



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
DEPARTAMENTO CAMPUS CARAÚBAS
CURSO BACHARELADO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA

LUANN MARCOS GONDIM LOPES

MAPEAMENTO QUÂNTICO DO MONÔMERO DE INSULINA

CARAÚBAS – RN

2016

LUANN MARCOS GONDIM LOPES

MAPEAMENTO QUÂNTICO DO MONÔMERO DE INSULINA

Monografia a apresentada a Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA, Campus Caraúbas para a obtenção do título de Bacharel em Ciência e Tecnologia.

Orientador: Prof. Dr. José Júnior Alves da Silva – UFERSA.

Coorientador: Prof. Dr. Roner Ferreira da Costa – UFERSA.

CARAÚBAS - RN

2016

LUANN MARCOS GONDIM LOPES

MAPEAMENTO QUÂNTICO DO MONÔMERO DE INSULINA

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Universidade Federal Rural
do Semi-árido – UFERSA, Campus
Caraúbas para a obtenção do título de
Bacharel em Ciência e Tecnologia.

APROVADO EM: 20/05/16

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. José Júnior Alves da Silva - UFERSA

Presidente



Prof. Dr. Roner Ferreira da Costa - UFERSA

Primeiro Membro



Prof. Dr. Francisco *Franciné Maia Júnior* - UFERSA

Segundo Membro

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

L864m Lopes, Luann Marcos Gondim.
 Mapeamento Quântico do Monômero de Insulina /
 Luann Marcos Gondim Lopes. – 2016.
 54 f. : il.

 Orientador: José Júnior Alves da Silva.
 Coorientador: Roner Ferreira da Costa.
 Monografia (graduação) – Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de Ciência e
Tecnologia, 2016.

 1. Diabetes. 2. Insulina. 3. DFT. 4. MFCC. 5.
Simulação Computacional. I. Silva, José Júnior Alves
da, orient. II. Costa, Roner Ferreira da, co-
orient. III. Título.

A Maria Celestina Freire (*in memória*), que foi minha bisavó. Ela que será para sempre uma de minhas fontes de inspiração, orgulho e persistência.

Ao professor José Júnior Alves da Silva pela paciência na orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão deste trabalho.

Aos meus pais, irmãos, tios e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

A todos aqueles que de alguma forma estiveram e estão próximos de mim, fazendo esta vida valer cada vez mais a pena.

AGRADECIMENTOS

A Deus por sempre me orientar e proteger nos momentos mais críticos;

Aos meus pais, Cleudemarcos Lopes Feitoza e Adalrinete Maia Gondim, simplesmente os melhores pais do mundo. Obrigado por todo apoio, amor, carinho, dedicação, paciência, incentivo e toda a preocupação e investimento junto aos meus estudos e sonhos;

A minha amiga Daniela Mirela de Lima Pinheiro, pelo companheirismo, apoio e ajuda durante a elaboração deste trabalho;

Ao meu orientador, José Júnior Alves da Silva, pela orientação e, por todas as críticas construtivas, sugestões e incentivos que só vieram a acrescentar este trabalho, pela compreensão, disponibilidade, paciência, dedicação e coordenação;

Ao CENAPAD-SP pelo suporte computacional oferecido para a realização dos cálculos durante todo o trabalho;

A UFC pela parceria na elaboração deste trabalho;

A professora Myrna Suyanny Barreto pela ajuda durante a formatação desse trabalho, tirando dúvidas e dando sugestões, sempre com disposição e sorriso no rosto;

A todos os professores da UFRSA Campus Caraúbas por me proporcionarem o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram a mim, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender;

A todos os meus amigos que de uma forma ou de outra, ajudaram durante essa caminhada;

A todos familiares que me apoiaram e me deram força, tanto nos bons como os maus momentos, sempre me incentivando e dando força para continuar.

"Os homens e as mulheres não se contentam com as histórias de deuses e gigantes, ou com a restrição de seus pensamentos aos problemas da vida cotidiana; constroem também telescópios, satélites e aceleradores e permanecem horas sem fim nos seus gabinetes a procurar o significado dos dados que conseguiram reunir."

