

INSTITUTO FEDERAL
Goiás

Câmpus
Anápolis

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE GOIÁS
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

**ESTUDO TEÓRICO DO MECANISMO DE REAÇÃO DA GLUCOSAMINA E O ÍON
CÁLCIO USANDO DINÂMICA MOLECULAR DE BORN-OPPENHEIMER**

Discente: Felipe de Sousa Santos

Orientadora: Dra. Lilian T. F. M. Camargo

Anápolis-GO

2023

FELIPE DE SOUSA SANTOS

**ESTUDO TEÓRICO DO MECANISMO DE INTERAÇÃO DA
GLUCOSAMINA E O ÍON CÁLCIO USANDO DINÂMICA MOLECULAR
DE BORN-OPPENHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de Química do
Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia de Goiás - IFG, Campus Anápolis,
como parte das exigências do curso de
Licenciatura em Química para obtenção do
título de Licenciado em Química.

Orientadora: Dra. Lilian Tatiane F. M.
Camargo.

Anápolis-GO

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Santos, Felipe de Sousa

S237e Estudo teórico do mecanismo de reação da glucosamina e o íon Cálcio usando dinâmica molecular de Born-Oppenheimer. / Felipe de Sousa Santos. – Anápolis: IFG, 2023.
27 f. il. color.

Orientadora: Prof^a. Dra. Lilian Tatiane F. M. Camargo

Trabalho de Conclusão de Curso – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás: Campus Anápolis – Licenciatura em Química, 2023.

1. GlcN. 2. Cálcio. 3. Índice de Fukui. 4. DFT e BOMD.

I. Camargo, Lilian Tatiane F. M. (orient.).

II. Título.

CDD 540

**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAÇÃO
NO REPOSITÓRIO DIGITAL DO IFG - ReDi IFG**

Com base no disposto na Lei Federal nº 9.610/98, AUTORIZO o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás, a disponibilizar gratuitamente o documento no Repositório Digital (ReDi IFG), sem ressarcimento de direitos autorais, conforme permissão assinada abaixo, em formato digital para fins de leitura, download e impressão, a título de divulgação da produção técnico-científica no IFG.

Identificação da Produção Técnico-Científica

- | | |
|--|---|
| ☐ Tese | ☐ Artigo Científico |
| ☐ Dissertação | ☐ Capítulo de Livro |
| ☐ Monografia – Especialização | ☐ Livro |
| ☒ TCC - Graduação | ☐ Trabalho Apresentado em Evento |
| ☐ Produto Técnico e Educacional - Tipo: _____ | |

Nome Completo do Autor: Felipe de Sousa Santos

Matrícula: 20181060020050

Título do Trabalho: Estudo teórico do mecanismo de reação da glucosamina e o íon cálcio usando dinâmica molecular de Bonr-oppenheimer

Autorização - Marque uma das opções

1. ☒ Autorizo disponibilizar meu trabalho no Repositório Digital do IFG (acesso aberto);
2. ☐ Autorizo disponibilizar meu trabalho no Repositório Digital do IFG somente após a data ____/____/____ (Embargo);
3. ☐ Não autorizo disponibilizar meu trabalho no Repositório Digital do IFG (acesso restrito).

Ao indicar a opção **2 ou 3**, marque a justificativa:

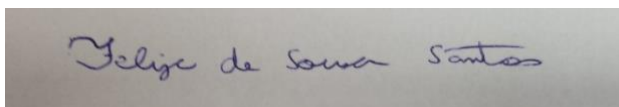
- ☐ O documento está sujeito a registro de patente.
☐ O documento pode vir a ser publicado como livro, capítulo de livro ou artigo.
☐ Outra justificativa: _____

DECLARAÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO NÃO-EXCLUSIVA

O/A referido/a autor/a declara que:

- i. o documento é seu trabalho original, detém os direitos autorais da produção técnico-científica e não infringe os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade;
- ii. obteve autorização de quaisquer materiais inclusos no documento do qual não detém os direitos de autor/a, para conceder ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás os direitos requeridos e que este material cujos direitos autorais são de terceiros, estão claramente identificados e reconhecidos no texto ou conteúdo do documento entregue;
- iii. cumpriu quaisquer obrigações exigidas por contrato ou acordo, caso o documento entregue seja baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás.

Anápolis, 14/08/2023.



FELIPE DE SOUSA SANTOS

**ESTUDO TEÓRICO DO MECANISMO DE INTERAÇÃO DA GLUCOSAMINA E O
ÍON CÁLCIO USANDO DINÂMICA MOLECULAR DE BONR-OPPENHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de Química do
Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia de Goiás - IFG, Campus Anápolis,
como parte das exigências do curso de
Licenciatura em Química para obtenção do
título de Licenciado em Química.
Área de concentração: Química Teórica.

Aprovado em 05 de Julho de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Lilian Tatiane Ferreira de Melo Camargo
Prof. Dra. Lilian Tatiane F. M. Camargo (Orientadora)
IFG -Campus Anápolis

Rejane Dias Pereira Mota

Prof. Dra. Rejane Dias Pereira Mota
IFG -Campus Anápolis

Allane Catharina Carvalhaes Rodrigues

Prof. Me. Allane Catharina Carvalhaes Rodrigues
UFG - Universidade Federal de Goiás

**Anápolis-GO
2023**

RESUMO

A Glucosamina (GlcN) vem sendo empregada em estudos baseados nas suas características anti-inflamatórias e anticancerígenas, aliado ao desenvolvimento de complexos metálicos para o uso farmacológico e ambiental. A interação da GlcN com o íon cálcio é tida como bastante auspiciosa, isso devido a presença dos dois no corpo humano e o fato de que ambos estão correlacionados a problemas inflamatórios. Mas ainda sim, há pouca pesquisa teórica sobre suas interações a nível molecular. Neste contexto, o presente estudo utilizou a Dinâmica molecular de Bonr - Oppenheimer aliada a Teoria Funcional da Densidade (DFT), para investigar o mecanismo de interação entre a GlcN e íons de cálcio (II). Através da análise dos resultados identificou-se os parâmetros geométricos, as barreiras das energias potenciais, visando contribuir sobre o entendimento dos mecanismos da GlcN e do cálcio a nível molecular.

Palavras-chave: GlcN, Cálcio, Índice de Fukui, DFT e BOMD.

