, 2001). Os átomos de nitrogênio, de acordo com o método Mülliken, possuem as cargas atômicas: $-0.381 \text{ u.a} \leq N1 \leq -0.376 \text{ u.a}$ e $-0.413 \text{ u.a} \leq N2 \leq -0.376 \text{ u.a}$; e a análise Natural: $-0.375 \text{ u.a} \leq N1 \leq -0.369 \text{ u.a}$ e $-0.412 \text{ u.a} \leq N2 \leq -0.369 \text{ u.a}$.

Ambas análises, Mülliken e Natural, estão próximas de um dos resultados experimentais para os átomos de nitrogênio obtidos para a cistina (-0.21 u.a e -0.40 u.a). Entretanto, conforme podemos observar na Figura 31, o método eletrostático forneceu valores menores que os resultados experimentais ($-0.877 \text{ u.a} \leq N1 \leq -0.745 \text{ u.a}$, $-0.962 \text{ u.a} \leq N2 \leq -0.758 \text{ u.a}$), sendo ineficaz em prever os valores de cargas para os nitrogênios por intermédio do método Hartree-Fock (HF) com a função base STO-3G direcionado para a selenocistina.

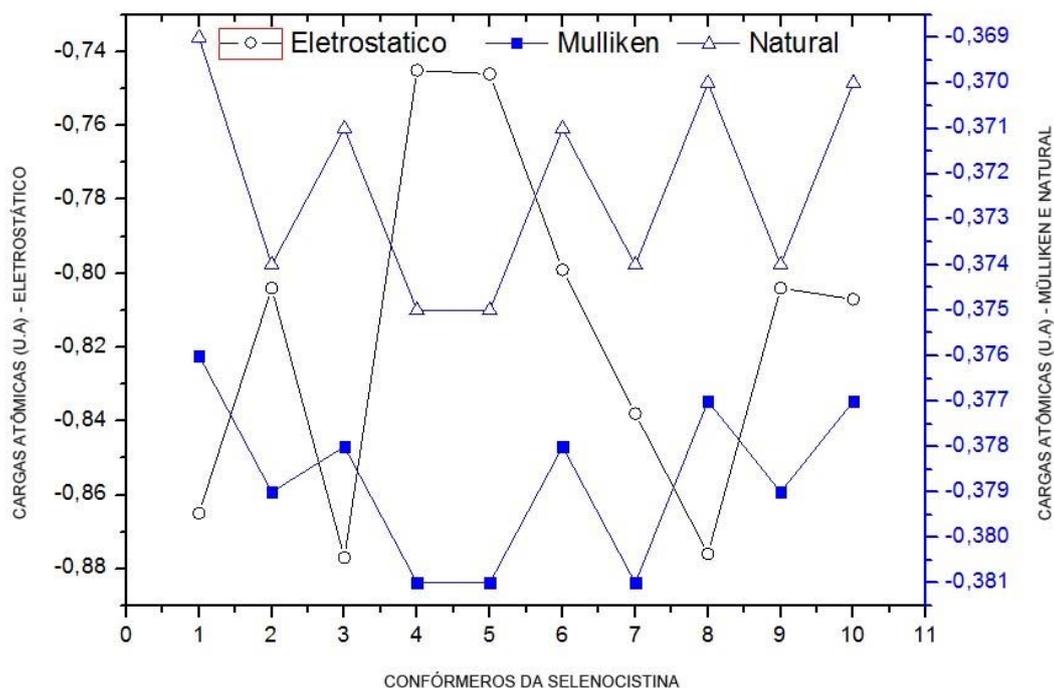


Figura 31 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos do Nitrogênio (N1), pertencente aos dez confórmeros da Selenocistina usando o método HF STO-3G

5.4.2.2 Cargas atômicas obtidas para Selenocistina com método HF 3-21G

Uma vez que a molécula foi otimizada por meio do método Hartree-Fock com a função base 3-21G, na *subsecção 5.1.4*, paralelamente é efetuado os cálculos de análise de cargas atômicas do potencial Eletrostático, análise de população de Mülliken e Natural para obtermos as cargas atômicas. Os resultados deste trabalho foram comparados com os que foram obtidos computacionalmente e realizados para organocalcogênicos, no qual o selênio possui cargas atômicas: 0.020 u.a, 0.033 u.a, 0.038 u.a, 0.042 u.a, 0.055 u.a, 0.056 u.a (PANDA; BEHERA, 2014).

Na Tabela 12 temos os resultados obtidos utilizando o método HF 3-21G. Os átomos de selênio de acordo com o eletrostático variaram em um intervalo negativo de $-0.044 \text{ u.a} \leq \text{Se1} \leq -0.004 \text{ u.a}$, e $-0.071 \text{ u.a} \leq \text{Se2} \leq -0.016 \text{ u.a}$; para Mülliken: $+0.017 \text{ u.a} \leq \text{Se1} \leq +0.088 \text{ u.a}$, e $+0,005 \text{ u.a} \leq \text{Se2} \leq +0.084 \text{ u.a}$; e Natural: $+0.185 \leq \text{Se1} \leq +0.131$, e $+0.172 \text{ u.a} \leq \text{Se2} \leq 0.113 \text{ u.a}$. O método eletrostático forneceu valores negativos aos átomos de selênio, já os valores obtidos pelo método de população de Mülliken possuem um intervalo que engloba os valores de cargas descritos anteriormente. Porém, o método Natural fornece valores maiores que os obtidos para os organocalcogênicos (PANDA; BEHERA, 2014).

Tabela 12 - Cargas atômicas (u.a) obtidas utilizando os métodos Eletrostático (E), Mülliken (M) e Natural (N) a partir da simulação computacional nos confórmeros da Selenocistina com o método Hartree-Fock e a função base 3-21G no software Spartan'14.

ÁTOMOS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
Se1	E: -0.004 M: +0.079 N: +0.176	E: -0.051 M: +0.035 N: +0.135	E: -0.018 M: +0.053 N: +0.143	E: -0.007 M: +0.017 N: +0.131	E: -0.026 M: +0.052 N: +0.152	E: +0.002 M: +0.061 N: +0.170	E: -0.038 M: +0.066 N: +0.170	E: -0.027 M: +0.044 N: +0.154	E: -0.044 M: +0.088 N: +0.185	E: +0.001 M: +0.065 N: +0.163
Se2	E: -0.045 M: +0.005 N: +0.113	E: -0.057 M: +0.036 N: +0.146	E: -0.071 M: +0.031 N: +0.143	E: -0.026 M: +0.084 N: +0.172	E: -0.016 M: +0.065 N: +0.161	E: -0.050 M: +0.027 N: +0.121	E: -0.059 M: +0.005 N: +0.114	E: -0.043 M: +0.028 N: +0.126	E: -0.028 M: +0.029 N: +0.136	E: -0.033 M: +0.037 N: +0.143
C1	E: -0.285 M: -0.539 N: -0.669	E: -0.456 M: -0.492 N: -0.648	E: -0.241 M: -0.545 N: -0.665	E: -0.363 M: -0.503 N: -0.645	E: -0.452 M: -0.498 N: -0.644	E: -0.420 M: -0.537 N: -0.660	E: -0.246 M: -0.540 N: -0.669	E: -0.376 M: -0.553 N: -0.668	E: -0.267 M: -0.582 N: -0.682	E: -0.523 M: -0.510 N: -0.652
C2	E: +0.126 M: -0.167 N: -0.151	E: +0.240 M: -0.200 N: -0.151	E: +0.488 M: -0.178 N: -0.156	E: +0.254 M: -0.186 N: -0.167	E: +0.347 M: -0.187 N: -0.167	E: +0.516 M: -0.163 N: -0.147	E: +0.150 M: -0.167 N: -0.151	E: +0.422 M: -0.184 N: -0.154	E: -0.501 M: -0.516 N: -0.650	E: +0.476 M: -0.186 N: -0.162
C3	E: -0.561 M: -0.493 N: -0.642	E: -0.371 M: -0.523 N: -0.653	E: -0.372 M: -0.511 N: -0.650	E: -0.743 M: -0.502 N: -0.651	E: -0.514 M: -0.496 N: -0.647	E: -0.685 M: -0.542 N: -0.667	E: -0.390 M: -0.500 N: -0.644	E: -0.555 M: -0.511 N: -0.659	E: +0.418 M: -0.167 N: -0.148	E: -0.554 M: -0.498 N: -0.649
C4	E: +0.426 M: -0.201 N: -0.171	E: +0.323 M: -0.188 N: -0.163	E: +0.310 M: -0.152 N: -0.152	E: +0.538 M: -0.192 N: -0.163	E: +0.371 M: -0.199 N: -0.169	E: +0.473 M: -0.226 N: -0.178	E: +0.401 M: -0.194 N: -0.165	E: +0.469 M: -0.193 N: -0.156	E: +0.312 M: -0.151 N: -0.151	E: +0.392 M: -0.199 N: -0.169
C5	E: +0.858 M: +0.886 N: +0.895	E: +0.821 M: +0.916 N: +0.918	E: +0.811 M: +0.874 N: +0.898	E: +0.706 M: +0.900 N: +0.896	E: +0.870 M: +0.885 N: +0.895	E: +0.751 M: +0.901 N: +0.899	E: +0.826 M: +0.879 N: +0.896	E: +0.895 M: +0.910 N: +0.897	E: +0.943 M: +0.919 N: +0.938	E: +0.868 M: +0.885 N: +0.895
C6	E: +0.940 M: +0.914 N: +0.919	E: +0.996 M: +0.914 N: +0.896	E: +0.841 M: +0.928 N: +0.937	E: +0.885 M: +0.876 N: +0.899	E: +0.850 M: +0.876 N: +0.899	E: +0.841 M: +0.930 N: +0.915	E: +0.928 M: +0.914 N: +0.919	E: +0.770 M: +0.933 N: +0.919	E: +1.033 M: +0.923 N: +0.913	E: +0.705 M: +0.897 N: +0.897
H1	E: +0.160 M: +0.266 N: +0.263	E: +0.190 M: +0.265 N: +0.265	E: +0.147 M: +0.236 N: +0.249	E: +0.175 M: +0.234 N: +0.242	E: +0.175 M: +0.236 N: +0.244	E: +0.158 M: +0.267 N: +0.263	E: +0.149 M: +0.268 N: +0.264	E: +0.128 M: +0.273 N: +0.268	E: +0.135 M: +0.299 N: +0.274	E: +0.205 M: +0.243 N: +0.252
H2	E: +0.126 M: +0.240 N: +0.252	E: +0.244 M: +0.260 N: +0.269	E: +0.060 M: +0.285 N: +0.276	E: +0.143 M: +0.275 N: +0.272	E: +0.178 M: +0.236 N: +0.244	E: +0.145 M: +0.241 N: +0.251	E: +0.113 M: +0.240 N: +0.252	E: +0.155 M: +0.259 N: +0.260	E: +0.148 M: +0.258 N: +0.266	E: +0.186 M: +0.279 N: +0.274
H3	E: +0.107 M: +0.277 N: +0.266	E: +0.073 M: +0.272 N: +0.266	E: -0.029 M: +0.309 N: +0.277	E: +0.075 M: +0.289 N: +0.288	E: +0.066 M: +0.286 N: +0.276	E: +0.029 M: +0.268 N: +0.262	E: +0.099 M: +0.277 N: +0.267	E: +0.062 M: +0.271 N: +0.264	E: +0.182 M: +0.292 N: +0.280	E: +0.054 M: +0.281 N: +0.272
H4	E: +0.207 M: +0.245 N: +0.251	E: +0.178 M: +0.273 N: +0.267	E: +0.152 M: +0.241 N: +0.250	E: +0.288 M: +0.250 N: +0.259	E: +0.202 M: +0.232 N: +0.243	E: +0.278 M: +0.259 N: +0.264	E: +0.167 M: +0.237 N: +0.247	E: +0.200 M: +0.269 N: +0.266	E: +0.201 M: +0.238 N: +0.249	E: +0.218 M: +0.234 N: +0.244
H5	E: +0.172 M: +0.267 N: +0.268	E: +0.150 M: +0.272 N: +0.270	E: +0.148 M: +0.274 N: +0.270	E: +0.259 M: +0.260 N: +0.264	E: +0.161 M: +0.269 N: +0.269	E: +0.233 M: +0.278 N: +0.270	E: +0.155 M: +0.288 N: +0.278	E: +0.253 M: +0.268 N: +0.273	E: +0.035 M: +0.242 N: +0.239	E: +0.158 M: +0.267 N: +0.268
H6	E: +0.045 M: +0.291 N: +0.277	E: +0.064 M: +0.272 N: +0.260	E: +0.053 M: +0.279 N: +0.269	E: +0.037 M: +0.296 N: +0.279	E: +0.054 M: +0.292 N: +0.278	E: +0.032 M: +0.340 N: +0.299	E: +0.049 M: +0.286 N: +0.276	E: +0.040 M: +0.278 N: +0.269	E: +0.066 M: +0.279 N: +0.271	E: +0.052 M: +0.293 N: +0.278
H7	E: +0.390 M: +0.314 N: +0.382	E: +0.355 M: +0.357 N: +0.417	E: +0.355 M: +0.335 N: +0.397	E: +0.436 M: +0.305 N: +0.373	E: +0.392 M: +0.310 N: +0.378	E: +0.344 M: +0.324 N: +0.391	E: +0.409 M: +0.316 N: +0.383	E: +0.440 M: +0.318 N: +0.383	E: +0.394 M: +0.353 N: +0.405	E: +0.395 M: +0.311 N: +0.379
H8	E: +0.384 M: +0.331 N: +0.399	E: +0.403 M: +0.365 N: +0.426	E: +0.314 M: +0.351 N: +0.417	E: +0.438 M: +0.321 N: +0.390	E: +0.391 M: +0.329 N: +0.397	E: +0.383 M: +0.358 N: +0.420	E: +0.399 M: +0.316 N: +0.386	E: +0.435 M: +0.315 N: +0.385	E: +0.396 M: +0.314 N: +0.386	E: +0.394 M: +0.330 N: +0.398
H9	E: +0.409 M: +0.328 N: +0.392	E: +0.423 M: +0.315 N: +0.381	E: +0.426 M: +0.321 N: +0.387	E: +0.381 M: +0.324 N: +0.390	E: +0.392 M: +0.323 N: +0.389	E: +0.441 M: +0.329 N: +0.393	E: +0.409 M: +0.328 N: +0.391	E: +0.435 M: +0.327 N: +0.391	E: +0.417 M: +0.313 N: +0.382	E: +0.429 M: +0.323 N: +0.392
H10	E: +0.412 M: +0.324 N: +0.389	E: +0.423 M: +0.313 N: +0.383	E: +0.394 M: +0.321 N: +0.387	E: +0.361 M: +0.321 N: +0.391	E: +0.366 M: +0.319 N: +0.390	E: +0.440 M: +0.308 N: +0.379	E: +0.417 M: +0.323 N: +0.388	E: +0.418 M: +0.311 N: +0.381	E: +0.440 M: +0.310 N: +0.379	E: +0.427 M: +0.304 N: +0.373
H11	E: +0.519 M: +0.417 N: +0.494	E: +0.531 M: +0.426 N: +0.501	E: +0.514 M: +0.418 N: +0.494	E: +0.515 M: +0.413 N: +0.489	E: +0.513 M: +0.415 N: +0.491	E: +0.529 M: +0.420 N: +0.495	E: +0.521 M: +0.425 N: +0.500	E: +0.515 M: +0.413 N: +0.491	E: +0.546 M: +0.423 N: +0.498	E: +0.514 M: +0.416 N: +0.492
H12	E: +0.502 M: +0.415 N: +0.491	E: +0.465 M: +0.478 N: +0.524	E: +0.525 M: +0.418 N: +0.493	E: +0.520 M: +0.418 N: +0.493	E: +0.525 M: +0.416 N: +0.492	E: +0.434 M: +0.477 N: +0.526	E: +0.507 M: +0.416 N: +0.491	E: +0.512 M: +0.418 N: +0.494	E: +0.599 M: +0.451 N: +0.524	E: +0.514 M: +0.416 N: +0.492
N1	E: -0.968 M: -0.770 N: -0.909	E: -0.917 M: -0.856 N: -0.950	E: -0.817 M: -0.832 N: -0.953	E: -1.154 M: -0.766 N: -0.899	E: -0.982 M: -0.768 N: -0.906	E: -0.857 M: -0.809 N: -0.919	E: -1.082 M: -0.761 N: -0.905	E: -1.165 M: -0.759 N: -0.899	E: -1.071 M: -0.806 N: -0.930	E: -0.992 M: -0.769 N: -0.907
N2	E: -1.049 M: -0.781 N: -0.913	E: -1.092 M: -0.760 N: -0.900	E: -1.140 M: -0.789 N: -0.914	E: -0.922 M: -0.772 N: -0.916	E: -0.968 M: -0.770 N: -0.914	E: -1.201 M: -0.783 N: -0.910	E: -1.058 M: -0.781 N: -0.913	E: -1.121 M: -0.776 N: -0.907	E: -1.167 M: -0.770 N: -0.905	E: -1.125 M: -0.767 N: -0.901
O1	E: -0.632 M: -0.600 N: -0.624	E: -0.594 M: -0.600 N: -0.626	E: -0.623 M: -0.600 N: -0.620	E: -0.564 M: -0.611 N: -0.631	E: -0.636 M: -0.603 N: -0.626	E: -0.592 M: -0.595 N: -0.618	E: -0.611 M: -0.600 N: -0.621	E: -0.660 M: -0.615 N: -0.635	E: -0.694 M: -0.654 N: -0.681	E: -0.635 M: -0.603 N: -0.626
O2	E: -0.814 M: -0.722 N: -0.758	E: -0.804 M: -0.716 N: -0.753	E: -0.780 M: -0.724 N: -0.767	E: -0.780 M: -0.724 N: -0.759	E: -0.807 M: -0.723 N: -0.759	E: -0.799 M: -0.722 N: -0.759	E: -0.782 M: -0.716 N: -0.766	E: -0.831 M: -0.720 N: -0.759	E: -0.863 M: -0.711 N: -0.746	E: -0.809 M: -0.723 N: -0.759
O3	E: -0.646 M: -0.602 N: -0.620	E: -0.741 M: -0.643 N: -0.657	E: -0.635 M: -0.624 N: -0.651	E: -0.631 M: -0.607 N: -0.628	E: -0.624 M: -0.607 N: -0.629	E: -0.677 M: -0.625 N: -0.638	E: -0.644 M: -0.601 N: -0.620	E: -0.624 M: -0.598 N: -0.612	E: -0.666 M: -0.618 N: -0.647	E: -0.546 M: -0.604 N: -0.630
O4	E: -0.780 M: -0.724 N: -0.769	E: -0.791 M: -0.790 N: -0.823	E: -0.811 M: -0.719 N: -0.759	E: -0.822 M: -0.719 N: -0.758	E: -0.826 M: -0.720 N: -0.759	E: -0.747 M: -0.786 N: -0.822	E: -0.786 M: -0.724 N: -0.769	E: -0.748 M: -0.727 N: -0.771	E: -0.962 M: -0.757 N: -0.785	E: -0.771 M: -0.724 N: -0.758