Steven Weinberg

RESUMO

Para se conseguir combater a diabetes com maior eficiência é necessário conhecer cada vez mais a molécula da insulina, responsável direta pela regulação de açúcar no organismo humano. Este trabalho apresenta a construção do mapeamento quântico das energias de interações presentes na insulina que traz informações a nível atômico sobre tal estrutura. Através dele, é possível adquirir novos dados que sirvam de base para futuras pesquisas voltadas a insulina e a melhorias do seu uso no tratamento da diabetes.

Dessa forma, a partir de uma estrutura do monômero de insulina humana escolhida nos bancos de dados experimentais contidos na literatura, foi aplicada uma adaptação da metodologia MFCC para o cálculo das interações entre todos os pares de resíduos presentes na proteína. O processo de fragmentação da molécula forneceu 4716 estruturas para o cálculo individual de energia que foi realizado com a utilização de DFT e do software Dmol3, implementado no ambiente computacional *Materials Studio* e considerando nas simulações o vácuo como sendo o meio em que a estrutura está inserida.

Após tratamento e análise dos dados fornecidos pelas simulações dos resíduos no vácuo, construiu-se um mapa quântico das interações entre todos (exceto os primeiros vizinhos) os pares de resíduos do monômero de insulina, o que permitiu identificar quais resíduos eram os principais responsáveis pela manutenção da estrutura como um todo.

Palavras-chave: Diabetes; insulina; DFT; MFCC; resíduos; simulação.

ABSTRACT

To combat the diabetes with greater efficiency it is necessary to know ever more the molecule of insulin, directly responsible for adjustment of sugar in the human body. This work presents the construction of quantum mapping energies of interactions present in insulin that brings information the atomic level on this structure. Through it, it is possible to acquire new data that serve as the basis for future research directed insulin and improvements of their use in the treatment of diabetes.

In this way, from a structure of the monomer of human insulin chosen in the banks of experimental data contained in the literature, was applied an adaptation of the methodology for the calculation of the lending envelope interactions between all pairs of residues present in protein. The process of fragmentation of the molecule has provided 4716 structures for the individual calculation of energy that was carried out with the use of DFT and software Dmol3, implemented in computational environment Materials Studio and whereas in the simulations the vacuum as being the environment in which the structure is inserted.

After treatment and analysis of data provided by the simulations of the waste in vacuum, built a quantum map of interactions between all (except the first neighbors) pairs of residues of monomer of insulin allowing identify which wastes are the main responsible for the maintenance of the structure as a whole.

Keywords: Diabetes; insulin; DFT; MFCC; Waste; simulation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Número de pessoas (entre 20 e 79 anos) com diabetes, por região, em 2015. Adaptado do Atlas da Diabetes ,2016.	21
Figura 2: Leonard Thompson (McCormick) antes (a) e depois (b) da inserção da insulina em seu tratamento da diabetes.	22
Figura 3: Representação da estrutura molecular da insulina.	23
Figura 4: (a) Hexâmero, (b) dímero e (c) monômero de insulina.	23
Figura 5: Esquema do cálculo da energia de interação entre um resíduo (R) e um ligante (L) considerando a influência das capas (C e C*). Obedece a equação 10. A molécula em azul representa o ligante; em verde, o resíduo e em vermelho, os caps.	32
Figura 6: Molécula da insulina, código 2jv1, modelo 20. As cadeias são identificadas pelas diferenças de cores (vermelho representa a cadeia A e verde representa a cadeia B).	34
Figura 7: Exemplo do cálculo da energia de interação entre aminoácidos. Os resíduos em azul representam os aminoácidos que se busca encontrar a energia de interação. Os resíduos em laranja representam as capas incluídas no cálculo.	35
Figura 8: Algumas informações relacionadas as interações com maior [(a), (b), (c) e (d)] e menor [(e), (f), (g) e (h)] energia de interação.	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Energia de interação entre cada um dos 51 aminoácidos presentes na estrutura molecular do hormônio insulina. Na estrutura acima do gráfico, em azul, estão os aminoácidos com carga negativa, em vermelho os com carga positiva e em brancos, os neutros.....37