ABSTRACT

Glucosamine (GlcN) has been used in studies based on its anti-inflammatory and anticancer characteristics, together with the development of metal complexes for pharmacological and environmental use. The interaction of GlcN with calcium ion is considered to be very auspicious, due to the presence of both in the human body and the fact that both are correlated to inflammatory problems. But still, there is little theoretical research on their interactions at the molecular level. In this context, the present study used Born-Oppenheimer molecular dynamics coupled with density functional theory (DFT) to investigate the mechanism of interaction between GlcN and calcium (II) ions. Through the analysis of the results, the geometric parameters, and potential energy barriers were identified, aiming to contribute to the understanding of the mechanisms of GlcN and calcium at the molecular level.

Keywords: GlcN, Calcium, Fukui Function, DFT e BOMD.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 - Representação da estrutura molecular da GlcN.....	9
Figura 2 - Degradação óssea causada pela osteoporose	11
Figura 3 - Representação da estrutura química da GlcN.....	17
Figura 4 - Índice de Fukui f_0 , região suscetível ao ataque radicalar.	19
Figura 5 - Índice de Fukui f^+ , região suscetível ao ataque nucleofílico.....	20
Figura 6 - Índice de Fukui f^- , região suscetível a ataques eletrofílicos.....	20
Figura 7 - Configurações eletrônicas durante a simulação de CPMD.....	21
Figura 8 - Evolução temporal da distância	22
Figura 9 - Energia potencial em relação ao tempo	22

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. FUNDAMENTAÇÃO TEORICA	9
2.1 Glucosamina.....	9
2.2 Cálcio	10
2.3 DFT e a Dinâmica molecular.....	11
2.4 Algoritmo de Verlet e Pseudopotencial.....	13
3. METODOLOGIA.....	16
4. RESULTADOS	17
4.1 INDICE DE FUKUI.....	17
4.1 SIMULAÇÃO BOMD	21
5.CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	23

1. INTRODUÇÃO

Desde os primórdios do desenvolvimento da humanidade, existiu uma noção fulcral de conservação da vida, isso culminou em um desenvolvimento e uma construção do entendimento do que é saúde. Logo, a compreensão do que vem a ser saúde foi se diversificando de acordo com o período histórico e a civilização analisada (GUTIERREZ; OBERDIEK, 2001). Se pensarmos na contemporaneidade, o entendimento científico e a valorização da saúde, enquanto direito e necessidade básica humana é bastante recente, segundo Laporte e Tognoni (1989), no começo do século XIX a maioria dos medicamentos eram remédios de origem natural, de estrutura química e natureza desconhecidas.

Com o advento da industrialização, houve uma tendência a modernização, que trouxe consigo o avanço tecnológico e uma maior valorização da ciência. Estes avanços abarcaram as mais diversas áreas, sendo a saúde uma das impactadas, transformando e melhorando a qualidade da vida da população em geral, através da compreensão dos mecanismos de obtenção e ação dos fármacos (BARRA, D. C. C, *et al.*, 2006).

Segundo Castro (2000), mesmo com esse avanço há uma falta de informações objetivas e imparciais a respeito destes fármacos recém-criados, tornando a própria indústria a única fonte sobre os mecanismos de ação e as possíveis casualidades que os mesmos podem gerar no nosso organismo. Logo essa incompreensão dos riscos do uso de medicamentos, podem acarretar escolhas inadequadas de medicamentos, aumento da resistência bacteriana, aumento da automedicação, entre outros riscos à segurança da sociedade.

Uma forma de contornar essa falta de informações, é através da investigação dos mecanismos de ação dos medicamentos, sendo um dos métodos para realizar esses estudos o de modelos teóricos alinhados a softwares de simulação e modelagem. Segundo Silva (2021), utilizar esse método de investigação é vantajoso pois independem de amostras para a análise, essa ferramenta da química teórica computacional precisa apenas de conjuntos de informações elementares sobre o sistema químico, sendo elas a composição e sua estrutura, a geometria e o meio ao redor dos átomos, para entender a maneira na qual esse sistema está reagindo.

Dentre os diversos fármacos que hoje em dia são testados, uma molécula vem sendo utilizada em estudos para o tratamento de diversas doenças, esta é a Glucosamina (GlcN). Segundo o Queiroz (2022), essa molécula pode desempenhar um papel anti-inflamatório e protetor da cartilagem, já suas propriedades ligadas a redução do estreitamento articular e doenças ligadas a falta de calcificação regular do organismo estão sendo testadas. No entanto, devido à falta de compreensão destes mecanismos e uma maior amostragem para a coleta de dados, torna difícil o uso prescritivo da mesma.

Segundo Camargo (2021), há uma gama de estudos teóricos e experimentais que abarcam a formação de complexos metálicos com a GlcN, visando melhorar suas propriedades benéficas ao nosso organismo. Isso ocorre, pois, muitos fármacos apresentam compostos de coordenação que contêm metais. Mesmo com esse interesse, há poucos estudos que exemplifiquem como esses complexos são formados.

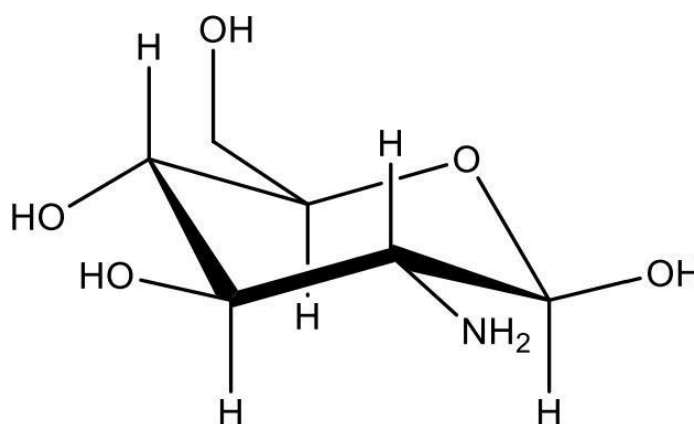
Visando corroborar para a compreensão acerca destes complexos, buscou-se através do uso da química teórica computacional via Dinâmica molecular Born-Oppenheimer, a complexação da molécula de GlcN com o íon cálcio (mineral que corrobora em diversas funções do organismo), buscando elucidar os parâmetros geométricos, as barreiras das energias potenciais que ocorrem nesta interação.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEORICA

2.1 Glucosamina

A GlcN, representada na Figura 1, é um monossacarídeo incolor e inodoro naturalmente produzido pelo corpo humano, sendo fundamental para os componentes que constituem a estruturação da cartilagem. Ela está presente na matriz de tecidos conjuntivos e na membrana da mucosa intestinal. Este monossacarídeo é utilizado em diversas áreas de estudo no campo farmacológico, em estudos *in vitro* e pré-clínicos (CAMARGO L.T.F.M.; CAMARGO A.J., 2019).