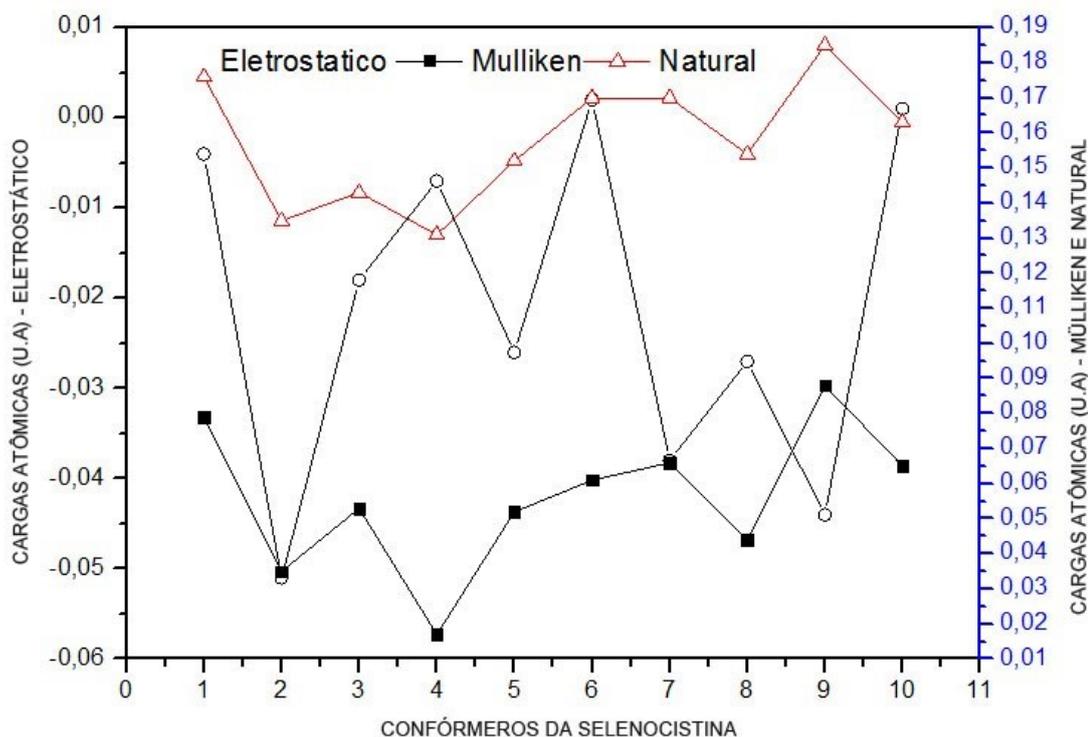


Figura 32 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos de Selênio (Se1), pertencente aos dez conformêros da Selenocistina usando o método HF 3-21G

Como vimos anteriormente para os conformêros obtidos para a cistina, os átomos de carbono de acordo com a Tabela 12 (métodos E, M e N) possuem cargas negativas (C1 e C2) e, em outras conformações têm cargas positivas (C3, C4 e C5), o mesmo ocorre para a selenocistina conforme a Tabela 12 usando o método HF com as funções base STO-3G e 3-21G. Alguns dos resultados das cargas atômicas para os átomos de carbono que compõem a selenocistina (Tabelas 9 e 10) são próximos dos valores da cistina (Tabela 12) e valores experimentais da cistina com cargas negativas (-0.39; -0.37; -0.20 e -0.54) e positivas (+0.02 e +0.32) (DAHAOUI, *et al.*, 2001).

Na Tabela 12, os átomos de hidrogênio possuem cargas positivas e os átomos de oxigênio as cargas negativas. Neste caso, os átomos comportam-se igualmente aos resultados obtidos na Tabela 12 e experimentais (DAHAOUI, *et al.*, 2001).

Os átomos de nitrogênio, de acordo com a análise Eletrostática, possuem cargas: $-1.154 \text{ u.a} \leq N1 \leq -0.817$, e $-1.201 \text{ u.a} \leq N2 \leq -0.922$; a análise de população de Mülliken tem cargas atômicas: $-0.856 \text{ u.a} \leq N1 \leq -0.766 \text{ u.a}$ e $-0.789 \text{ u.a} \leq N2 \leq -0.770 \text{ u.a}$; e a análise Natural: $-0.950 \text{ u.a} \leq N1 \leq -0.899 \text{ u.a}$ e $-0.914 \text{ u.a} \leq N2 \leq -0.900 \text{ u.a}$. Ambas as análises de populações (E, M e N) não estão próximas dos resultados experimentais para os nitrogênios obtidos para a cistina (-0.21 u.a e -0.40 u.a).

5.4.3 Cargas atômicas obtidas a partir dos confórmeros da Teluriocistina

5.4.3.1 Cargas atômicas obtidas para Teluriocistina com método HF STO-3G

Como não existem até o momento trabalhos experimentais, que obtiveram as cargas atômicas direcionadas para a teluriocistina, comparamos os resultados que foram alcançados com um trabalho computacional realizado para organocalcogênios que envolvem o telúrio, no qual foram utilizados os métodos de teoria funcional densidade com a função base LanL2DZ, obtendo os valores de cargas: 0.044 u.a, 0.051 u.a, 0.054 u.a, 0.055 u.a, 0.055 u.a, 0.056 u.a (PANDA; BEHERA, 2014).

Na Tabela 13 temos os resultados que foram obtidos utilizando o método HF STO-3G. O intervalo das cargas obtidas para os átomos de telúrio, por intermédio da utilização do método Eletrostático, variou em um intervalo negativo de $-0.170 \text{ u.a} \leq \text{Te1} \leq -0.076 \text{ u.a}$, e $-0.155 \text{ u.a} \leq \text{Te2} \leq -0.080 \text{ u.a}$; para a análise de população de Mülliken: $+0.106 \text{ u.a} \leq \text{Te1} \leq +0.062 \text{ u.a}$, e $+0,112 \text{ u.a} \leq \text{Te2} \leq +0.060 \text{ u.a}$; Natural: $+0,095 \leq \text{Te1} \leq +0.029$, e $+0.092 \text{ u.a} \leq \text{Te2} \leq 0.042 \text{ u.a}$. Na Figura 33, temos o comportamento das cargas atômicas obtidas pelo método Eletrostático, Mülliken e Natural dos átomos de telúrio (Te1) pertencentes aos dez confórmeros da teluriocistina usando o método HF STO-3G. Ao contrário dos outros métodos, o eletrostático forneceu os valores negativos para os átomos de telúrio. Entre os métodos de Mülliken e Natural, o natural forneceu um intervalo de cargas que possuem valores que englobam dos resultados citados acima (PANDA; BEHERA, 2014).

Na Tabela 13 alguns confórmeros possuem carbonos com as cargas negativas (C1 e C2) e, em outras conformações as cargas positivas (C3, C4 e C5), o mesmo ocorreu para a selenocistina e cistina. Ao realizarmos uma comparação das cargas atômicas a partir dos átomos de carbono que compõem a teluriocistina na Tabela 13, com as cargas da selenocistina (Tabela 11), cistina obtida computacionalmente e a cistina obtida experimentalmente com cargas negativas (-0.39; -0.37; -0.20 e -0.54) e positivas (+0.02 e +0.32) (DAHAOUI, *et al.*, 2001), observamos na Tabela 13 que os resultados das cargas nos três aminoácidos, apesar das variações, estão próximos.

Tabela 13 - Cargas atômicas (u.a) obtidas utilizando os métodos Eletrostático (E), Mülliken (M) e Natural (N) a partir da simulação computacional nos confórmeros da Teluricocistina com o método Hartree-Fock e a função base STO-3G no software Spartan'14.