Gráfico 2: Distâncias entre os 51 aminoácidos para cada interação e considerando o menor valor entre os resíduos. Na estrutura acima do gráfico, os aminoácidos em azul possuem carga negativa, em vermelho, carga positiva e os brancos são neutros.39

Gráfico 3: Energia de interação entre cada um dos 51 aminoácidos presentes na estrutura molecular do hormônio insulina. Os pontos em vermelho representam as interações com energia positiva e os pontos azuis representam as interações com energia negativa.....40

Gráfico 4: Relação entre as energias para cada interação com as distâncias entre os aminoácidos dessas interações.43

Gráfico 5: Interação de cada resíduo como restante da estrutura da insulina.45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Informações das interações que possuem energias maiores que 15 kcal/mol e menores que -15 kcal/mol. Em azul, estão as interações negativas e em vermelho as interações positivas.44

Tabela 2: Energia de interação de cada resíduo com o restante da estrutura.45

LISTA DE SIGLAS

DFT – *Density Functional Theory* (em português, Teoria do Funcional da Densidade).

MFCC – *Molecular Fragmentation with Conjugated Caps* (em português, Fragmentação Molecular com Capas Conjugadas).

PDB – *Protein Data Bank* (em português, Banco de Dados de Proteínas).

OMS – Organização Mundial de Saúde.

RMN – *Nuclear Magnetic Resonance* (em português, Ressonância Magnética Nuclear).

6*31G – Conjunto de base que representa a utilização de 6 gaussianas para representar os átomos fora da camada de valência, 3 gaussianas para representar o conjunto interno e 1 gaussiana para o conjunto externo. O “ * ” mostra a necessidade de se adicionar uma função de polarização nos elementos da segunda linha da tabela periódica (esse conjunto é utilizado para representar apenas a primeira e a segunda linha de elementos da tabela).

6-311G – Conjunto de base que indica a utilização de uma função de base com seis primitivas gaussianas, uma com três funções primitivas gaussianas e duas com uma função primitiva gaussiana.

GGA - Generalized Gradient Approximation (em português, Aproximação Generalizado de Gradiente).

LDA - Local Density Approximation (em português, Aproximação da Densidade Local).

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	17
1.1 OBJETIVO GERAL.....	18
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
1.3 PROBLEMA.....	18
2 REFERENCIAL TEÓRICO	20
2.1 O DIABETES E A INSULINA.....	20
2.2 A MECÂNICA QUÂNTICA.....	23
2.2.1 Métodos <i>Ab Initio</i>.....	26
2.2.1.1 Teoria do Funcional da Densidade.....	27
2.2.1.1.1 Aproximação da Densidade Local	29
2.2.1.1.2 Aproximação Híbrida	30
2.3 FRAGMENTAÇÃO MOLECULAR COM CAPAS CONJUGADAS	31
3 METODOLOGIA DA PESQUISA	33
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	37
5 CONCLUSÕES.....	47
6 REFERÊNCIAS	48
SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS.....	54

1 INTRODUÇÃO

O diabetes é uma doença crônica que se inicia quando o pâncreas começa a não funcionar como deveria, ou seja, quando esse órgão passa a não produzir o hormônio insulina na quantidade necessária para o organismo ou quando a insulina que ele produz é incapaz de ser utilizada pelo corpo (quando a insulina passa a ser vista como um invasor e não como algo pertencente ao organismo). Isso resulta numa deficiente capacidade de utilização da glicose, principal fonte de energia, pelo organismo, acarretando no aumento dos níveis de glicose (açúcar) no sangue (MUNHOZ et al., 2014; MEDEIROS et al., 2013).