Figura 1- Representação da estrutura molecular da GlcN.



Fonte: Camargo, L.T.F.M. (2021, p. 18)

Existe uma gama de estudos bioquímicos em que se investigam as ações antiinflamatórias da GlcN, entre eles está o do tratamento da osteoartrite, um tipo comum de artrite que geralmente acomete pessoas acima dos 65 anos que apresentam menor produção natural desta molécula. Esses estudos ainda não apresentaram resultados conclusivos, necessitando que se amplie a quantidade de testes para uso prescritivo (LOPES JÚNIOR; INÁCIO, 2013).

Além disso, há outras pesquisas relacionadas à ação anticancerígena deste monossacarídeo, contudo a eficácia está correlacionada com o tipo do diagnóstico (ZAHEDIPOUR et al., 2017). Estudos ainda não determinaram como atua o mecanismo anticancerígeno desta molécula. Segundo Hwang e Baek (2010), a GlcN pode induzir morte celular autofágica, através da estimulação de estresse do Retículo Endoplasmático (RE) em células de câncer de

glioma (tumores cerebrais), sendo uma das possíveis explicações, existindo outras hipóteses que visam elucidar a ação deste mecanismo.

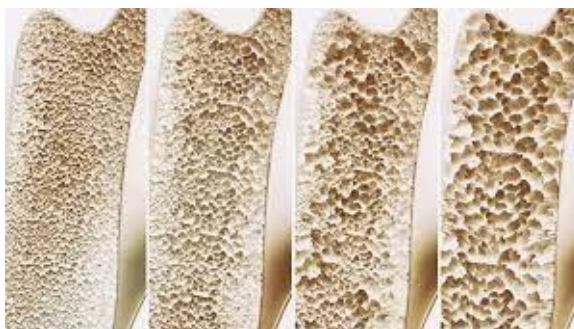
A GlcN também foi estudada para a interação com os metais, estas investigações já resultaram na complexação de GlcN com ferro (III), onde observou-se uma ação antimicrobiana (MIR; RAJAK; MAURYA, 2017). A formação de complexos com metais para o tratamento de doenças é algo que vem sendo bastante estudado, segundo Amolegbe *et al.* (2016), essa área ganhou destaque desde o sucesso da Cisplatina (*cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]), que é um metalofármaco anticancerígeno. O campo continuou com mais avanços, logo se expandiu englobando a formação de complexos.

2.2 Cálcio

O cálcio (II) é um metal alcalino terroso, sendo o quinto elemento mais abundante do planeta terra, encontrado geralmente em jazidas minerais, na forma de carbonatos e sulfatos. No corpo humano cerca de 2% de sua composição baseia-se em cálcio, sendo 98% deste presente no nosso esqueleto, o restante encontra-se nas células e no sangue. O cálcio também participa das ações de contração e relaxamento dos músculos, da função nervosa, hormonal e da regulação da pressão sanguínea, sua regulação no corpo humano ocorre por meio da ingestão de alimentos ricos deste mineral. (PRAVINA; SAYAJI; AVINASH, 2013).

Para a manutenção da saúde humana, uma nutrição correta e balanceada é fundamental, segundo Premaor e Brondani (2016), o brasileiro consome em média cerca de 300 a 500 mg de cálcio por dia, correspondendo a metade indicada pelos órgãos de saúde internacionais para um adulto. Logo, a insuficiência deste mineral, pode acarretar o desenvolvimento de doenças relacionadas a deficiência ou a má regulação de cálcio no organismo, sendo uma das mais conhecidas a osteoporose, representada na Figura 2.

Figura 2 - Degradação óssea causada pela osteoporose.



Fonte: <https://abreucardiologia.com.br/osteoporose/>

Portanto, o cálcio é de vital importância para a regulação do corpo humano, agindo desde a infância para a regulação do crescimento ósseo, até a fase adulta, para o desenvolvimento da resistência óssea, prevenindo assim futuras complicações médicas. Segundo Bedani e Rossi (2005), a osteoporose está relacionada com a diminuição da massa óssea e a deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, sendo necessário consumir alimentos ricos em cálcio e demais vitaminas para a prevenção, logo tanto a GlcN quanto o cálcio estão sendo investigados no tratamento de osteoporose.

A interação entre o Íon $\text{Ca}^{(II)}$ e a GlcN já foram estudadas previamente, segundo Park (2016), esta interação tem potencial no tratamento de doenças inflamatórias e neurodegenerativas, onde a alta concentração de cálcio pode ser prejudicial. Outros estudos também foram realizados demonstrando o potencial da adsorção do íon cálcio (II) pelo intestino utilizando a GlcN (ZHU et al., 2020). Embora existam vários trabalhos experimentais sobre GlcN e o íon cálcio (II), pesquisas que acessem as suas interações a nível molecular, predizendo suas energias e interações, entre outros aspectos são escassos, necessitando mais investigações neste sentido. Logo modelos que utilizam a química teórica, auxiliariam, pois são uma ferramenta que possibilita investigar a nível atômico.

2.3 DFT e a Dinâmica molecular

Um dos avanços na química teórica foi a formulação da equação de Schrödinger, que é usada para descrever a parte eletrônica de um sistema atômico, mas a solução desta equação apresenta dificuldades para sistemas multieletrônicos, pois a solução analítica desta equação só é possível para átomos hidrogenóides, uma vez que o número presente de variáveis em uma função de onda,

faz-se proporcional ao número de graus deste sistema, crescendo em conjunto com o número de elétrons (MARX, D.; HUTTER, 2009).

Visando contornar estas dificuldades, aplica-se métodos de aproximações como a teoria funcional de densidade (do inglês, DFT), a qual substitui as funções de ondas pela densidade eletrônica (probabilidade de encontrar um elétron em determinado lugar em um átomo) no estudo de sistemas moleculares. Foi em 1927 que os precursores da DFT, Thomas e Fermi, sugeriram um modelo no qual seria possível obter as propriedades eletrônicas, como por exemplo, a energia do estado fundamental utilizando a densidade eletrônica. Porém, o modelo Thomas-Fermi também apresentou algumas limitações, dentre elas, considerar que os elétrons do sistema se comportavam como um gás de elétrons não interagentes, também não prevê as ligações químicas englobadas na reação, gerando baixa qualidade nas previsões. Com a DFT os cálculos são facilitados devido à redução à um sistema de n partículas com $3n$ coordenadas, ou seja, três dimensões (COUTINHO, N. D, 2014).