ÁTOMOS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
Te1	E: -0.112 M: +0.069 N: +0.049	E: -0.082 M: +0.067 N: +0.067	E: -0.125 M: +0.054 N: +0.031	E: -0.135 M: +0.060 N: +0.039	E: -0.081 M: +0.067 N: +0.067	E: -0.151 M: +0.066 N: +0.045	E: -0.189 M: +0.064 N: +0.044	E: -0.084 M: +0.066 N: +0.066	E: -0.151 M: +0.072 N: +0.052	E: -0.101 M: +0.106 N: +0.086
Te2	E: -0.089 M: +0.071 N: +0.052	E: -0.127 M: +0.060 N: +0.039	E: -0.098 M: +0.112 N: +0.092	E: -0.080 M: +0.082 N: +0.062	E: -0.127 M: +0.060 N: +0.039	E: -0.119 M: +0.079 N: +0.059	E: -0.211 M: +0.064 N: +0.044	E: -0.105 M: +0.072 N: +0.051	E: -0.187 M: +0.070 N: +0.048	E: -0.173 M: +0.050 N: +0.029
C1	E: -0.081 M: -0.234 N: -0.165	E: +0.140 M: -0.229 N: -0.160	E: -0.161 M: -0.219 N: -0.150	E: -0.075 M: -0.220 N: -0.150	E: +0.140 M: -0.229 N: -0.160	E: +0.097 M: -0.215 N: -0.144	E: +0.435 M: -0.228 N: -0.158	E: -0.172 M: -0.230 N: -0.162	E: +0.210 M: -0.233 N: -0.164	E: +0.270 M: -0.229 N: -0.159
C2	E: -0.048 M: -0.219 N: -0.150	E: -0.018 M: -0.217 N: -0.148	E: +0.287 M: -0.220 N: -0.152	E: +0.322 M: -0.216 N: -0.147	E: -0.024 M: -0.217 N: -0.148	E: +0.206 M: -0.224 N: -0.156	E: +0.565 M: -0.214 N: -0.143	E: +0.047 M: -0.218 N: -0.149	E: +0.432 M: -0.212 N: -0.143	E: +0.324 M: -0.218 N: -0.151
C3	E: +0.321 M: +0.030 N: +0.051	E: -0.117 M: +0.032 N: +0.053	E: +0.487 M: +0.031 N: +0.053	E: -0.067 M: +0.034 N: +0.054	E: -0.132 M: +0.032 N: +0.053	E: +0.311 M: +0.027 N: +0.049	E: -0.237 M: +0.033 N: +0.051	E: +0.422 M: +0.030 N: +0.051	E: +0.352 M: +0.028 N: +0.048	E: +0.064 M: +0.033 N: +0.053
C4	E: -0.037 M: +0.031 N: +0.053	E: +0.166 M: +0.030 N: +0.051	E: -0.048 M: +0.032 N: +0.053	E: -0.087 M: +0.031 N: +0.054	E: +0.165 M: +0.030 N: +0.051	E: -0.312 M: +0.035 N: +0.060	E: -0.299 M: +0.033 N: +0.052	E: -0.123 M: +0.031 N: +0.053	E: -0.068 M: +0.033 N: +0.054	E: -0.219 M: +0.032 N: +0.054
C5	E: +0.583 M: +0.293 N: +0.377	E: +0.802 M: +0.293 N: +0.373	E: +0.586 M: +0.292 N: +0.371	E: +0.656 M: +0.293 N: +0.373	E: +0.807 M: +0.293 N: +0.373	E: +0.737 M: +0.284 N: +0.369	E: +0.960 M: +0.330 N: +0.425	E: +0.804 M: +0.293 N: +0.374	E: +0.675 M: +0.295 N: +0.376	E: +0.768 M: +0.294 N: +0.374
C6	E: +0.755 M: +0.310 N: +0.390	E: +0.604 M: +0.314 N: +0.394	E: +0.704 M: +0.296 N: +0.377	E: +0.794 M: +0.293 N: +0.373	E: +0.604 M: +0.314 N: +0.394	E: +0.753 M: +0.299 N: +0.378	E: +0.914 M: +0.310 N: +0.405	E: +0.607 M: +0.313 N: +0.393	E: +0.737 M: +0.326 N: +0.412	E: +0.708 M: +0.313 N: +0.394
H1	E: +0.061 M: +0.078 N: +0.051	E: +0.086 M: +0.071 N: +0.043	E: -0.016 M: +0.066 N: +0.039	E: +0.103 M: +0.071 N: +0.044	E: +0.089 M: +0.071 N: +0.043	E: -0.007 M: +0.076 N: +0.048	E: -0.090 M: +0.089 N: +0.059	E: +0.088 M: +0.082 N: +0.054	E: -0.097 M: +0.078 N: +0.050	E: -0.037 M: +0.077 N: +0.050
H2	E: +0.087 M: +0.088 N: +0.059	E: +0.124 M: +0.085 N: +0.056	E: -0.008 M: +0.081 N: +0.053	E: +0.126 M: +0.085 N: +0.056	E: +0.127 M: +0.085 N: +0.056	E: +0.028 M: +0.085 N: +0.056	E: -0.055 M: +0.085 N: +0.057	E: +0.066 M: +0.071 N: +0.043	E: -0.019 M: +0.083 N: +0.055	E: +0.005 M: +0.073 N: +0.045
H3	E: +0.098 M: +0.085 N: +0.057	E: -0.005 M: +0.076 N: +0.049	E: +0.087 M: +0.078 N: +0.051	E: -0.025 M: +0.086 N: +0.057	E: -0.005 M: +0.076 N: +0.049	E: +0.049 M: +0.084 N: +0.056	E: -0.052 M: +0.073 N: +0.046	E: +0.089 M: +0.079 N: +0.052	E: -0.032 M: +0.070 N: +0.045	E: -0.061 M: +0.075 N: +0.048
H4	E: +0.106 M: +0.075 N: +0.046	E: +0.021 M: +0.078 N: +0.051	E: +0.092 M: +0.081 N: +0.053	E: -0.023 M: +0.082 N: +0.055	E: +0.021 M: +0.078 N: +0.051	E: +0.018 M: +0.083 N: +0.054	E: -0.007 M: +0.079 N: +0.051	E: +0.088 M: +0.066 N: +0.039	E: -0.004 M: +0.079 N: +0.050	E: +0.010 M: +0.075 N: +0.048
H5	E: +0.008 M: +0.077 N: +0.043	E: +0.135 M: +0.081 N: +0.048	E: -0.047 M: +0.080 N: +0.045	E: +0.078 M: +0.079 N: +0.047	E: +0.140 M: +0.081 N: +0.048	E: +0.006 M: +0.078 N: +0.044	E: +0.092 M: +0.083 N: +0.050	E: -0.025 M: +0.080 N: +0.045	E: -0.053 M: +0.089 N: +0.054	E: +0.032 M: +0.079 N: +0.045
H6	E: +0.089 M: +0.078 N: +0.044	E: +0.025 M: +0.074 N: +0.040	E: +0.088 M: +0.081 N: +0.048	E: +0.136 M: +0.081 N: +0.047	E: +0.025 M: +0.074 N: +0.040	E: +0.165 M: +0.082 N: +0.049	E: +0.121 M: +0.080 N: +0.045	E: +0.133 M: +0.080 N: +0.046	E: +0.055 M: +0.074 N: +0.043	E: +0.116 M: +0.079 N: +0.046
H7	E: +0.339 M: +0.162 N: +0.156	E: +0.353 M: +0.211 N: +0.226	E: +0.324 M: +0.159 N: +0.152	E: +0.283 M: +0.156 N: +0.150	E: +0.306 M: +0.160 N: +0.153	E: +0.304 M: +0.149 N: +0.143	E: +0.284 M: +0.162 N: +0.156	E: +0.358 M: +0.211 N: +0.227	E: +0.331 M: +0.206 N: +0.222	E: +0.307 M: +0.153 N: +0.147
H8	E: +0.334 M: +0.153 N: +0.148	E: +0.359 M: +0.208 N: +0.224	E: +0.314 M: +0.152 N: +0.147	E: +0.322 M: +0.159 N: +0.153	E: +0.327 M: +0.154 N: +0.148	E: +0.336 M: +0.158 N: +0.152	E: +0.307 M: +0.154 N: +0.148	E: +0.348 M: +0.208 N: +0.223	E: +0.349 M: +0.215 N: +0.230	E: +0.341 M: +0.168 N: +0.162
H9	E: +0.307 M: +0.159 N: +0.153	E: +0.306 M: +0.160 N: +0.153	E: +0.306 M: +0.160 N: +0.154	E: +0.324 M: +0.153 N: +0.147	E: +0.313 M: +0.160 N: +0.153	E: +0.284 M: +0.184 N: +0.177	E: +0.257 M: +0.184 N: +0.154	E: +0.305 M: +0.160 N: +0.153	E: +0.368 M: +0.182 N: +0.173	E: +0.318 M: +0.159 N: +0.153
H10	E: +0.313 M: +0.155 N: +0.149	E: +0.327 M: +0.154 N: +0.148	E: +0.325 M: +0.158 N: +0.152	E: +0.307 M: +0.159 N: +0.153	E: +0.258 M: +0.156 N: +0.150	E: +0.278 M: +0.172 N: +0.166	E: +0.312 M: +0.157 N: +0.151	E: +0.328 M: +0.154 N: +0.148	E: +0.320 M: +0.155 N: +0.150	E: +0.328 M: +0.157 N: +0.151
H11	E: +0.348 M: +0.211 N: +0.227	E: +0.313 M: +0.160 N: +0.153	E: +0.351 M: +0.208 N: +0.223	E: +0.337 M: +0.211 N: +0.227	E: +0.353 M: +0.211 N: +0.226	E: +0.367 M: +0.255 N: +0.264	E: +0.380 M: +0.257 N: +0.268	E: +0.317 M: +0.158 N: +0.151	E: +0.296 M: +0.159 N: +0.152	E: +0.334 M: +0.209 N: +0.225
H12	E: +0.338 M: +0.208 N: +0.224	E: +0.258 M: +0.156 N: +0.150	E: +0.356 M: +0.208 N: +0.223	E: +0.348 M: +0.210 N: +0.225	E: +0.359 M: +0.208 N: +0.224	E: +0.343 M: +0.212 N: +0.228	E: +0.457 M: +0.260 N: +0.271	E: +0.299 M: +0.152 N: +0.146	E: +0.308 M: +0.155 N: +0.149	E: +0.356 M: +0.207 N: +0.222
N1	E: -0.930 M: -0.377 N: -0.371	E: -0.810 M: -0.377 N: -0.371	E: -0.932 M: -0.379 N: -0.372	E: -0.775 M: -0.381 N: -0.375	E: -0.805 M: -0.377 N: -0.371	E: -0.913 M: -0.376 N: -0.368	E: -0.725 M: -0.378 N: -0.371	E: -0.811 M: -0.378 N: -0.372	E: -0.854 M: -0.408 N: -0.404	E: -0.778 M: -0.382 N: -0.376
N2	E: -0.774 M: -0.378 N: -0.372	E: -0.780 M: -0.383 N: -0.377	E: -0.810 M: -0.383 N: -0.377	E: -0.811 M: -0.379 N: -0.373	E: -0.780 M: -0.383 N: -0.377	E: -0.571 M: -0.394 N: -0.383	E: -0.730 M: -0.383 N: -0.377	E: -0.888 M: -0.378 N: -0.371	E: -0.881 M: -0.378 N: -0.371	E: -0.829 M: -0.383 N: -0.377
O1	E: -0.438 M: -0.272 N: -0.306	E: -0.454 M: -0.271 N: -0.305	E: -0.442 M: -0.260 N: -0.292	E: -0.427 M: -0.269 N: -0.303	E: -0.454 M: -0.271 N: -0.305	E: -0.499 M: -0.299 N: -0.334	E: -0.602 M: -0.301 N: -0.341	E: -0.454 M: -0.271 N: -0.305	E: -0.453 M: -0.271 N: -0.305	E: -0.483 M: -0.264 N: -0.297
O2	E: -0.551 M: -0.298 N: -0.335	E: -0.628 M: -0.292 N: -0.328	E: -0.572 M: -0.302 N: -0.338	E: -0.557 M: -0.298 N: -0.334	E: -0.630 M: -0.292 N: -0.328	E: -0.698 M: -0.340 N: -0.379	E: -0.625 M: -0.331 N: -0.370	E: -0.638 M: -0.291 N: -0.328	E: -0.525 M: -0.297 N: -0.334	E: -0.545 M: -0.300 N: -0.336
O3	E: -0.463 M: -0.260 N: -0.293	E: -0.432 M: -0.261 N: -0.295	E: -0.435 M: -0.273 N: -0.307	E: -0.455 M: -0.271 N: -0.305	E: -0.432 M: -0.261 N: -0.295	E: -0.436 M: -0.270 N: -0.304	E: -0.535 M: -0.313 N: -0.353	E: -0.437 M: -0.258 N: -0.292	E: -0.506 M: -0.273 N: -0.310	E: -0.453 M: -0.263 N: -0.297
O4	E: -0.562 M: -0.299 N: -0.336	E: -0.566 M: -0.299 N: -0.336	E: -0.612 M: -0.293 N: -0.329	E: -0.620 M: -0.291 N: -0.327	E: -0.566 M: -0.299 N: -0.336	E: -0.575 M: -0.291 N: -0.327	E: -0.726 M: -0.326 N: -0.365	E: -0.561 M: -0.301 N: -0.338	E: -0.603 M: -0.295 N: -0.333	E: -0.600 M: -0.299 N: -0.336

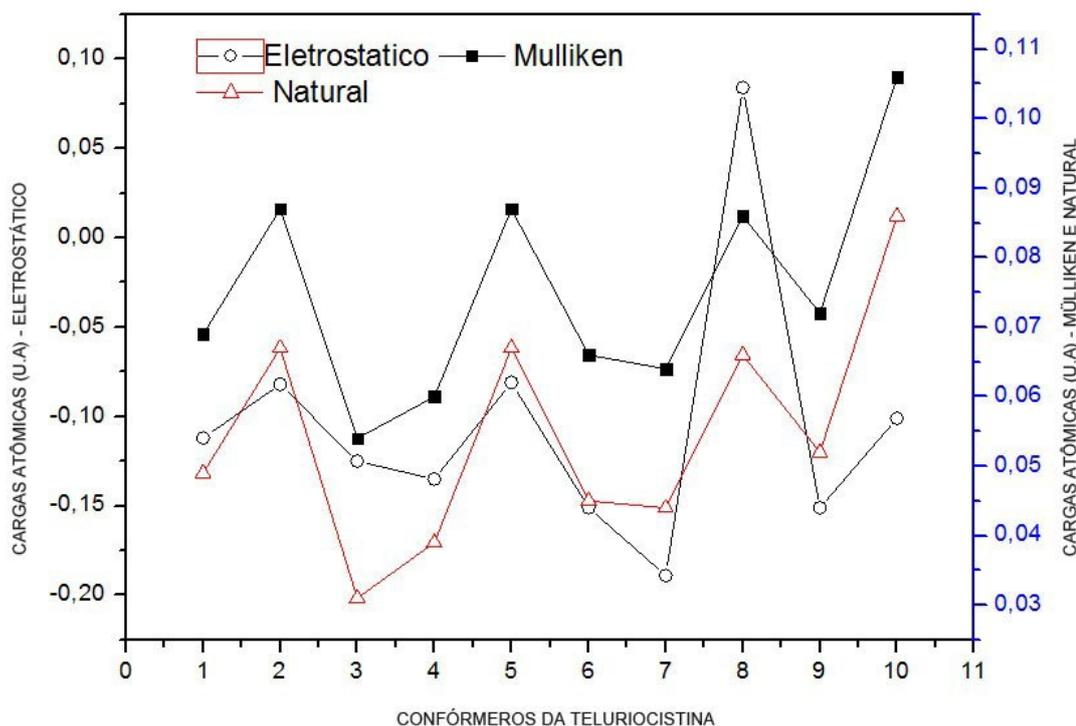


Figura 33 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos do Telúrio (Te1), pertencente aos dez conformêros da Teluriocistina usando o método HF STO-3G

Na Tabela 13, os átomos de hidrogênio possuem as cargas positivas e os de oxigênio as cargas negativas, comportando-se igualmente aos resultados obtidos na Tabela 12 e os experimentais (DAHAOUI, *et al.*, 2001). Os átomos de nitrogênio, de acordo com a análise Mülliken, possuem cargas atômicas: $-0.408 \text{ u.a.} \leq N1 \leq -0.376 \text{ u.a.}$ e $-0.394 \text{ u.a.} \leq N2 \leq -0.378 \text{ u.a.}$; e a análise Natural: $-0.404 \text{ u.a.} \leq N1 \leq -0.368 \text{ u.a.}$ e $-0.383 \text{ u.a.} \leq N2 \leq -0.371 \text{ u.a.}$ Ambas análises, Mülliken e Natural, estão próximas de um dos resultados experimentais para os átomos de nitrogênio obtidos para a cistina (-0.21 u.a. e -0.40 u.a.). Entretanto, o método eletrostático forneceu valores menores que os resultados experimentais ($-0.932 \text{ u.a.} \leq N1 \leq -0.725 \text{ u.a.}$, $-0.888 \text{ u.a.} \leq N2 \leq -0.725 \text{ u.a.}$).