O hormônio insulina possibilita que o açúcar presente no sangue penetre nas células, transformando-a em uma fonte de energia para os tecidos e reduzindo o nível de sua concentração, ou seja, diminuindo o nível de glicemia, o que acarretará no aparecimento da doença diabetes (MUNHOZ et al., 2014; OKOSHI et al., 2006).

Segundo dados da *International Diabetes Federation* (2015), 1 a cada 11 pessoas entre 20 e 79 anos possuem a doença diabetes no mundo, o que equivale a cerca de 415 milhões e prevê que em 2040 esse valor atinja 642 milhões de pessoas. Devido ao grande número de casos, a diabetes já é classificada pela OMS (Organização Mundial de Saúde) como uma epidemia mundial. No Brasil, cerca de 14,3 milhões de pessoas possuem a doença.

Compreendendo que a insulina é um fator muito importante no tratamento da diabetes, ela passou a ser intensamente estudada pelos cientistas, porém, mesmo com o grande número de pesquisas e explicações sobre essa molécula ainda existem muitas perguntas que não foram respondidas.

Com o aumento do poder de processamento dos computadores e o surgimento de softwares mais sofisticados, juntamente com a melhor compreensão dos princípios básicos da ciência, tornou-se possível o surgimento e o desenvolvimento de uma variedade de técnicas para a realização de diversos cálculos numéricos. Dessa forma, surgiram meios para a realização de simulações computacionais que facilitaram o estudo de questões que até o momento eram quase impossíveis ou muito complexas de se estudar. É o caso do estudo quântico de estruturas moleculares grandes como a da insulina.

Com toda essa importância do uso da insulina no tratamento da diabetes, surge a necessidade de sempre buscar novos conhecimentos acerca do assunto para se conseguir uma melhor utilização da mesma. Logo, este é um estudo baseado na mecânica quântica que se tornou possível com tal avanço tecnológico. Ele traz um novo olhar para essa molécula tão importante que, propondo um estudo por meio de tais ferramentas e métodos, busca conhecer um pouco mais sobre a insulina, através de propriedades que nunca foram estudadas da forma como será apresentado a seguir.

1.1 OBJETIVO GERAL

Descrever as interações do monômero da insulina, a conformação dessa estrutura e os fatores que determinam sua manutenção, utilizando o contexto energético.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Criar o primeiro mapeamento energético do monômero da insulina.
- Criar uma metodologia para automatizar o processo de cálculos de energia.
- Identificar os aminoácidos que possuem maior importância na estrutura molecular da insulina.

1.3 PROBLEMA

Sabemos que a diabetes é uma doença causada pela falta de insulina no corpo ou pela incapacidade da mesma de exercer seus efeitos normalmente, além disso, sabemos que tais problemas acarretam no aumento da glicose, ou seja, o aumento da quantidade de açúcar no sangue. Assim, surgem estudos que buscam entender melhor sua estrutura, seu funcionamento e seus efeitos para tornar

possíveis as modificações na mesma, buscando um melhor efeito e uma melhor absorção pelo corpo dos indivíduos que possuem a diabetes.

Levando em conta que a molécula insulina é encontrada em uma determinada conformação, aparecem questões que buscam entender o porquê de isso ocorrer. Assim, surge nosso problema, porque a insulina possui essa determinada conformação? Quais fatores operam para que ela tenha esse formato e não outro qualquer?

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Para tornar possível a construção do mapeamento energético da molécula insulina é necessário entender inicialmente os conceitos que circundam a mecânica quântica e os cálculos computacionais acerca desse mesmo tema.