Alguns teoremas foram criados para implementar o que Thomas e Fermi propuseram, segundo Levine (2000), foi em 1964 que Hohenberg e Kohn evidenciaram que seria possível utilizar a densidade eletrônica para determinar a energia fundamental do sistema, porém esses teoremas não mostraram como obter essa energia através da densidade. Mas no ano seguinte, Kohn e Sham (1965) determinaram um método para determinar a energia do estado fundamental do sistema, considerando um sistema fictício não interagente, onde a densidade eletrônica seja a mesma energia apresentada no estado fundamental. Assim obtém-se um hamiltoniano para o elétron, que por sua vez resolve a equação do Schrödinger, obtendo-se uma função de onda monoelétrica, que pode ser usada para uma função de onda total, onde é possível que a função de onda reproduza a densidade eletrônica do sistema (PARR, R. G.; YANG, 1989).

Dentre os vários estudos teóricos que estão sendo utilizados para acessar as interações a nível molecular, destaca-se o uso da Dinâmica molecular (DM), ela tem como base o estudo do comportamento de um determinado agrupamento de partículas em um dado espaço de tempo. Segundo Aguiar, Camargo e Oliveira (2009), o objetivo da dinâmica molecular é estipular as energias associadas a possíveis conformações que uma molécula pode apresentar, pois variações dessa energia dão

origem a diferentes significados físicos. Logo, essa técnica aliada ao avanço computacional, pode orientar as posições e as velocidades atômicas, descrevendo o comportamento microscópicos destas moléculas.

Segundo Martiniano (2012), a DM clássica utiliza modelos dos potenciais intermoleculares ou interatômicos efetivos, para que através das funções empíricas seja possível realizar estes cálculos, portanto alguns fenômenos como o tunelamento não podem ser descritos. Na DM *ab initio* utiliza-se a química quântica, para que através da compreensão das estruturas eletrônicas calcule-se as forças que atuam sobre o núcleo. Dentre as DM *ab initio* destaca-se a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello e Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer (do inglês, BOMD).

O método de Car-Parrinello, integra-se com a DFT, empregando-a para resolver parte da estrutura eletrônica, minimizando a função de onda uma única vez. Deste modo, o método utiliza a mecânica clássica para descrever os movimentos do núcleo e a mecânica quântica para descrever os elétrons. Realizando assim os cálculos da estrutura eletrônica do estado fundamental deste sistema, fornecendo suas propriedades eletrônicas, podendo descrever sistemas grandes e desordenados (CAR E PARRINELLO, 1985).

Na dinâmica molecular de Born-Oppenheimer (BOMD), os núcleos são tratados classicamente e os elétrons quanticamente. Logo estas duas etapas são independentes, onde a cada passo é realizado um cálculo da estrutura, considerando sua função de onda, exigindo muito tempo computacional para a simulação (MARX, D.; HUTTER, 2009).

2.3.1 Algoritmo de Verlet e Pseudopotencial

Na dinâmica molecular é necessário utilizar métodos que possibilitam gerar as trajetórias dentro do sistema, um deles é o de integração por diferenças finitas, que nada mais é que usar a série matemática de Taylor para obter uma fórmula que descreva a derivação da função. Com auxílio desta fórmula, existem algoritmos que integram as equações do sistema analisado, dentre eles existe o Verlet (usado no programa Quantum Espresso) (GIANNOZZI et al., 2009; VERLET, 1967, 1968), e o Velocity Verlet (usado no programa CPMD) (CAR; PARRINELLO, 1985). Este

algoritmo possibilita determinar a posição e a velocidade da molécula e/ou átomo no sistema em função do tempo, resolvendo as integrais das equações de movimento, gerando a sua trajetória.

Ao observarmos um átomo, podemos dividir os elétrons presentes no mesmo de duas maneiras: elétrons pertencentes às camadas mais internas, que estão mais fortemente ligados ao núcleo, e os elétrons pertencentes à camada de valência, que estão menos ligados ao núcleo. Como estes elétrons mais internos não participam efetivamente das ligações químicas, podemos substituir o potencial formado pelos elétrons mais internos e o núcleo por um pseudopotencial, podendo assim descrever os elétrons da camada de valência por pseudofunções. Utilizando este recurso demanda-se menos tempo computacional, pois essas pseudofunções apresentam-se de maneiras mais suaves e sem nós, necessitando de menos ondas planas. Para utilizar este recurso, é necessário encontrar o denominado raio de corte, que seria uma maneira onde a função verdadeira coincida com a distância do núcleo (TROULLIER; MARTINS, 1991; VANDERBILT, 1990).

Os pseudopotenciais foram propostos de duas maneiras, de norma conservada ou de norma não conservada. Segundo Troullier e Martins (1991), as pseudofunções de norma conservada tem que coincidir com a função de onda exata além do raio de corte, sendo a energia e a densidade eletrônica coincidentes com a função de todos os elétrons do sistema. Já os pseudopotenciais de norma não conservada, como o do ultrasoft de Vanderbilt (VANDERBILT, 1990), se apresenta de maneira menos rígida, pois as funções de onda são mais suaves, sendo necessário menos ondas planas para a realização dos cálculos.

Com o avanço da química quântica, houve tentativas de encontrar em uma determinada molécula, qual seria o seu átomo mais propenso a interagir com outra molécula ou íon, surgiram então índices que visavam encontrar esses determinados átomos, que estão predispostos a formarem ligações. Segundo Galembeck e Caramori (2003), durante muito tempo utilizou-se da teoria do orbital molecular para localizar essas regiões mais predispostas a interagirem, mas com o avanço da DFT métodos mais rigorosos foram desenvolvidos, sendo um

deles o índice de reatividade de Fukui, o qual é baseado na DFT e mede a maneira em que uma perturbação externa pode afetar o potencial químico de um sistema.

O índice de Fukui pode reduzir o tempo demandado para algumas simulações, como por exemplo da dinâmica molecular *ab initio*, pois reduz consideravelmente as regiões na molécula onde as interações são mais plausíveis de ocorrerem, podendo assim direcioná-las. Segundo Duarte (2001), o índice pode ser utilizado para medir a reatividade quando uma molécula sofre o ataque eletrofílico, nucleofílico ou em contato com um reagente radicalar, logo o mesmo reflete as possíveis interações de um sítio dentro de uma molécula.

3 METODOLOGIA

Partindo da molécula já otimizada (CAMARGO L.T.C, 2021), foram realizados cálculos para determinarem as cargas derivadas do potencial eletrostático (do inglês, CHELPG), considerando 3 situações: a molécula com carga zero, com carga +1 e com carga -1. A partir das cargas foram determinados os índices de Fukui.