A Figura 34 mostra o comportamento das cargas atômicas, que foram obtidas por intermédio do método Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos de nitrogênio (N1) pertencentes aos dez conformêros da teluriocistina HF STO-3G.

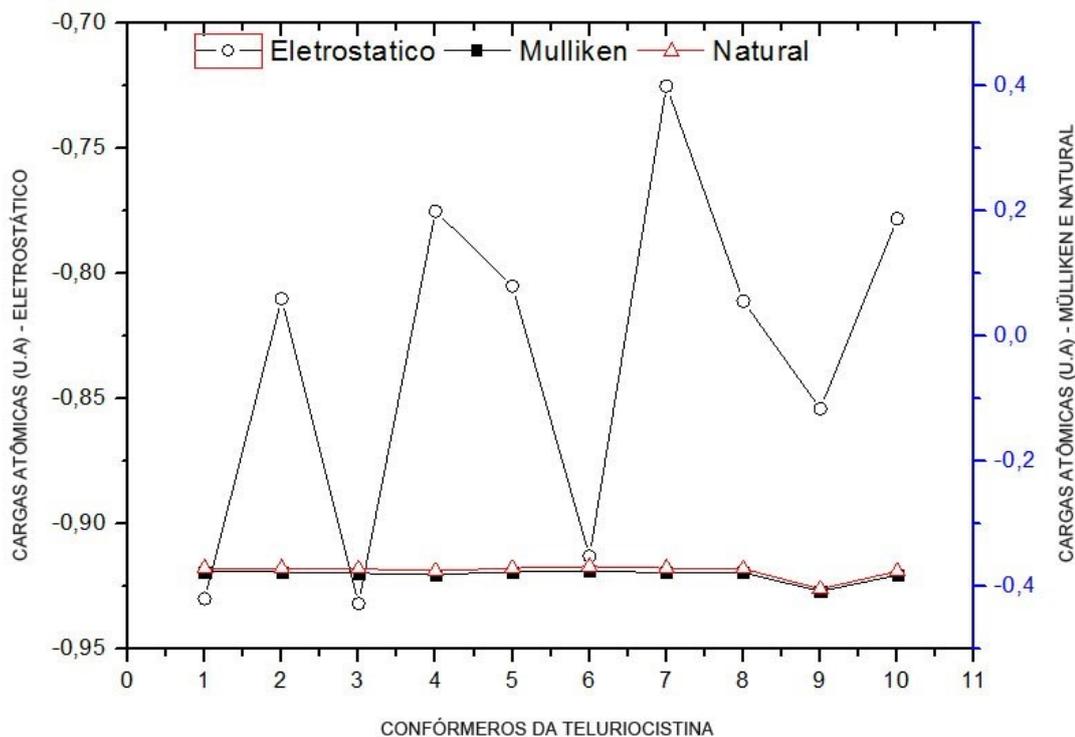


Figura 34 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos de Nitrogênio (N1), pertencente aos dez conformêros da Teluriocistina usando o método HF STO-3G

5.4.3.2 Cargas atômicas obtidas para Teluriocistina com o método HF 3-21G

Paralelamente à realização da obtenção dos conformêros para a teluriocistina, mediante o método de HF com as funções base apresentadas na *subseção 5.1.4*, é realizada a obtenção dos cálculos de população por intermédio da análise utilizando os métodos Eletrostático, Mülliken e o Natural. Em decorrência da ausência de resultados experimentais voltados para as cargas atômicas presentes na teluriocistina, comparamos os resultados desta dissertação com o trabalho computacional realizado para os organocalcogênios, no qual as cargas atômicas direcionadas para os átomos da molécula de telúrio são 0.044 u.a, 0.051 u.a, 0.054 u.a, 0.055 u.a, 0.055 u.a e 0.056 u.a (PANDA; BEHERA, 2014).

Na Tabela 14 o intervalo das cargas obtidas para os átomos de telúrio, pelo método eletrostático, teve a variação em um intervalo negativo de $-0.170 \text{ u.a} \leq \text{Te1} \leq -0.098 \text{ u.a}$, e $-0.155 \text{ u.a} \leq \text{Te2} \leq -0.080 \text{ u.a}$; para a análise de população de Mülliken: $+0.105 \text{ u.a} \leq \text{Te1} \leq +0.062 \text{ u.a}$, e $+0,112 \text{ u.a} \leq \text{Te2} \leq +0.062 \text{ u.a}$; Natural: $+0,095 \leq \text{Te1} \leq +0.029$, e $+0.092 \text{ u.a} \leq \text{Te2} \leq 0.040 \text{ u.a}$. Ao contrário dos outros métodos, o eletrostático forneceu valores negativos para os átomos de telúrio.

Tabela 14 - Cargas atômicas (u.a) obtidas utilizando os métodos Eletrostático (E), Mülliken (M) e Natural (N) a partir da simulação computacional nos confórmeros da Teluricocistina com o método Hartree-Fock e a função base 3-21G no software Spartan'14.

ÁTOMOS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
Te1	E: -0.098 M: +0.083 N: +0.063	E: -0.146 M: +0.065 N: +0.046	E: -0.170 M: +0.051 N: +0.029	E: -0.094 M: +0.096 N: +0.075	E: -0.096 M: +0.101 N: +0.080	E: -0.104 M: +0.106 N: +0.095	E: -0.165 M: +0.079 N: +0.058	E: -0.076 M: +0.084 N: +0.063	E: -0.126 M: +0.062 N: +0.042	E: -0.101 M: +0.105 N: +0.084
Te2	E: -0.155 M: +0.060 N: +0.040	E: -0.126 M: +0.081 N: +0.061	E: -0.080 M: +0.112 N: +0.092	E: -0.132 M: +0.063 N: +0.042	E: -0.102 M: +0.066 N: +0.044	E: -0.152 M: +0.080 N: +0.059	E: -0.128 M: +0.065 N: +0.045	E: -0.104 M: +0.069 N: +0.048	E: -0.121 M: +0.091 N: +0.071	E: -0.100 M: +0.064 N: +0.042
C1	E: +0.237 M: -0.228 N: -0.159	E: +0.120 M: -0.217 N: -0.148	E: +0.156 M: -0.222 N: -0.154	E: +0.164 M: -0.237 N: -0.169	E: -0.039 M: -0.218 N: -0.148	E: +0.092 M: -0.214 N: -0.140	E: -0.036 M: -0.235 N: -0.166	E: -0.063 M: -0.228 N: -0.159	E: +0.336 M: -0.220 N: -0.151	E: +0.023 M: -0.218 N: -0.148
C2	E: +0.103 M: +0.035 N: +0.053	E: +0.007 M: +0.035 N: +0.058	E: +0.046 M: +0.032 N: +0.053	E: -0.108 M: +0.032 N: +0.054	E: -0.079 M: +0.031 N: +0.053	E: +0.202 M: -0.223 N: -0.148	E: +0.362 M: +0.031 N: +0.052	E: -0.019 M: +0.031 N: +0.053	E: -0.020 M: +0.022 N: +0.045	E: -0.110 M: +0.032 N: +0.054
C3	E: +0.064 M: -0.217 N: -0.147	E: +0.651 M: +0.311 N: +0.390	E: +0.196 M: -0.219 N: -0.151	E: +0.132 M: -0.221 N: -0.152	E: +0.698 M: -0.221 N: -0.152	E: +0.222 M: +0.023 N: -0.152	E: +0.312 M: +0.023 N: -0.152	E: +0.266 M: -0.221 N: -0.148	E: -0.013 M: -0.218 N: -0.148	E: +0.893 M: +0.287 N: +0.361
C4	E: -0.070 M: +0.032 N: +0.053	E: +0.303 M: -0.220 N: -0.150	E: -0.021 M: +0.033 N: +0.054	E: -0.033 M: +0.033 N: +0.055	E: -0.153 M: +0.032 N: +0.054	E: -0.311 M: +0.039 N: +0.060	E: -0.038 M: +0.033 N: +0.054	E: -0.084 M: +0.032 N: +0.053	E: +0.237 M: -0.222 N: -0.151	E: +0.056 M: +0.032 N: +0.053
C5	E: +0.777 M: +0.293 N: +0.373	E: +0.090 M: +0.021 N: +0.045	E: +0.540 M: +0.296 N: +0.378	E: +0.698 M: +0.295 N: +0.377	E: +0.749 M: +0.294 N: +0.374	E: +0.732 M: +0.274 N: +0.329	E: +0.618 M: +0.313 N: +0.392	E: +0.790 M: +0.293 N: +0.373	E: +0.023 M: +0.020 N: +0.047	E: +0.678 M: +0.296 N: +0.377
C6	E: +0.696 M: +0.313 N: +0.394	E: +0.700 M: +0.287 N: +0.363	E: +0.691 M: +0.296 N: +0.378	E: +0.662 M: +0.315 N: +0.395	E: +0.793 M: +0.293 N: +0.374	E: +0.783 M: +0.229 N: +0.398	E: +0.893 M: +0.293 N: +0.375	E: +0.676 M: +0.312 N: +0.391	E: +0.640 M: +0.301 N: +0.377	E: +0.804 M: +0.293 N: +0.374
H1	E: +0.018 M: +0.076 N: +0.049	E: +0.033 M: +0.091 N: +0.062	E: +0.004 M: +0.080 N: +0.052	E: +0.057 M: +0.099 N: +0.070	E: +0.088 M: +0.070 N: +0.042	E: +0.004 M: +0.080 N: +0.052	E: +0.054 M: +0.077 N: +0.050	E: +0.096 M: +0.073 N: +0.046	E: +0.039 M: +0.083 N: +0.054	E: +0.088 M: +0.071 N: +0.043
H2	E: -0.053 M: +0.076 N: +0.049	E: +0.030 M: +0.071 N: +0.044	E: +0.032 M: +0.078 N: +0.051	E: +0.013 M: +0.067 N: +0.041	E: +0.104 M: +0.081 N: +0.053	E: +0.032 M: +0.078 N: +0.051	E: +0.069 M: +0.083 N: +0.055	E: +0.093 M: +0.069 N: +0.041	E: +0.018 M: +0.067 N: +0.036	E: +0.099 M: +0.082 N: +0.053
H3	E: +0.023 M: +0.079 N: +0.045	E: +0.048 M: +0.094 N: +0.065	E: +0.068 M: +0.080 N: +0.047	E: +0.107 M: +0.079 N: +0.045	E: +0.126 M: +0.080 N: +0.046	E: +0.068 M: +0.080 N: +0.047	E: +0.010 M: +0.079 N: +0.045	E: +0.100 M: +0.080 N: +0.045	E: +0.054 M: +0.066 N: +0.040	E: +0.134 M: +0.080 N: +0.046
H4	E: +0.062 M: +0.072 N: +0.044	E: +0.059 M: +0.060 N: +0.026	E: +0.028 M: +0.074 N: +0.047	E: +0.043 M: +0.069 N: +0.043	E: +0.023 M: +0.071 N: +0.044	E: +0.028 M: +0.074 N: +0.047	E: +0.007 M: +0.076 N: +0.049	E: +0.083 M: +0.072 N: +0.043	E: +0.037 M: +0.089 N: +0.060	E: +0.002 M: +0.065 N: +0.038
H5	E: +0.070 M: +0.084 N: +0.056	E: +0.335 M: +0.156 N: +0.151	E: +0.017 M: +0.086 N: +0.058	E: +0.005 M: +0.080 N: +0.053	E: +0.005 M: +0.076 N: +0.049	E: +0.017 M: +0.086 N: +0.058	E: +0.002 M: +0.091 N: +0.063	E: +0.100 M: +0.084 N: +0.055	E: +0.297 M: +0.198 N: +0.212	E: +0.011 M: +0.081 N: +0.053
H6	E: +0.115 M: +0.080 N: +0.047	E: +0.292 M: +0.162 N: +0.155	E: +0.095 M: +0.080 N: +0.046	E: +0.092 M: +0.078 N: +0.044	E: +0.103 M: +0.079 N: +0.046	E: +0.095 M: +0.080 N: +0.046	E: +0.043 M: +0.080 N: +0.046	E: +0.122 M: +0.080 N: +0.046	E: +0.286 M: +0.157 N: +0.151	E: +0.065 M: +0.081 N: +0.048
H7	E: +0.302 M: +0.160 N: +0.153	E: +0.312 M: +0.210 N: +0.225	E: +0.310 M: +0.149 N: +0.143	E: +0.347 M: +0.185 N: +0.177	E: +0.304 M: +0.152 N: +0.146	E: +0.320 M: +0.149 N: +0.123	E: +0.316 M: +0.157 N: +0.150	E: +0.304 M: +0.160 N: +0.153	E: +0.301 M: +0.239 N: +0.250	E: +0.305 M: +0.159 N: +0.153
H8	E: +0.325 M: +0.154 N: +0.148	E: +0.258 M: +0.208 N: +0.220	E: +0.343 M: +0.162 N: +0.156	E: +0.288 M: +0.150 N: +0.146	E: +0.333 M: +0.167 N: +0.161	E: +0.343 M: +0.142 N: +0.156	E: +0.301 M: +0.155 N: +0.149	E: +0.321 M: +0.154 N: +0.148	E: +0.285 M: +0.172 N: +0.166	E: +0.323 M: +0.152 N: +0.147
H9	E: +0.353 M: +0.211 N: +0.227	E: +0.020 M: +0.075 N: +0.048	E: +0.307 M: +0.159 N: +0.153	E: +0.284 M: +0.157 N: +0.150	E: +0.303 M: +0.159 N: +0.153	E: +0.307 M: +0.149 N: +0.153	E: +0.307 M: +0.163 N: +0.156	E: +0.299 M: +0.159 N: +0.152	E: +0.011 M: +0.079 N: +0.051	E: +0.299 M: +0.160 N: +0.154
H10	E: +0.315 M: +0.159 N: +0.153	E: +0.318 M: +0.155 N: +0.149	E: +0.315 M: +0.157 N: +0.151	E: +0.287 M: +0.154 N: +0.148	E: +0.319 M: +0.152 N: +0.147	E: +0.388 M: +0.157 N: +0.151	E: +0.311 M: +0.152 N: +0.147	E: +0.292 M: +0.153 N: +0.147	E: +0.043 M: +0.067 N: +0.033	E: +0.316 M: +0.158 N: +0.152
H11	E: +0.329 M: +0.156 N: +0.150	E: +0.017 M: +0.067 N: +0.034	E: +0.331 M: +0.207 N: +0.223	E: +0.347 M: +0.207 N: +0.223	E: +0.335 M: +0.208 N: +0.224	E: +0.331 M: +0.222 N: +0.283	E: +0.348 M: +0.207 N: +0.223	E: +0.357 M: +0.211 N: +0.226	E: +0.248 M: +0.167 N: +0.160	E: +0.359 M: +0.208 N: +0.223
H12	E: +0.358 M: +0.207 N: +0.223	E: +0.318 M: +0.152 N: +0.147	E: +0.359 M: +0.207 N: +0.222	E: +0.334 M: +0.214 N: +0.230	E: +0.355 M: +0.210 N: +0.225	E: +0.339 M: +0.212 N: +0.245	E: +0.337 M: +0.207 N: +0.223	E: +0.335 M: +0.208 N: +0.224	E: +0.295 M: +0.166 N: +0.162	E: +0.353 M: +0.210 N: +0.225
N1	E: -0.814 M: -0.378 N: -0.372	E: -0.837 M: -0.379 N: -0.372	E: -0.820 M: -0.377 N: -0.370	E: -0.792 M: -0.409 N: -0.404	E: -0.772 M: -0.382 N: -0.376	E: -0.614 M: -0.274 N: -0.370	E: -0.882 M: -0.378 N: -0.371	E: -0.804 M: -0.378 N: -0.372	E: -0.739 M: -0.382 N: -0.377	E: -0.804 M: -0.378 N: -0.372
N2	E: -0.835 M: -0.383 N: -0.377	E: -0.836 M: -0.379 N: -0.373	E: -0.816 M: -0.382 N: -0.376	E: -0.717 M: -0.378 N: -0.371	E: -0.802 M: -0.378 N: -0.372	E: -0.823 M: -0.283 N: -0.277	E: -0.804 M: -0.378 N: -0.372	E: -0.751 M: -0.378 N: -0.371	E: -0.735 M: -0.409 N: -0.403	E: -0.813 M: -0.383 N: -0.372
O1	E: -0.450 M: -0.271 N: -0.304	E: -0.473 M: -0.292 N: -0.329	E: -0.367 M: -0.275 N: -0.309	E: -0.448 M: -0.276 N: -0.311	E: -0.477 M: -0.264 N: -0.298	E: -0.350 M: -0.278 N: -0.304	E: -0.437 M: -0.259 N: -0.293	E: -0.452 M: -0.271 N: -0.305	E: -0.461 M: -0.248 N: -0.279	E: -0.432 M: -0.273 N: -0.307
O2	E: -0.623 M: -0.292 N: -0.328	E: -0.507 M: -0.292 N: -0.327	E: -0.507 M: -0.297 N: -0.334	E: -0.582 M: -0.293 N: -0.329	E: -0.547 M: -0.300 N: -0.337	E: -0.523 M: -0.392 N: -0.328	E: -0.569 M: -0.301 N: -0.338	E: -0.634 M: -0.292 N: -0.328	E: -0.437 M: -0.262 N: -0.295	E: -0.614 M: -0.293 N: -0.329
O3	E: -0.451 M: -0.263 N: -0.297	E: -0.434 M: -0.267 N: -0.301	E: -0.437 M: -0.274 N: -0.309	E: -0.433 M: -0.254 N: -0.288	E: -0.455 M: -0.273 N: -0.307	E: -0.402 M: -0.253 N: -0.218	E: -0.537 M: -0.273 N: -0.307	E: -0.440 M: -0.258 N: -0.291	E: -0.510 M: -0.309 N: -0.346	E: -0.456 M: -0.272 N: -0.306
O4	E: -0.599 M: -0.299 N: -0.336	E: -0.447 M: -0.256 N: -0.287	E: -0.618 M: -0.293 N: -0.329	E: -0.518 M: -0.305 N: -0.342	E: -0.630 M: -0.291 N: -0.327	E: -0.499 M: -0.224 N: -0.236	E: -0.626 M: -0.299 N: -0.335	E: -0.530 M: -0.300 N: -0.337	E: -0.634 M: -0.281 N: -0.316	E: -0.631 M: -0.291 N: -0.327