2.1 O DIABETES E A INSULINA.

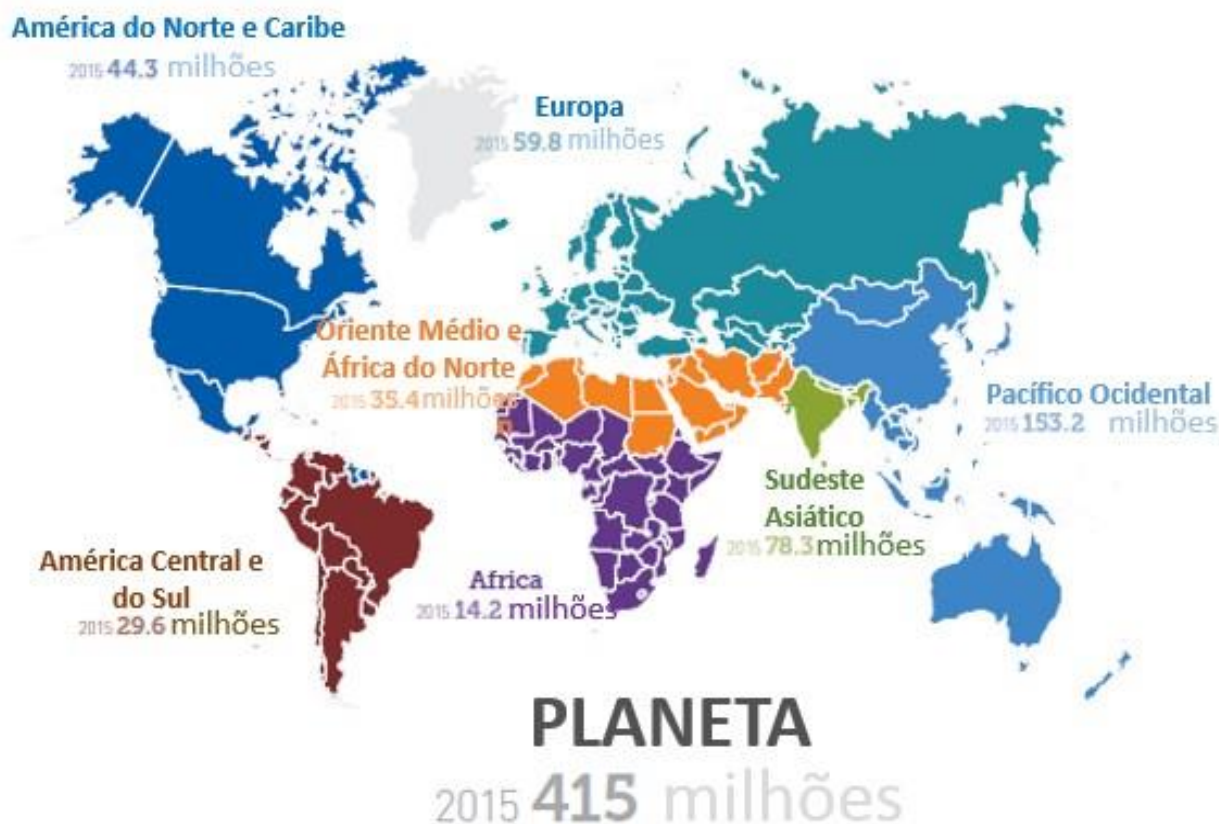
A diabetes é uma condição crônica causada pela falta, total ou parcial, da insulina produzida pelo pâncreas ou pelo seu mau funcionamento dentro do organismo, aumentando o nível da concentração de glicose no sangue. Isso acontece porque o hormônio insulina desempenha um papel fundamental no transporte dessa glicose pela corrente sanguínea até as células do organismo onde, parte dela, será transformada em energia. Essa enfermidade já é considerada um sério problema de saúde pública que atinge todo o planeta (*Internetal Diabetes Federation*, 2015; LOPES et al., 2012)¹. O mapa da figura 1, retirado da *International Diabetes Federation*, mostra o número de pessoas entre 20 e 79 anos com diabetes, por região, em 2015.

A diabetes é uma doença sem cura, porém existe tratamentos que buscam controlar a situação do doente através do equilíbrio de seu metabolismo. Esse processo se dá através da utilização de doses de insulinas pelos pacientes com a finalidade de manter a sua concentração ideal no organismo (LOPES et al., 2012).