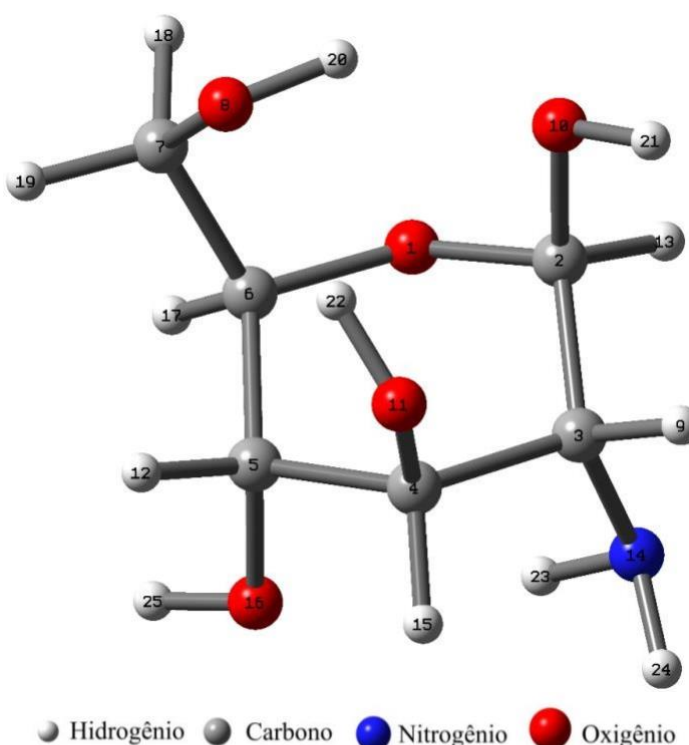
Com resultado do índice de Fukui foi possível determinar a região da molécula mais propícia ao ataque do íon, simulando assim a colisão entre o íon cálcio e a GlcN utilizando a BOMD. Para realizar a dinâmica utilizou-se o pacote do programa CPMD versão 4.1. Na plataforma, construiu-se 1 caixa cúbica com condições periódicas de contorno de 20 Å com uma única molécula de GlcN e um íon cálcio. As otimizações das funções de onda do sistema foram realizadas utilizando-se a inversão direta no algoritmo iterativo do subespaço (ODIIS) (HUTTER; LÜTHI; PARRINELLO, 1994). O núcleo iônico foi descrito usando pseudopotenciais de Vanderbilt que são de norma não conservada (VANDERBILT, 1990). As funções de onda dos elétrons de valência foram expandidas usando funções de ondas planas, ajustadas com energia de corte de 25 Ry. Para a expansão da densidade de carga foi usado energia de 200 Ry. A aproximação generalizada do Gradiente de Perdew-burke-ErnZerhof (PBE) (PERDEW; 28 BURKE; ERNZERHOF, 1996) foi usada para a energia de correlação e troca. As equações de movimento foram integradas numericamente usando o algoritmo *velocity-Verlet* (CAMARGO L.T.C, 2021). Com intervalo de tempo de 0,0725 ps. A visualizar da trajetória foi feita usando o software Visual Molecular Dynamics (VMD), Humphrey *et al.* (1996).

4 RESULTADOS

4.3 INDICE DE FUKUI

Inicialmente utilizou-se o índice de Fukui para determinar a região com maior potencial de interação entre o cálcio (II) e a GlcN. A Figura 3 é a representação da estrutura química da GlcN com a numeração atômica, abordada no texto.

Figura 3 - Representação da estrutura química da GlcN com seus átomos enumerados.



Fonte: Camargo, L.T.F.M. (2021, p. 77)

A partir da molécula otimizada, foram calculadas as cargas derivadas do potencial eletrostático, como mostra a Tabela 1. Os valores das cargas foram calculados considerando: N, a carga total da molécula igual a zero (neutro), N+1 considerando a carga total -1 (adição de 1 elétron) e N-1 considera carga total, +1 (perda de 1 elétron). A partir das cargas, foram calculados os índices de Fukui (f_0 , f_+ e f_-). As equações usadas para calcular os índices de Fukui foram dadas a seguir:

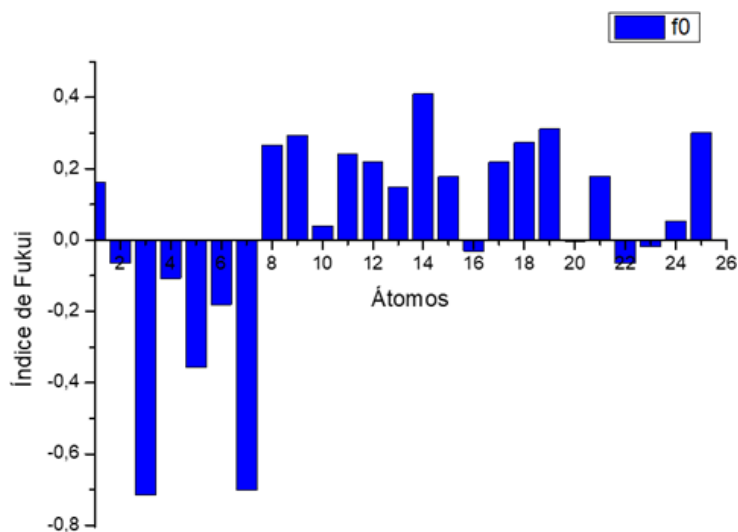
$$f_0 = \frac{(N-1)-(N+1)}{2}; \quad f_+ = N - (N + 1) \quad \text{e} \quad f_- = (N - 1) - N.$$

Tabela 1 – Cargas derivadas do potencial eletrostático e índice de Fukui.

Átomos	N	N+1	N-1	f+	f-	f0
1	-0,4591	-0,6883	-0,3628	0,2292	0,0964	0,1628
2	0,5305	0,6141	0,4846	-0,0836	-0,0459	-0,0648
3	0,2093	1,4912	0,0608	-1,2818	-0,1486	-0,7152
4	0,4940	0,6472	0,4327	-0,1532	-0,0614	-0,1073
5	0,1059	0,7581	0,0424	-0,6522	-0,0635	-0,3579
6	0,2192	0,5145	0,1536	-0,2953	-0,0657	-0,1805
7	0,2776	1,6178	0,2138	-1,3402	-0,0638	-0,7020
8	-0,6584	-1,0714	-0,5371	0,4130	0,1213	0,2671
9	0,0385	-0,4542	0,1335	0,4927	0,0949	0,2938
10	-0,6562	-0,6311	-0,5492	-0,0250	0,1070	0,0410
11	-0,7889	-1,0693	-0,5832	0,2804	0,2057	0,2431
12	0,0332	-0,3283	0,1122	0,3615	0,0790	0,2203
13	0,0077	-0,2104	0,0847	0,2181	0,0770	0,1476
14	-1,0389	-1,3785	-0,5579	0,3395	0,4810	0,4103
15	0,0034	-0,2712	0,0858	0,2746	0,0824	0,1785
16	-0,7232	-0,5736	-0,6346	-0,1497	0,0887	-0,0305
17	-0,0056	-0,3793	0,0592	0,3738	0,0648	0,2193
18	-0,0051	-0,4813	0,0678	0,4762	0,0729	0,2745
19	-0,0036	-0,5747	0,0490	0,5712	0,0526	0,3119
20	0,4268	0,4186	0,4118	0,0082	-0,0150	-0,0034
21	0,3569	0,0262	0,3862	0,3307	0,0292	0,1800
22	0,4247	0,5299	0,4012	-0,1052	-0,0235	-0,0644
23	0,3965	0,3767	0,3397	0,0198	-0,0568	-0,0185
24	0,3733	0,2463	0,3539	0,1270	-0,0194	0,0538
25	0,4414	-0,1290	0,4734	0,5704	0,0320	0,3012