Os valores de cargas atômicas obtidas pelos métodos STO-3G são iguais ao método HF 3-21G. O método de população de Mülliken e Natural forneceram valores que estão dentro de um intervalo de cargas que englobam dos resultados citados acima (PANDA; BEHERA, 2014). A Figura 35 mostra o comportamento das cargas atômicas obtidas pelo método Eletrostático, Mülliken e Natural dos átomos de telúrio (Te1) pertencentes aos dez confórmeros da teluriocistina HF 3-21G.

Os átomos de carbonos na Tabela 14 possuem cargas negativas (C1 e C2), e, em diferentes conformações que apresentam as cargas positivas (C3, C4 e C5), o mesmo ocorreu para selenocistina e cistina, estando próximos aos valores das cargas obtidas para a cistina, computacionalmente, e experimentalmente na selenocistina (DAHAOUI, *et al.*, 2001).

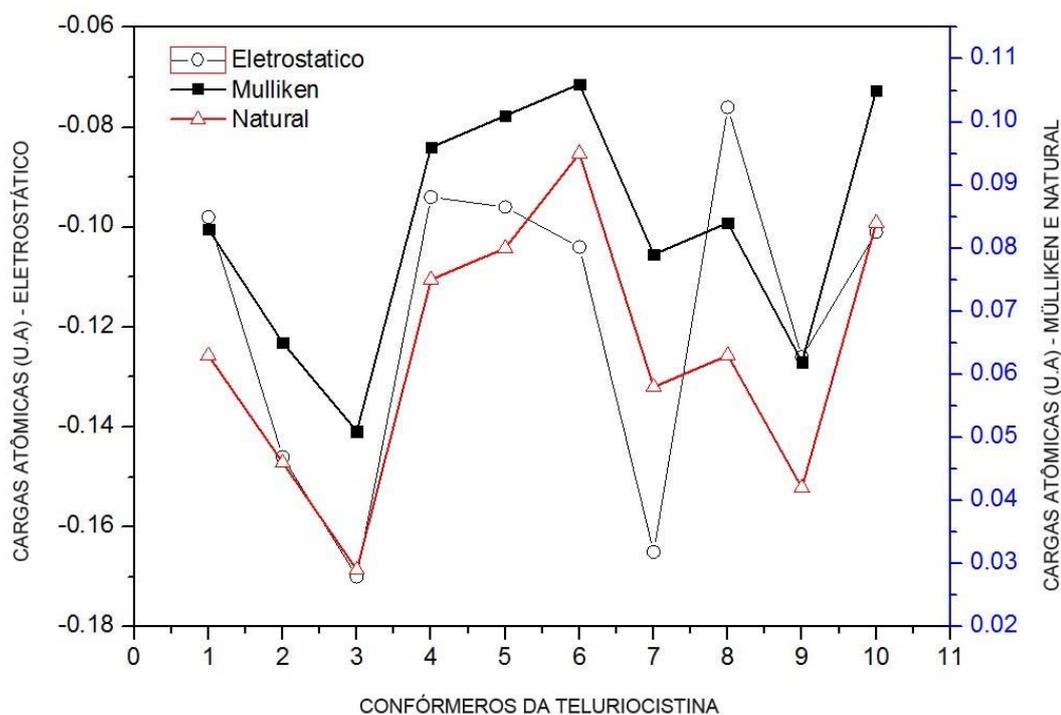


Figura 35 – Cargas atômicas obtidas pelos métodos Eletrostático, Mülliken e Natural a partir dos átomos do Telúrio (Te1), pertencente aos dez confórmeros da Teluriocistina usando o método HF 3-21G

Analisando a Tabela 14, os átomos de hidrogênio possuem cargas positivas, e os átomos de oxigênio apresentam as cargas negativas, comportando-se igualmente aos resultados obtidos a partir da Tabela 12 e os experimentais (DAHAOUI, *et al.*, 2001). Os átomos do elemento químico nitrogênio, de acordo com a análise detectada pelo método de Mülliken, possui as cargas atômicas: $-0.409 \text{ u.a} \leq N1 \leq -0.274 \text{ u.a}$ e $-0.409 \text{ u.a} \leq N2 \leq -0.278 \text{ u.a}$; e a análise Natural: $-0.404 \text{ u.a} \leq N1 \leq -0.370 \text{ u.a}$ e $-0.407 \text{ u.a} \leq N2 \leq -0.277 \text{ u.a}$. De acordo com as análises de cada um dos métodos, Mülliken e Natural, estão próximas dos resultados experimentais para os nitrogênios obtidos para a cistina (-0.21 u.a e -0.40 u.a). Entretanto, ao compara com os átomos de nitrogênio da cistina experimental, o método Eletrostático forneceu valores menores ($-0.837 \text{ u.a} \leq N1 \leq -0.614 \text{ u.a}$, $-0.836 \text{ u.a} \leq N2 \leq -0.717 \text{ u.a}$).

6 CONCLUSÕES

- a) O Spartan'14 é um software adequado para estudar as moléculas como a cistina, selenocistina, teluricistina, hidroxureia e ácido fólico;
- b) O método de Hartree-Fock (HF), com as funções base STO-3G e 3-21G, foram eficazes em obter os conformeros, energias e parâmetros geométricos e eletrônicos para a cistina, selenocistina e teluricistina, demonstrando que os mínimos relativos de energia ocorrem para determinados ângulos diedro;
- c) As cargas atômicas, obtidas pelos métodos Mülliken e Natural, provenientes do método Hartree-Fock com a função base STO-3G, variaram com as rotações dos grupos que pertencem a cistina, selenocistina e teluricistina;
- d) As cargas atômicas obtidas pelos modelos Eletrostático, provenientes do método *ab initio* do Hartree-Fock (HF) com a função base 3-21G, não foram consistentes com os resultados experimentais e teóricos disponíveis para os respectivos aminoácidos;
- e) Comprovamos que o comportamento da energia mínima apresenta uma dependência com o volume molecular, assim como ambos dependem da variação do ângulo diedro C-Ch-Ch-C;
- f) De acordo com a análise dos resultados computacionais obtidos, independente das substituições dos calcogênios (S, Se, Te), os parâmetros geométricos obtidos para as estruturas da cistina, selenocistina e teluricistina mostraram estar em comum acordo entre si, ou seja, parte das estruturas dos conformeros mantém-se inalterada em termos de ângulos e distâncias interatômicas, onde as discrepâncias são irrelevantes e porventura nos dá uma certificação da simulação computacional. Em um aspecto geral, as geometrias otimizadas apresentam concordância dentro dos parâmetros verificados;
- g) A modelagem computacional, como ferramenta na interpretação da estrutura da hidroxureia e ácido fólico, mediante o método do Hartree-Fock (HF) com a função base 6-31G forneceu uma interpretação do papel dos valores das cargas atômicas e parâmetros geométricos e as suas interações.

REFERÊNCIAS

ALBERTO, E. Eduardo; NASCIMENTO, V.; BRAGA, L. Antônio. Catalytic application of selenium and tellurium compounds as glutathione peroxidase enzyme mimetics. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 21, n. 11, São Paulo, 2010.

ALBRIGHT, R. A. *Orbital interactions in chemistry* John Wiley & Sons, New York, 1998.

ALLEN, H. Franck; OLGA, Kennard; DAVID, G. Watson; BRAMMER, Lee; GUY Orpem. Tables of bonds determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds, *Journal Chemistry Society. Perkin Trans II*, 1987.

ATKINS, P.; FRIEDMAN, R. *Molecular Quantum Mechanics Fourth Edition*. Oxford University Press, 2005.

BA, L. Aicha; DÖRING, M.; JAMIER, V.; JACO C. Tellurium: an element with great biological potency and potential. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 8, n. 19, p. 4203-4216, 17 Aug. 2010.

BARCELOUX, DG. Selenium. *Journal Toxicol Clinical Toxicol*. n. 37, v. 2, 1999.

BROWN, S. Anthony; VEDENE, H. Smith. Ab initio electron density distributions in molecules containing sulfur-sulfur bonds. *The Journal of Chemical Physics*, v. 99, n. 1837, 15 Apr. 1993.

BRUICE, Y. Paula; *Organic Chemistry*. 4 ed., Pearson Prentice Hall, 2004.

BURTIS, Carl; ASHWOOD, Edward; BRUNS, David. *TIETZ Fundamentos de Química Clínica*, 6. ed., Elsevier, 2008.

CHANEY, O. Michael; LARRY, K. Steinrauf. The Crystal and molecular structure of tetragonal L-cystine. *Acta Crystallographica*, 27 Nov. 1973.

CHANEY, O.; STEINRAUF, L. K. The crystal and molecular structure of tetragonal L-cystine, *Acta Crystallography*. B30, p. 711-716, 1974.

CHARACHE, S. et al. Hydroxyurea and sickle cell anemia. Clinical utility of a myelosuppressive "switching" agent. The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *Medicine*, v. 75, n. 6, p. 300, 1996.

CHEN, T.; WONG Y. Selenocystine induces reactive oxygen species-mediated apoptosis in human cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 63, n. 2, p. 105-113, Feb. 2009.

CCL.NET. Molecular Surface and Volume, *Computational Chemistry*, 4 Dez. 1996 e [acesso em 20 de Jun 2016]. Disponível em: <http://www.ccl.net>.

CONNOLLY, Michael L. Computation of Molecular Volume. *Journal of the American Chemical Society*, n. 107, v. 5, p. 1118-1124, 1985.

COPPENS P.; YANG W. Y.; BLESSING R. H.; COOPER W. F.; LARSEN F. K. The experimental charge distribution in sulfur containing molecules: Analysis of cyclic octasulfur at 300 and 100K. *Journal of the American Chemical Society*. v. 99, n. 3, p. 760-766, Feb. 1977.

CRAMER, J. Christopher. *Essentials of computational chemistry: theories and models*. 2. ed. Wiley, Oct. 2004.

CUNHA L. O. Rodrigo; GOUVEA E. Iuri; JULIANO L. A glimpse on biological activities of tellurium compounds. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 81, n. 3, p. 393-407, Rio de Janeiro, Sept., 2009.

DAHAOUI, S.; GUILLOT, R.; MUZET N.; LECOMTE C.; JELSCH, C. Experimental and theoretical charge density of DL-alanyl-methionine. *Acta Crystallographica B*. v. 57, p. 567-78, 2001.

DAHOU, S.; PICHON-PESME, HOWARD, J. A. K.; LECOMTE, C. CCD Charge Density Study on Crystals with Large Unit Cell Parameters: The Case of Hexagonal L-Cystine. *Journal Physical Chemistry*. n. 103, 6240-6250, 1999.

DEVILLANOVA, A. Francesco; WOLF-WALTHER, D. Mont. Handbook of Chalcogen Chemistry New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium. Department of Inorganic and Analytical Chemistry, v. 1, 2007, Italy.

ELDER, Philip J. W. Experimental and Computational Studies on the Effect of Secondary Bonding Interactions on the Spectroscopic Properties and Reactivity of Organo-Chalcogen Compounds. McMaster – Chemistry, 2011.

ELERMAN Y.; BATS J. W.; FUESS H. Deformation density in complex anions IV Magnesium thiosulfate hexahydrate, $MgS_2O_3 \cdot 6H_2O$. *Acta Crystallographica*, v. 39, p. 515-518, 5 Jan., 1983.

FORESMAN, B. James; FRISCH, A. Exploring chemistry with electronic structure methods: A guide to using Gaussian. 2. ed. Gaussian, Inc. Aug. 1996.

FRISCH, A. M. J.; DENNINGTON, R. D.; KEITH, T. A.; MILLAM, J.; NIELSEN, A. B.; HOLDER, A. J.; HISCOCKS, J. Gaussview, 4.1.2; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2004.

FRY, H. Fiona; HOLME, L. Andrea; GILES, M. Niroshini; GILES, I. Gregory; COLLINS, C.; HOLT K.; PARIAGH, S.; GELBRICH, T.; HURSTHOUSE, B. Michael; GUTOWSKI, J. Nick; JACOB, C. Multifunctional redox catalysts as selective enhancers of oxidative stress. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 3, n. 14, p. 2579-2587, 20 May 2005.

GEORGE, R. Parker; JAMES, D. Korp. Comparison of solid and solution conformations of hydroxyurea and 3-ethyl-1-hydroxyurea utilizing IR-X-ray method, Volume 67, Issue 2, pages 239–243, February 1978.

GLOVER, GR. Selenium And Compounds. *Encyclopedia of Occupational Health and Safety*, v. 2, p. 2017-2019, 1983.

GOODMAN & GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Editora Mc Graw Hill. 2005.

HAMEKA, F. Hendrik; JENSEN, O. James; ONG, K. Kate; SAMUELS, C. Alan; VLAHACOS, P. Constantine. Fluorescence of cysteine and cystine. *Journal of Physical Chemistry*, n. 102, 361-367, 1997.

HIGO J., GON, J. Algorithm for rapid calculation of excluded volume of large molecules, *Journal of Computational Chemistry*, v. 10, p. 376-379, 1989.

HINCHLIFFE, Alan. *Molecular Modelling for Beginners*. 2. ed. Willey, 2008.

HOEFIGA S. Carolin; RENKOA K.; KÖHRLEA J.; BIRNINGERB M.; SCHOMBURGA L. Comparison of different selenocompounds with respect to nutritional value vs. toxicity using liver cells in culture. *Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 22, p. 945-955, 5 Aug. 2010.

HOFFRAND, AV.; WEIR, DG. The history of folic acid. *Br J Haematol*. 2001 Jun;113(3):579-89. Roe, Daphne (September 1978). "Lucy Wills (1888–1964): A Biographical Sketch" (PDF). *Journal of Nutrition*. 108 (9). Retrieved 21 March 2011.

HUBER. R. E; CRIDDLE. R. S. Comparison of the chemical properties of selenocysteine and selenocystine with their sulfur analogs. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 122, n. 1, p. 164-173, 24 May 1967.

IHDE. J. AARON. *The Development of Modern Chemistry*. Dover Publications, 11. ed., 16 May 2012.

JACOB. C.; ARTEEL. E. Gavin; KANDA. T.; ENGMAN. L.; SIES. H. Water-soluble organotellurium compounds: catalytic protection against peroxyxynitrite and release of zinc from metallothionein. *Chemical Research in Toxicology*, v. 13, n. 1, p. 3-9, 11 Dez. 1999. Disponível em: < <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/tx400414c> >.

JAROSLAW, Gadja; PACHOLCZYK, Justyna; ELZBIETA, Bartoszak-Adamska; BUJACZ, Grzegorz, CIESIELSKI, Włodzimierz; POTRZEBOWSKI, Marek J. Structure and Dynamics of L-Selenomethionine in the Solid State. *Journal of Physical Chemistry B*, n. 110, v. 51, p. 25692–25701, 2006.

JEFFREY, D. Rimer; ZHIHUA, An; ZINA. Zhu; MICHAEL, H. Lee; DAVID, S. Goldfarb; MICHAEL, D. Ward; JEFFREY, A. WESSON. Crystal growth inhibitors for the prevention of L-cystine kidney stones through molecular design. *Science*, v. 330, n. 6002, p. 337-341, 15 Oct. 2010. Disponível em: < <http://www.sciencemag.org> >.

JENSEN, Frank. *Introduction to Computational Chemistry*. 2, ed., John Wiley & Sons Ltd. The Atrium, Southern Gate. 2007. JAMES, E. Mark. *Physical Properties of Polymers Handbook*, Springer Science & Business Media, LLC, 2007.

KHAN, A. S; FAIZ, F. Amino acid analysis using ion exchange resins. *Journal of Natural Sciences and Mathematics*, v. 48, n. 1-2, p. 1-17, 13 Apr. 2008. Disponível em: < <http://www.gcu.edu.pk/NSMJournal.htm> >.

KIRFEL, A.; WILL, G. Charge density in anhydrite CaSO₄ from X-ray and neutron diffraction. *Acta Crystallographica*, v. 36, p. 2881-2890, 13 Aug. 1980.

KUMAR, B. Santhosh; KUNWAR, A.; AHMAD, A.; KUMBHARE, B. Liladhar; JAIN, K. Vijay; PRIYADARSINI, K. Indira. In vitro radioprotection studies of organoselenium compounds: differences between mono- and diselenides. *Radiation and Environmental Biophysics*, v. 48, p. 379-384, 16 Sept. 2009.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, v. 37, n. 2, 785-789, 1988.

LIU, X.; SILKS, A. Louis; LIU, C.; OLLIVAUULT-SHIFLETT, M.; HUANG, X.; LI, J.; LUO, G.; YA-MING, H.; LIU, J.; SHEN, J. Incorporation of tellurocysteine into glutathione transferase generates high glutathione peroxidase efficiency. *Angewandte Chemie*, v. 48, n. 11, p. 2020-2023, 2 Mar. 2009.

LOPES, J.; JAO, T. C.; RUDZINSKI, W. E. The raman spectra of selenomethionine and selenocystine. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 14, n. 2, p. 177-188, 1981.

MARIA, Victoria Roux; FOCES-FOCES Concepción; NOTARIO, Rafael. MANUEL A. V. Ribeiro da Silva; MARIA, das Dores M. C. Ribeiro da Silva; FILIPA, Ana L. O. M. Santos. JUARISTI, Eusebio. Experimental and Computational Thermochemical Study of Sulfur-Containing Amino Acids: L-Cysteine, L-Cystine, and L-Cysteine-Derived Radicals. S-S, S-H, and C-S Bond Dissociation Enthalpies, *Journal Physical Chemistry. B*, 2010, 114 (32), pp 10530–10540, 2010.

MASTROPAOLO, D.; CAMERMAN, A.; CAMERMAN, N. Folic acid, Crystal structure and implications for enzyme Binding, *Science*, 210, *Science*. 1980 Oct 17;210(4467):334-6. FRANCK, H. Allen; KENNARD, Olga; AMD David G. Watson, Table of Bond Lengths determined by x-ray and neutron diffraction. Part1. Bond Lengths in organic compounds. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions II*, 1987.

MCCORMACK, L. Kirsty; MALLINSON, R. Paul; WEBSTER, C. Brian; YUFIT, S. Dmitrii. Experimental and theoretical studies of the charge-density distribution in 3,3,6,6-tetrarnethyl-S-tetrathiane. *Journal of the Chemical Society Faraday Transactions*, v. 92, n. 10, p. 1709-1716, 1996.

MELNIKOV, P.; NASCIMENTO, V. A.; ARKHANGELSKY, I. V.; DE OLIVEIRA, I. V.; SILVA, A. F.; CONSOLO, L. Z. Thermogravimetric study of the scandium nitrate hexahydrate thermolysis and computer modeling of intermediate oxynitrates. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 119, p. 1073-1079, 2015.

MELNIKOV, P.; NASCIMENTO, V. A.; CONSOLO, L. Z. Thermal decomposition of gallium nitrate hydrate and modelling of thermolysis products. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 135, p. 177, 2011.

MELNIKOV, P.; NASCIMENTO, V. A.; CONSOLO, L. Z. Z.; SILVA, A. F. Comparative structural modeling of telluromethionine and isosteric aminoacids. *Chemical Physical Research*. v. 6, p. 1–12, 2013.

MEYER, Beat. Sulfur, Energy and Environment. Elsevier, 1977.

MILTON, J. Axley; BOCK, A.; STADTMAN, C. Thressa. Catalytic properties of an escherichia coli formate dehydrogenase mutante in which sulfur replaces selenium. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 88, p. 8450-8454, Oct. 1991. Disponível em: < <http://www.pnas.org> >.

MORGON, H. Nelson; COUTINHO, K. Métodos de química teórica e modelagem molecular. 1. ed., São Paulo, 2007.

NASCIMENTO, V. A.; MELNIKOV, P.; CONSOLO, L. Z. Computerized modelling of adenosine triphosphate, adenosine triarsenate and adenosine trivanada. Molecules (Basel. Online), v. 17, p. 9489-9495, 2012.

ORPEN, A. G.; BRAMMER, L.; ALLEN, F. H.; KENNARD, O. WATSON, D. G.; TAYLOR, R. Typical. Interatomic Distances in Organic Compounds and Organometallic Compounds and Coordination Complexes of the d- and f-block metals. In Structure Correlations; Bürgi, H.-B., Dunitz, J.D., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany, v. 1, 2008.

OUGHTON, B. M.; HARRISON, P. M. The crystal structure of hexagonal L-cystine, Acta Crystallographica, v. 12, p. 396-404, 1959.

PANDA, A.; BEHERA, R. N. Comparative study of E...N (E=Se/Te) intramolecular interactions in organochalcogen compounds using density functional theory, Journal of Hazardous Materials. v. 30; 269:2-8, 2014.

PEIXOTO, Eduardo Motta Alves. Elemento químico do enxofre. Química Nova na Escola, v. 16, n. 12, Novembro de 2012.

PETERSON, P. J.; BUTLER, G. W. The uptake and assimilation of selenite by higher plants. Australian Journal of Biological Sciences, v. 15, p. 126-146, 7 Sept. 1962. Disponível em: < <http://www.publish.csiro.au/paper/BI9620126.htm> >.

PICKERING, J. Ingrid; GRAHAM, N. George; FLEET-STALDER, V. Verena; CHASTEEN, G. Thomas; PRINCE, C. Roger. X-ray absorption spectroscopy of selenium-containing amino acids. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, v. 4, p. 791-794, 17 Sept. 1999. Disponível em: < <http://www.chem.umn.edu/jbic/> >.

PLIMMER, R. H. Aders; HOPKINS, F. G. *The Chemical Constitution of the Proteins*. Longmans, Green and Co., 1908.

REMKO, Milan; LYNE, D. Paul; GRAHAM, W. Richards, Molecular structure, gas-phase acidity and basicity of N-hydroxyurea, *Physical Chemistry Chemical Physics (PCCP)*, 1999, 1, 5353-5357.

REMKO, Milan; VON DER LIETH, Claus-Wilhelm. Theoretical Study of Molecular Structure, Reactivity, Lipophilicity, and Solubility of N-Hydroxyurea, N-Hydroxythiourea, and N-Hydroxysilaura, *Structural Chemistry*, Vol. 15, No. 4, August 2004 (2004).

ROUX, M. Victoria; FOCE-FOCES, C.; NOTARIO, Rafael; RIBEIRO, A. V. Manuel, Experimental and computational thermochemical study of sulfur-containing amino acids: L-cystine, L-cystine, and Cysteine Derived Radicals. S-S, S-H and C-S Bond Dissociation enthalpies, *Journal Physical Chemistry*. 114, 10530, 2010.

ROY, J.; WOLFGANG, G.; SCHWARTZ, I. L.; RODERICH, W. Optically active selenium-containing amino acid: The synthesis of L-selenocystine and L-selenolanthionine. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 35, n. 2, p. 510-513, Feb. 1970. Disponível em: < <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo00827a052> >.