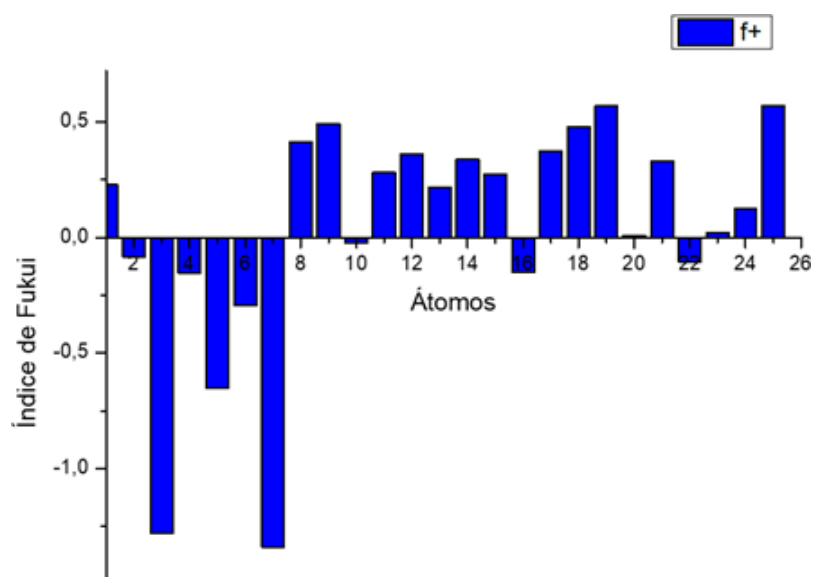
O índice de Fukui f_0 indica as regiões da molécula mais susceptíveis ao ataque radicalar. O gráfico da Figura 4 mostra que o átomo 14, que é o nitrogênio, que corresponde ao átomo N, é o mais susceptível a um ataque radicalar. Outras possíveis regiões são O8, H9, H18, H19 e H25.

Figura 4 - Índice de Fukui f_0 , região suscetível ao ataque radicalar.



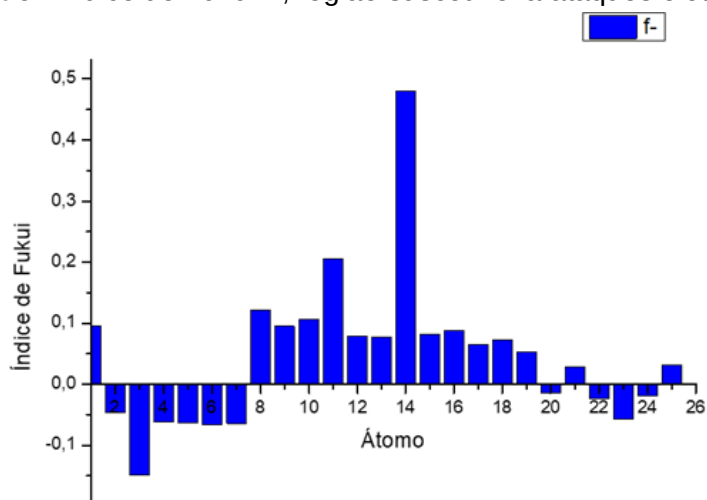
O índice de Fukui f_+ , indica as melhores regiões para um ataque nucleofílico. O gráfico da Figura 5 mostra que os átomos com maiores probabilidades de um ataque nucleofílico na molécula de GlcN, são: H9, H18, H19 e H25.

Figura 5 - Índice de Fukui f^+ , região suscetível ao ataque nucleofílico.



O índice de Fukui f^- , indica as melhores regiões para um ataque eletrofílico, como é o caso do cátion $\text{Ca}(\text{II})$, objeto de nosso estudo. No gráfico da Figura 6, fica evidente que a região da molécula de maior probabilidade de ataque eletrofílico é no átomo N14. As regiões dos átomos: O11 e O8, também são possíveis regiões, embora menos susceptíveis.

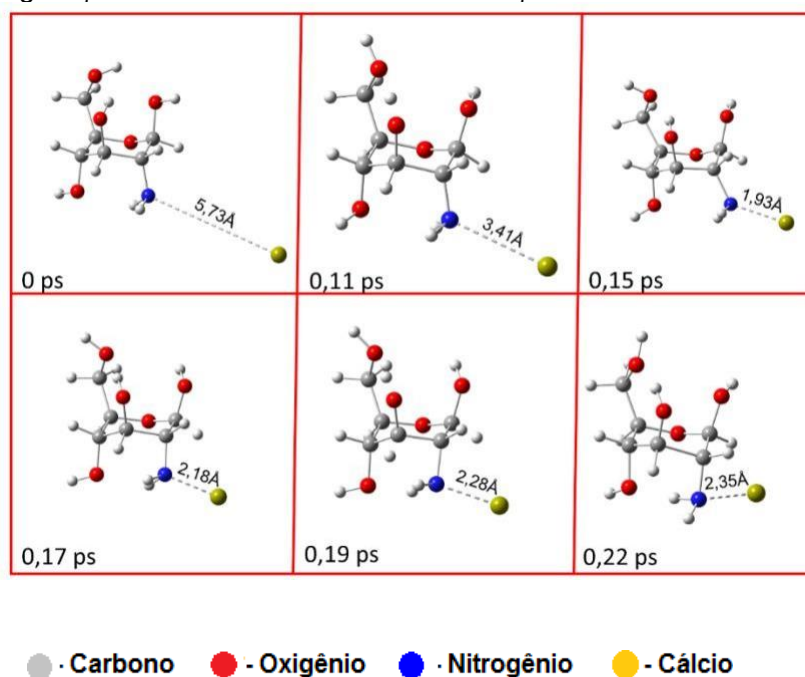
Figura 6 - Índice de Fukui f^- , região suscetível a ataques eletrofílicos.