RUSSEL, J. Boyd; PERKINS, S.; RAMANI, R. Conformations of simples disulfides and L-cystine. *Canadian of Journal Chemistry*, n. 61, p. 182, 10 Sept. 1982. Disponível em: < <http://www.nrcresearchpress.com/journal/cjc> >.

RYAN, J. Huxtable. *Biochemistry of Sulfur. Biochemistry of the elements*, University of Arizona Health Sciences Center Tucson, Arizona, v. 6, 1986.

SAI, L. Vankayala; HARGIS, C. Jacqueline; WOODCOCK, H. Lee. Unlocking the binding and reaction mechanism of hydroxyurea substrates as biological nitric acid donors, *Journal of Chemical Information and Modelling*. 2012, 52/ 1288-1297.

SALZMANN, M.; STOCKING M. Emily; SILKS A. Louis; SENN H. NMR characterization of L, L-selenocystine with 92% ⁷⁷Se enrichment. *Magnetic Resonance in Chemistry*, v. 37, p. 672-675, 31 Mar. 1999.

SANT'ANNA, Carlos M. R. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: Uma introdução, *Revista Virtual de Química*, 1 (1), 49-57, 2009.

SAWICKA, Agnieszka; SKURSKI, Piotr; SIMONS, Jack. Excess Electron Attachment to Disulfide-Bridged L,L-Cystine. An ab Initio Study. Department of Chemistry, University of Gdańsk, Sobieskiego 18, 80-952 Gdańsk, Poland, and Henry Eyring, 2004.

SPALLHOLZ, JE. Free radical generation by selenium compounds and their prooxidant toxicity. *Biomed Environ Sci*, v. 10, p. 260-70, 1997.

STRUPPE, Jochem; ZHANG, Yong. *The Journal of Physical Chemistry*, 2015.

SZABO, A.; OSTLUND, N. S.; Introduction to Advanced Electronic Structure Theory. Dover Publications, Inc., Mineola, New York. 1996.

TANG, T. Hua; BADER F. W. Richard; MACDOUGALL P. J. Structure and bonding in sulfur-nitrogen compounds. *Inorganic Chemistry*, v. 24, n. 13, p. 2047-2053, Jun. 1985.

TAYLOR, Andrew. *Biochemistry of Tellurium*. April, 1996.

THOMAS G. Back; PENELOPE, W Coddington, Studies of the dihedral angle of a crowded diselenide by X-ray crystallography and ultraviolet spectroscopy. *Journal of Chemistry*. N. 61, p. 2749, 1983.

THOMAS, G. *Medicinal Chemistry: An Introduction*, Wiley: Chichester, 2000.

USSELMAN, C. MELVYN, *Pure Intelligence: The Life of Hyde Wollaston*. The University of Chicago Press, 1. ed., 2015.

TRISTRAM, Chivers; RISTO S. Laitinen. Tellurium: a maverick among the chalcogens. *Chemical Society Reviews*, n. 44, p. 1725-1739, 2015.

VANNUCCHI, Hélio; HELENA, T. Monteiro. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes ácido fólico, ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil, São Paulo, Brasil, v. 10, 2010.

WANG, Y.; CHEN, M. J.; WU, C. H. Deformation density study of 2,4-diphenyl-6a-thiathiophthene. *Acta Crystallographica Section B*, v. 44, n. 2, p. 179-182, 1988.

WELLS, A. F. *Structural Inorganic Chemistry*, 5th ed. Oxford University Press: New York, NY, USA, 1984; AKOLA, J.; JONES, R. O. ATP hydrolysis in water-a density functional study. *Journal Physical Chemistry B*, 107, 11774–11783, 2003.

YOUNG, David C. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*, John Wiley & Sons, Inc. 2001.

YUAN, Gao; GARY, S. P. Cheung; YA, Shen; XUEDONG, Zhou. Mechanical Behavior of ProTaper Universal F2 Finishing File under Various Curvature Conditions: A Finite Element Analysis Study, *Journal of Endodontics*, v. 37 , n. 10 , p. 1446 – 1450, 2011.

ZHEN, Wu; XIUXI, Li; CHUNYAN, Hou; YU, Qian. Solubility of Folic Acid in Water at pH Values between 0 and 7 at Temperatures (298.15, 303.15, and 313.15) K. *Journal of Chemical & Engineering*. v. 55, 3958–3961, 2010.

APÊNDICE

Modelagem computacional aplicada à Hidroxiureia e Ácido Fólico

A modelagem molecular utiliza métodos teóricos e técnicas computacionais para estudar as estruturas e propriedades de compostos bioativos ou moléculas complexas. Trata-se de uma ferramenta computacional que propicia um entendimento preliminar teórico de uma estrutura química, sem a necessidade de testes laboratoriais ou clínicos. É aplicada na interpretação de resultados experimentais e na construção de moléculas com propriedades desejadas, facilitando obtê-las em um curto prazo e evitando gastos com equipamentos ou produtos químicos (YOUNG, 2001). Ou seja, relaciona todas as propriedades moleculares mais importantes como a estabilidade, reatividade e as estruturas eletrônicas, com as características da molécula. Sua aplicação está direcionada para os campos da química, biologia molecular, farmácia computacional, biomateriais, medicina e outras áreas afins (JENSEN, 2007).

As técnicas modernas de modelagem molecular e estrutura-atividade são importantes na descoberta de novas drogas. No entanto, há a necessidade de um extenso período de investigação. Após anos de estudos, foi possível estabelecer generalizações sobre a influência de mudanças estruturais locais nos efeitos biológicos, incluindo o tamanho e formato da cadeia carbônica, além da natureza e o grau de substituição e a estereoquímica de um composto protótipo (THOMAS, 2000).

Raramente em uma área científica o conhecimento completo da estrutura molecular é tão essencial como na farmácia e a química medicinal, as quais estudam as origens moleculares da atividade biológica dos fármacos, determinando os parâmetros que relacionam estrutura e atividade, aplicando estes fundamentos no planejamento racional de novos medicamentos (SANT'ANNA, 2009). Uma das vantagens em utilizarmos a modelagem molecular no estudo de moléculas complexas é a possibilidade de ser realizada por intermédio da mecânica molecular clássica que, por sua vez, considera as interações entre os núcleos das moléculas como um sistema massa-mola. Outra alternativa para a modelagem pode ser feita por meio do uso da mecânica quântica, que usa método *ab initio* de Hartree-Fock e/ou método semi-empírico (HINCHLIFFE, 2008).

O conhecimento dessas propriedades citadas é de extrema importância para a compreensão do metabolismo humano. A partir do cálculo das propriedades moleculares geométricas e as eletrônicas (conformações estáveis com descrição completa da geometria e energias relativas, cargas, interações atômicas, potenciais eletrostáticos, orbitais, calores de formação, coeficientes de partição e momentos dipolo) existe a possibilidade de encontrar relações quantitativas e qualitativas entre as representações das moléculas e a atividade biológica.

Diante desse contexto, foi utilizado o software Spartan'14 que possui recursos computacionais de cálculos quânticos, contendo métodos *ab initio* de Hartree-Fock (HF) e um conjunto de funções base 6-31G**, para proporcionar o estudo das propriedades estruturais da hidroxiiureia e do ácido fólico.

Hidroxiiureia

A estrutura da hidroxiiureia e as suas propriedades eletrônicas têm sido pouco estudadas, embora o grupo $-N(OH)NH_2$ faça parte de vários compostos biológicos (REMKO, VON DER LIETH, 2004). Na Figura 36 é exibido três conforméromos (arranjo espacial de uma molécula, devido às rotações de grupos especiais) otimizados via modelagem computacional, utilizando o método Hartree-Fock considerando a função base 6-31G** direcionada especificamente para a molécula da hidroxiiureia.

Na Figura 36, as três moléculas têm o mesmo valor de energia de otimização ($E_a = E_b = E_c = -298.76$ u.a.). Ou seja, existem três conforméromos para a hidroxiiureia, diferenciados apenas por átomos ou posição (rotação de hidrogênios) que ocupam na molécula. Tais conforméromos podem apresentar diferenças quanto às suas propriedades físico-químicas e, conseqüentemente, quanto à atividade biológica, tanto do ponto de vista quantitativo como qualitativo.

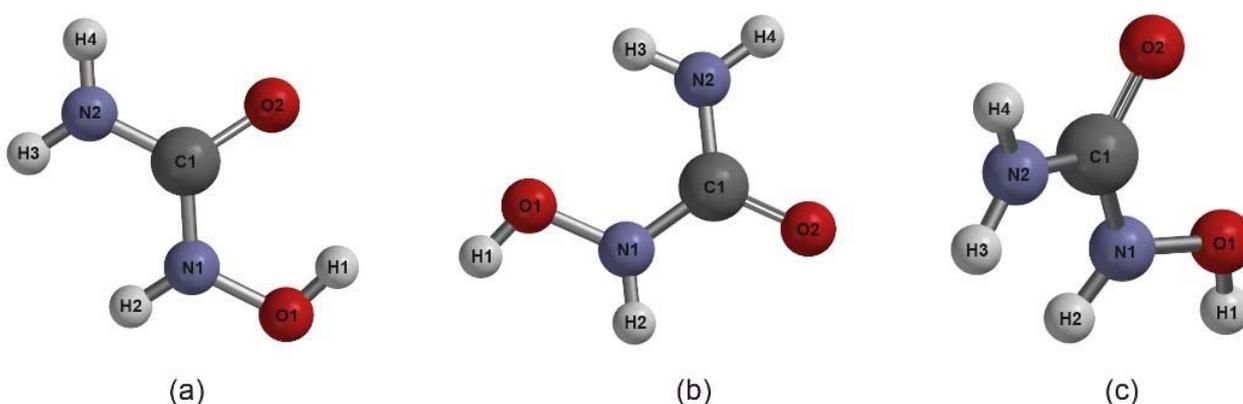


Figura 36 - Conforméromos da molécula de hidroxiiureia otimizados com Hartree-Fock. Cada uma símbolo representa os átomos de H (Hidrogênio), N (Nitrogênio), C (Carbono) e O (Oxigênio)

Estudos experimentais de Raios-X, com as moléculas de hidroxiiureia, revelaram as distâncias entre as ligações moleculares N-O = 1.48 Å, C-N = 1.32-1.38 Å, C-O = 1.25 Å (GEORGE, JAMES, 1978). Os comprimentos de ligação que foram obtidos (Figura 36) nos cálculos da modelagem molecular deste presente trabalho apresentam os valores interatômicos: N-O = 1.42, C-N = 1.34, C-O = 1.22 Å. Diante da comparação, vemos que os resultados experimentais de Raios-X e modelagem computacional são próximos, evidenciando que a modelagem molecular é a ferramenta confiável para obter e simular estruturas moleculares 3D. Embora não seja evidenciado nesse trabalho, os ângulos são coincidentes entre os resultados experimentais e métodos computacionais.

Obtenção das cargas atômicas da hidroxiiureia

A densidade eletrônica de uma molécula pode ser medida experimentalmente mediante a técnica de difração de Raios-X, entretanto, essa técnica é utilizada somente em compostos cristalinos. Na ausência de equipamentos de difração de Raios-x, os métodos computacionais permitem, do ponto de vista qualitativo, analisar as cargas atômicas da hidroxiiureia. A Tabela 15 mostra os valores das cargas atômicas para os átomos da hidroxiiureia (confórmero (b), Figura 37), obtidos mediante três métodos computacionais: Eletrostático, Mülliken e Natural. Deve-se ressaltar que os valores positivos em cargas positivas se referem à deficiência de elétrons e, de modo contrário, os valores negativos configuram-se no excesso de elétrons.

Os resultados do cálculo de cargas atômicas obtidas por intermédio dos três métodos da densidade de cargas não fornecem os resultados numericamente iguais. Contudo, os efeitos obtidos estão relacionados e refletem a mesma tendência.

Tabela 15 - Cargas atômicas obtidas para o confórmero (b) de uma molécula de hidroxiiureia, de acordo com a simulação computacional otimizada por meio do método Hartree-Fock.

Átomos	Eletrostático	Mülliken	Natural
C1	+0.999	+0.913	+0.973
O1	-0.682	-0.618	-0.746
N1	-0.938	-0.759	-0.947
H1	+0.405	+0.323	+0.432
H2	+0.402	+0.327	+0.433
N2	-0.573	-0.363	-0.423
H3	+0.394	+0.322	+0.413
O2	-0.449	-0.516	-0.641
H4	+0.441	+0.370	+0.507

Hidroxiureia e sua interação com a molécula da água

Para averiguar efeitos das interações da hidroxiureia com outras moléculas, foi considerado para fins didáticos que ela interage com uma molécula de água. Na Figura 37, existem dois confórmeros da hidroxiureia, (a) e (b), obtidos separadamente, interagindo com a água. Pela simulação computacional, pode-se observar que tanto os átomos de H que possuem uma deficiência de elétrons, quanto os átomos de O com um excesso de elétrons, participam da interação com a água com maior intensidade. Embora a molécula de água tenha carga neutra, os elétrons se distribuem assimetricamente, fazendo com que a molécula de água seja polar. De certa forma, a densidade eletrônica excessiva do átomo de oxigênio cria regiões negativas fracas nas extremidades de dois cantos de um tetraedro imaginário.

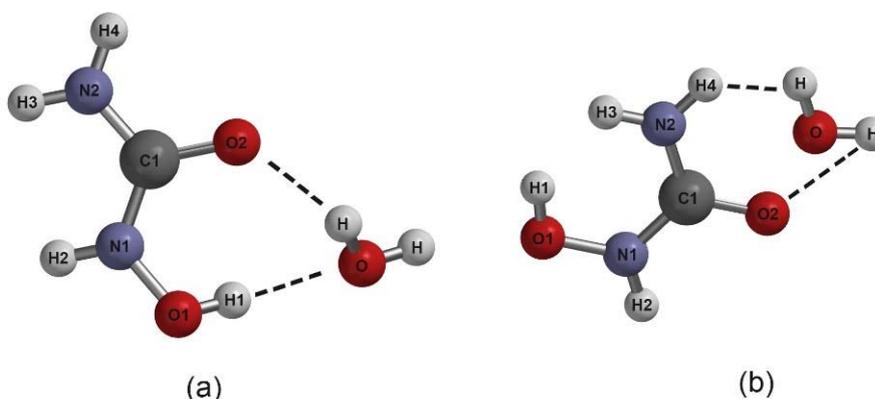


Figura 37 - Moléculas de hidroxiureia otimizadas ((a) e (b)) utilizando o método Hartree-Fock 6-31G** interagindo com uma molécula de água.

Cálculos de orbitais moleculares utilizando métodos *ab initio* têm sido utilizados para estudar a estrutura e estabilidade na fase gasosa de vários tautômeros e rotâmeros da N-hidroxiureia e análogos, bem como as suas formas protonadas, enfatizando seus ânions e cátions nas geometrias otimizadas da N-hidroxiureia. Para todos os compostos estudados, a forma amídica calculada é substancialmente mais estável. As estruturas protonadas mais estáveis são representadas por vários isômeros com igual estabilidade. Assim, na N-hidroxiureia, tanto a protonação em duplas ligações de oxigênio (C=O), como a protonação para bases de nitrogênio centrais N(H)OH são igualmente prováveis. A geometria de vários tautômeros e rotâmeros em ambas formas, aniônica e protonada, foram otimizadas utilizando métodos computacionais onde os cálculos mostraram que a molécula neutra deveria existir em duas formas estabilizadas por ligações intramoleculares de hidrogênio (REMKO, LYNE, GRAHAM, 1999).

As propriedades citadas acima contribuem como informações essenciais no estudo computacional da hidroxireia interagindo com várias moléculas, inclusive com a hemoglobina. Modelos computacionais mostram que o mecanismo primário de ação da hidroxireia está associado com o aumento do óxido nítrico no sangue. Entretanto, detalhes do processo não estão bem esclarecidos. Tais estudos são complexos e envolvem recursos computacionais avançados (SAI, HARGIS, WOODCOCK, 2012).

No momento, o conhecimento baseado na estrutura e no mecanismo de ação de um fármaco é a estratégia eficaz e menos dispendiosa financeiramente para o desenvolvimento ou aprimoramento de novas drogas. A modelagem computacional aplicada ao estudo da hidroxireia poderá contribuir em vários estágios do processo, desde o desenvolvimento de protótipos, toxicidade e a biodisponibilidade, além da produção de compostos pretendentes a testes clínicos.

Ácido Fólico

O ácido fólico possui estrutura molecular $C_{19}H_{19}N_7O_6$, também é conhecido como folacina, folato ou ácido pteroil-L-glutâmico. É composto de uma base pteridina ligada a uma molécula de ácido p-aminobenzóico e ácido glutâmico, identificado na Figura 39. O risco de toxicidade é baixo, pois é solúvel em água sendo removido do corpo pela urina. Entretanto, a sua solubilidade depende do pH (ZHEN, *et al.*).

Não podendo ser sintetizado pelo corpo humano e, por conseguinte hidrossolúvel, é armazenado pelo organismo o que leva a necessidade de uma suplementação. No organismo, uma vez absorvido pelo intestino, é convertido como a tetrahydrofolato (H4-folato) nos lisossomos, possuindo diferentes funções como a síntese DNA, metabolismo de carboidratos, lipídios e os aminoácidos. Dentro das células na forma poliglutâmica, o ácido fólico é armazenado no fígado e, na circulação, encontra-se como 5-methyl-tetrahydrofolate (BURTIS, ASHWOOD, BRUNS, 2008).

Tendo a eficácia reconhecida no tratamento de anemia megaloblástica desde 1945, é indicada em situações clínicas que incluem as anemias hemolíticas (anemia falciforme, talassemia e esferocitose). Trata-se de um carreador de grupamentos de um carbono em reações metabólicas, funcionando como as coenzimas no processamento de unidades a partir de um átomo de carbono (VANNUCCHI, HELENA, 2010).

Com auxílio da modelagem computacional usando o método de Hartree-Fock e a função base 6-31G**, é possível obter uma das conformações tridimensionais do ácido fólico (energia de otimização $E = 15161.1$ u.a) e visualizar a estrutura na Figura 39. Os principais resultados de modelagem molecular direcionados para o ácido fólico são os comprimentos de ligações interatômicas: C–O = 1.22–1.23 Å, C–N = 1.30–1.36 Å, C–C = 1.37 Å, N–H = 1.01 Å.

Os resultados experimentais, determinados por meio da difração de Raios-X, forneceram os comprimentos: C–O = 1.23 – 1.25, C–N = 1.48-1.49 Å, C–C = 1.43-1.48 Å, N–H = 0.99 Å. A partir da análise comparativa entre os dados obtidos computacionalmente e experimentalmente, foi observado que os métodos computacionais são eficazes em prever a estrutura do ácido fólico com uma grande precisão. Os ângulos diédricos e os valores angulares medidos entre os átomos, que foram obtidos computacionalmente, também estão de acordo com os resultados de difração de Raios-X (MASTROPAOLO, CAMERMAN, 1987).

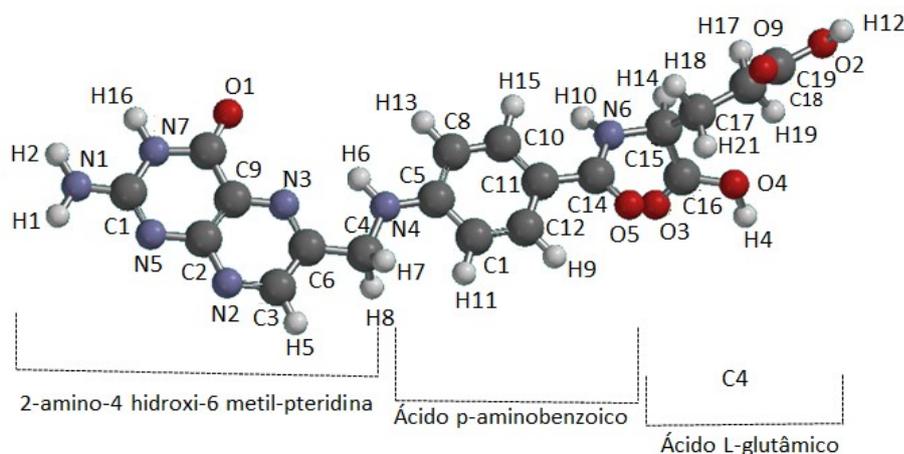


Figura 39 - Molécula do ácido fólico otimizada com o método Hartree-Fock e a função base 6-31G**. As letras representam os átomos de (N) Nitrogênio, (C) Carbono, (H) Hidrogênio e (O) Oxigênio.

A dupla ligação C6=N3, vista na Figura 39, é reduzida para formar o dihidrofolato, e a ligação C2-N3 forma o tetrahidrofolato que é a principal forma ativa da vitamina. É interessante observar que a posição N2 é o sítio de ligação de grupos metil e formimino, o N4 para formil, e ambos N2 e N4 para os grupos bivalentes metileno e metil.

Obtenção das cargas atômicas do ácido fólico

A estrutura tridimensional, ilustrada na Figura 39, obtida por intermédio da modelagem molecular possui uma conformação similar aos resultados de difração de Raios-X (MASTROPAOLO, CAMERMAN, 1987). As cargas atômicas para o ácido fólico não foram obtidas experimentalmente. Diante do exposto, tais cargas serão obtidas computacionalmente do ponto de vista qualitativo. Por meio da Tabela 2, é possível conferir os valores das cargas atômicas para os átomos que compõem a estrutura do ácido fólico, obtidos recorrendo a três métodos disponíveis: eletrostáticos, Mülliken e natural. Os valores positivos de cargas positivas referem-se à deficiência de elétrons e os valores negativos ao excesso de elétrons.

Embora os três métodos sejam diferentes para a obtenção do cálculo de cargas atômicas, conforme apresentada na Tabela 2, os mesmos fornecem resultados numericamente próximos entre si. Nada obstante, é esperado que estejam relacionados evidenciando que as cargas possuem o mesmo comportamento.

A presença da distribuição de cargas em moléculas altera as propriedades do espaço em sua proximidade, de certa forma, podemos a partir da Tabela 2, averiguar quais regiões são mais pobres ou ricas em elétrons. O estudo de vitaminas solúveis é importante, uma vez que o grau de solubilidade varia de acordo com cada tipo de vitamina e influi no caminho que essa substância percorre no organismo.

Tabela 20 - Cargas atômicas obtidas para o ácido fólico no software Spartan'14

Átomos	Eletrostático	Mülliken	Natural	Átomos	Eletrostático	Mülliken	Natural
C2	+0.754	+0.543	+0.440	C14	+0.792	+0.814	+0.854
C9	-0.191	+0.074	-0.016	O5	-0.586	-0.628	-0.727
C7	+0.797	+0.846	+0.825	H9	+0.149	+0.194	+0.257
N5	-0.831	-0.676	-0.665	H11	+0.181	+0.150	+0.232
C1	+0.974	+0.912	+0.790	H13	+0.204	+0.156	+0.235
N7	-0.823	-0.828	-0.748	H15	+0.125	+0.162	+0.233
H1	+0.431	+0.337	+0.443	N6	-0.839	-0.727	-0.746
N1	-0.969	-0.756	-0.901	H10	+0.380	+0.313	+0.428
H2	+0.408	+0.309	+0.418	C15	+0.310	-0.024	-0.122
O1	-0.587	-0.570	-0.671	C16	+0.644	+0.807	+0.996
N2	-0.488	-0.530	-0.460	O3	-0.572	-0.573	-0.710
N3	-0.364	-0.563	-0.420	O4	-0.636	-0.606	-0.790
C3	+0.021	+0.124	+0.089	H4	+0.472	+0.364	+0.523
C6	+0.431	+0.189	+0.178	H14	+0.066	+0.160	+0.248
H5	+0.133	+0.175	+0.226	C17	-0.256	-0.204	-0.449
C4	-0.300	+0.046	-0.232	C18	-0.348	-0.336	-0.553
N4	-0.586	-0.789	-0.705	C19	+0.875	+0.755	+0.999
C5	+0.630	+0.388	+0.281	H12	+0.462	+0.359	+0.517
H6	+0.335	+0.337	+0.444	O2	-0.698	-0.606	-0.793
H7	+0.135	+0.139	+0.220	O9	-0.620	-0.558	-0.701
H8	+0.145	+0.139	+0.225	H17	+0.123	+0.147	+0.240
C8	-0.523	-0.212	-0.312	H19	+0.151	+0.184	+0.265
C10	+0.024	-0.112	-0.152	H18	+0.130	+0.155	+0.250
C11	-0.225	-0.198	-0.246	H21	+0.161	+0.188	+0.267
C12	-0.022	-0.087	-0.111	H16	+0.439	+0.336	+0.450
C13	-0.419	-0.220	-0.341				

Ácido fólico e a interação com a molécula de água

Com os resultados obtidos pela simulação podemos prever os locais susceptíveis a ataques eletrofílicos, nucleofílicos e outros aspectos de interação molecular. Em decorrência do ácido fólico ser hidrossolúvel e participar de vários processos de formação e metabólicos, torna-se importante analisar computacionalmente quais grupos participam no processo de interação na presença da água.

A conformação ilustrada na Figura 40 permite que átomos do grupo pteridina interajam com uma molécula de água, ou seja; O (1) - H₂O – H (6). Todavia, se o referido grupo girar 180° em relação ao grupo p-aminobenzoico, tais interações podem não ocorrer. A conformação obtida mediante a modelagem molecular para o ácido fólico dá a possibilidade de ocorrer outras interações com uma molécula de água. Experimentalmente, outros átomos de hidrogênio participam da interação com as moléculas de H₂O e, na fase cristalina, a orientação relativa do grupo piridina é estabilizada pelas ligações entre hidrogênios e água.

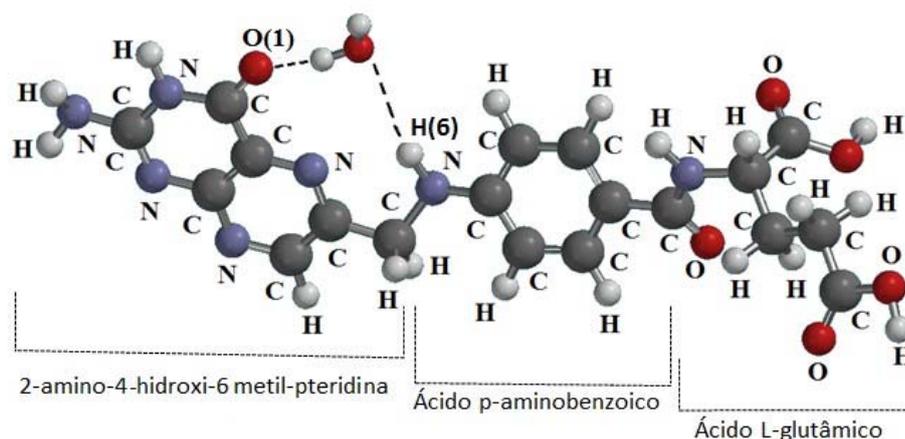


Figura 40 - Molécula do ácido fólico interagindo com a molécula de água, otimizadas com Hartree-Fock e a base 3-21G. As letras representam os átomos de (H) Hidrogênio, (O) Oxigênio, (N) Nitrogênio e (C) Carbono.

Nesta *subseção 5.5*, foi apresentada uma abordagem sobre um fármaco mais utilizado no tratamento da anemia falciforme, a hidroxiureia. Também foi realizada uma breve introdução do papel ácido fólico, uma vitamina utilizada no tratamento de certos tipos de anemias. Por intermédio da modelagem computacional, foi obtida e interpretada a estrutura tridimensional da hidroxiureia e do ácido fólico, destacando mediante os cálculos de cargas atômicas os possíveis átomos que podem vir a participar de um processo de interação com outros sistemas moleculares, inclusive a água. É discutido como estes métodos podem ser aplicados para a determinação da estrutura molecular e das propriedades decorrentes destes compostos.

A modelagem computacional pode ajudar no desenvolvimento de novas drogas por intermédio de substituições de grupos químicos, ocasionando uma modificação molecular, permitindo a obtenção de drogas mais seguras e efetivas para o tratamento dos principais sintomas da doença, com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos portadores de anemia falciforme. Embora os estudos clínicos destaquem a efetividade da hidroxiureia, como também o uso do ácido fólico, poucos avanços ocorreram nos últimos anos na busca de novas substâncias capazes de promover a cura da doença.