4.1 SIMULAÇÃO BOMD

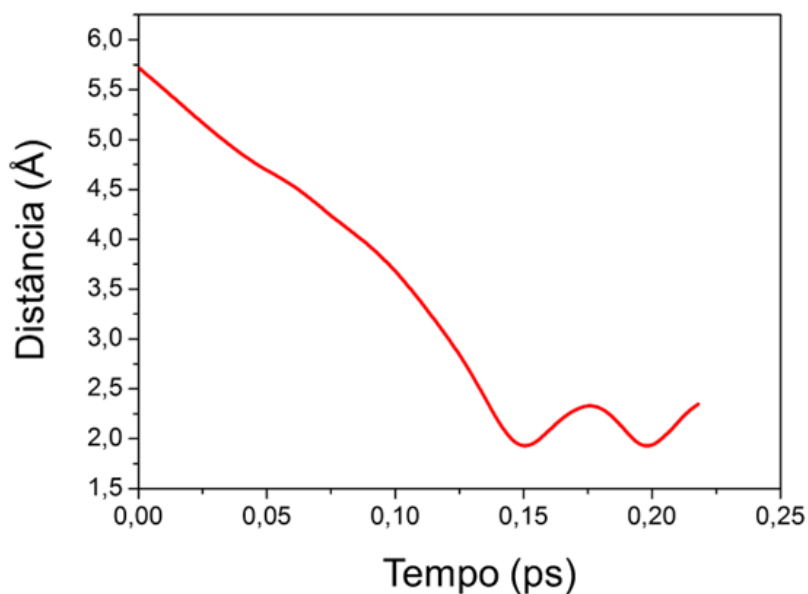
De acordo com os resultados obtidos através do Índice de Fukui, o sítio N14 é um dos mais promissores para o ataque eletrofílico do íon cálcio. Logo foi feita uma simulação onde o cálcio (II) foi direcionado para o átomo de nitrogênio da molécula de GlcN, a uma velocidade 0,01 u.a e colocado a uma distância de 5,73Å (distância necessária para que ocorra a interação, visando o menor tempo de simulação) como demonstra a Figura 7.

Figura 7 - Configurações eletrônicas durante a simulação de CPMD.

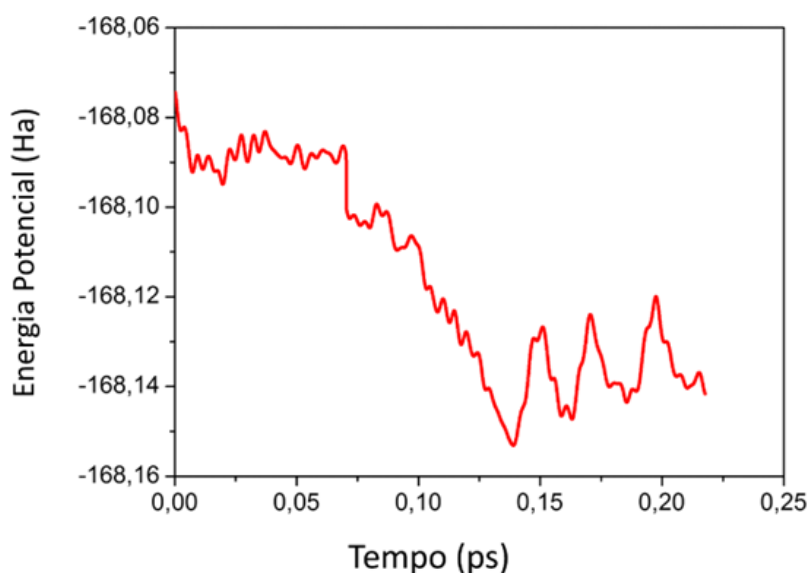


Como podemos observar na Figura 7, o íon cálcio (II) representado pelo átomo amarelo, em aproximadamente 0,11ps se aproxima da molécula de GlcN. Acerca de 0,15ps se aproxima do N, percorre 3,8 Å, logo a menor distancia constada onde o cálcio pode se aproximar do nitrogênio é 1,93Å. A seguir houve repulsão entre o íon cálcio e a o átomo de N da GlcN.

Como podemos observar na Figura 8, o cálcio sofre uma repulsão a 1,93Å (menor distância onde ocorre a aproximação) logo após podemos ver uma oscilação entre a distância (0,15ps e 0,20ps), onde ocorre o equilíbrio entre o íon e o grupo do nitrogênio da molécula. Caso se estendesse o tempo da simulação, esse padrão provavelmente se manteria. Conforme o resultado do estudo de CAMARGO, L. T. F. M. (2021), onde a interação do grupo do nitrogênio da glucosamina com íon cálcio(II) foi demonstrado.

Figura 8 - Evolução temporal da distância.

A Figura 9 demonstra que a menor energia potencial observada, ocorre em aproximadamente 0,15ps, onde há configuração de Wander Walls, em seguida observa-se o estado de transição que posteriormente se estabiliza e demonstra o produto da interação. Demonstrando que a 1,93Å é a distância necessária para que se ocorra a interação do íon cálcio (II) com o nitrogênio sem que haja uma repulsão.

Figura 9 – Energia potencial em relação ao tempo

2 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

De acordo com os resultados obtidos através do Índice de Fukui, o sítio N14, foi o que se demonstrou o mais reativo para o ataque eletrofílico do cálcio (II). Logo o Índice de Fukui corroborou para minimizar o tempo demandado para as simulações, direcionando as simulações para o sítio mas promissor, após simulações foi constatado que há a interação entre o íon cálcio (II) e a GlcN. Utilizando o método BOMD neste sistema, constatou-se que a 0,15ps, com a velocidade 0,01u, a interação ocorre, logo obtém-se a estabilidade de ligação, ocorrendo o equilíbrio entre o íon e a molécula, sendo este o estado de menor energia. Portanto os estudos voltados aos campos farmacológico, químico e de estudos teóricos se beneficiariam em utilizar o sítio N14 como foco, minimizando o tempo necessário para a formação deste complexo e paralelamente investigar como esse composto interage no corpo humano. O acesso a nível molecular desta interação pode colaborar para que possivelmente seja mais utilizado em pesquisa sobre tratamentos de doenças inflamatórias e neurodegenerativas, entre outros possíveis usos médicos deste composto.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, A. S. N; CAMARGO, A. J; OLIVEIRA, S. S. Dinâmica molecular Car-Parrinello. **Revista processos químicos**, v. 3, n. 5, p. 50-71, 2019.
- AMOLEGBE, S. A. et al. Some nontoxic metal-based drugs for selected prevalent tropical pathogenic diseases. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 22, n. 1, p. 1-18, 2017.
- BARRA, D. C. C; NASCIMENTO, E. R. P; MARTINS, J. J; ALBUQUERQUE, G. L; ERDMANN, A. L. Evolução histórica e impacto da tecnologia na área da saúde e da enfermagem. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 08, n. 03, p. 422 - 430, 2006.
- BEDANI, R; ROSSI, E.A. O consumo de cálcio e a osteoporose. **Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 26, n. 1, p. 3-14, 2005.
- BREDANI, M. O; BRONDANI J. E. Nutrição e saúde óssea: a importância do cálcio, fósforo, magnésio e proteínas, **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, p. 253-263, 2016.
- CAMARGO, L. T. C; CAMARGO, A. J. O. Estudos Teóricos Sobre a GlcN: Uma Revisão Sistemática. **Revista virtual da química**, v. 11, n. 6, 2019.
- CAMARGO, L. T. C; Glucosamina: caracterização das ligações de hidrogênio formadas na solvatação aquosa e das interações obtidas da complexação com os íons cálcio e cobalto II. **Tese de Doutorado**, Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Moleculares, Universidade Estadual de Goiás, 2021.
- CAR, R.; PARRINELLO, M. Unified Approach for Molecular Dynamics and Density Functional Theory. **Physical Review Letters**, v. 55, n. 22, p. 2471-2474, 1985.
- CASTRO, C.G.S.O., coord. **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2000.
- COUTINHO, N. D. Sobre a origem da energia de ativação negativa na taxa de reação do OH + HBR: estudo do comportamento não-arrhenius usando dinâmica molecular de born-oppenheimer. **Dissertação (Mestrado em Ciências moleculares)**, Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Moleculares, Universidade Estadual de Goiás, 2014.

DUARTE, H. A. Índices de reatividade química a partir da teoria do funcional de densidade: formalismo e perspectivas. **Quím. Nova**, 2001.

GALEMBECK, S. E; CARAMORI, G. F. Qual é o sítio de reação? Um experimento computacional. **Quím. Nova**, 2003.

GIANNOZZI, P. et al. QUANTUM ESPRESSO: a modular and open-source software project for quantum simulations of materials. **Journal of Physics: Condensed Matter**, v. 21, n. 39, p. 395502/1-395502/19, 2009.

GUTIERREZ, P. R; OBERDIEK, H. I. Concepções sobre a saúde e a doença. In: Andrade SM, Soares DA, Cordon Junior L, organizadores. **Bases da Saúde Coletiva**. Londrina: UEL; 2001.

HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. VMD: Visual molecular dynamics. **Journal of Molecular Graphics**, v. 14, n. 1, p. 33–38, 1996.

HWANG, M. S.; BAEK, W. K. Glucosamine induces autophagic cell death through the stimulation of ER stress in human glioma cancer cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 399, n. 1, p. 111-116, 2010.

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

LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROSENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. São Paulo: HUCITEC-ABRASCO, 1989.

LE ROUX, S. **Basic tutorial to CPMD calculations**, Institut de Physique et de Chimie des Matériaux de Strasbourg, Département Des Matériaux Organiques, 2016.

LEVINE, I. N. **Quantum Chemistry**, Pearson Prentice Hall, New Jersey, 2000.

LOPES JÚNIOR, O. V.; INÁCIO, E A. M. Uso de GlcN e condroitina no tratamento da osteoartrose: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 48, n. 4, p. 300-306, 2013.

MARTINIANO, H. Dinâmica molecular ab initio: aplicação ao estudo de propriedades electrónicas de sistemas moleculares. **Dissertação (Doutorado em química)**, Universidade de Lisboa, Portugal, 2012.

MARX, D. ;HUTTER, J. **Ab Initio Molecular Dynamics: Basic Theory and Advanced Methods**. Cambridge University Press, 2009.

MIR, J. M.; RAJAK, D. K.; MAURYA, R. C. Bacterial sensitivity and SOD behavior of Npyrone glucosamine Schiff base Fe(III) complex: conjoint experimental-DFT evaluation. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 70, n. 18, p. 3199-3216, 2017.

SILVA, G. N. Aplicação de métodos de química teórica computacional: três estudos de casos experimentais, **Dissertação (Doutorado em química)**, Universidade Federal do Amazonas, 2021.

PARR, R. G.; YANG, W. **Density-Functional Theory of Atoms and Molecules**. New York, Oxford University Press, 1989.

PARK, J. H. et al. Glucosamine suppresses platelet-activating factor-induced activation of microglia through inhibition of store-operated calcium influx. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 42, p. 1-8, 2016.

PRAVINA, P; SAYAJI, D; AVINASH, M. Calcium and its Role in Human Body. **International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences**. Vol. 4, n. 2 p. 659-668, 2013.

QUEIROZ, S. A. et al. Glucosamina: evidência no tratamento da osteoartrite, **acta portuguesa de nutrição**, v. 28, p. 60-63, 2022.

SHNEIOR, L; STERN, P. S. Born–Oppenheimer energy surfaces of similar molecules: Interrelations between bond lengths, bond angles, and frequencies of normal vibrations in alkanes, **Chemical Physics Department**, Weizmann Institute of Science, Israel, 1981.

TROULLIER, N.; MARTINS, J. L. Efficient pseudopotentials for plane-wave calculations. **Physical Review B**, v. 43, n. 3, p. 1993-2006, 1991.

VANDERBILT, D. Soft self-consistent pseudopotentials in a generalized eigenvalue formalism. **Physical Review B**, v. 41, n. 11, p. 7892-7895, 1990.

VERLET, L. Computer —ExperimentsII on Classical Fluids. I. Thermodynamical Properties of Lennard-Jones Molecules. **Physical Review**, v. 159, n. 1, p. 98-103, 1967.

VERLET, L. Computer —experimentsII on classical fluids. II. Equilibrium correlation functions. **Physical Review**, v. 165, n. 1, p. 201-214, 1968.

ZAHEDIPOUR, F. et al. Molecular mechanisms of anticancer effects of Glucosamine. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 95, p. 1051-1058, 2017.

ZHU, B. et al. Two novel calcium delivery systems fabricated by casein phosphopeptides and chitosan oligosaccharides: Preparation, characterization, and bioactive studies. **Food Hydrocolloids**, v. 102, p. 105567/1-36, 202