A insulina foi encontrada pela primeira vez em 1921, quando o cientista canadense Frederick Banting, junto com o estudante de medicina Charles Best, recolheram do pâncreas de um cachorro uma substância e a isolaram para estudo. Essa substância era a isletin, que depois seria chamada de insulina. Em meio a vários estudos e experimentos acerca desse liquido, eles retiraram o pâncreas de um cão e perceberam que, mesmo sem o órgão, ainda era possível manter o animal vivo, apenas com a injeção da insulina. No ano seguinte, após um árduo trabalho de pesquisa, os cientistas conseguiram purificar a insulina que foi extraída de um bezerro fetal e passaram para uma nova fase, o teste da substância em humanos.

¹ Esta citação está baseada nas ideias trazidas no *Diabetes Atlas* que foi elaborado pela *International Diabetes Federation* e no artigo elaborado por Lopes e seus parceiros.

Figura 1: Número de pessoas (entre 20 e 79 anos) com diabetes, por região, em 2015. Adaptado do Atlas da Diabetes ,2016².

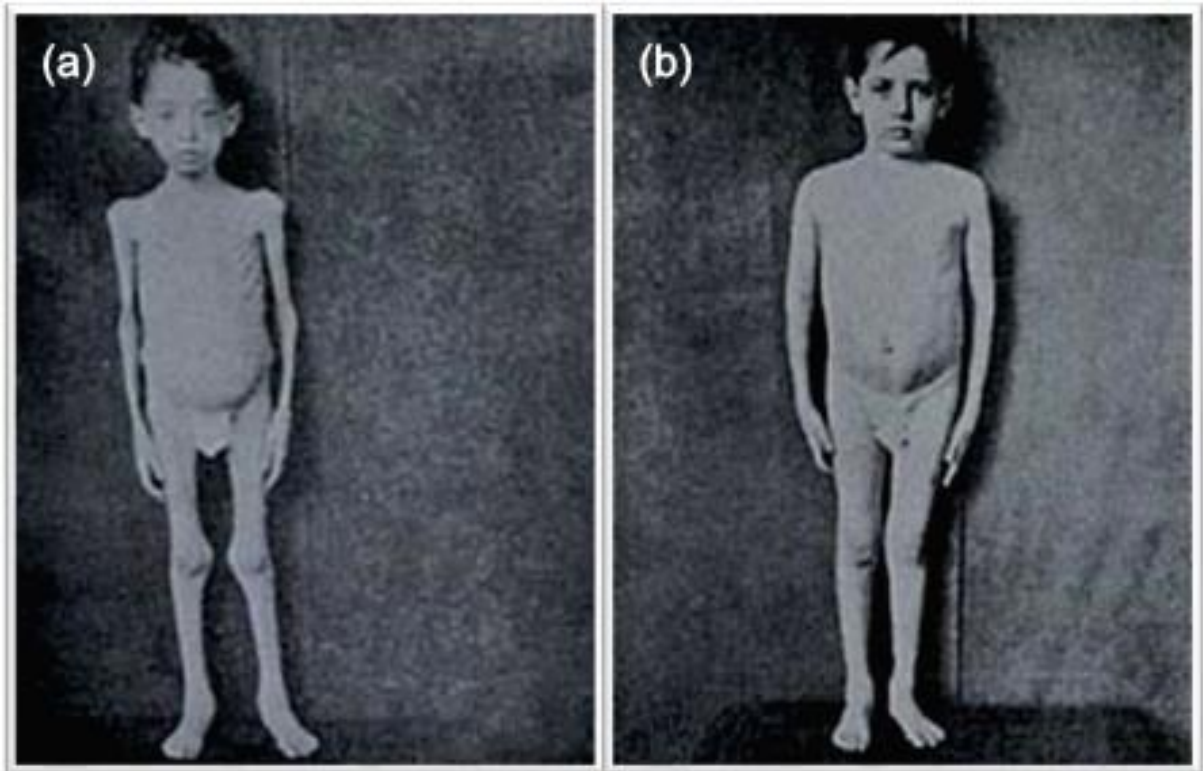


Foi em 1922 que um garoto de 14 anos chamado Leonard Thompson, que possuía a doença diabetes há um ano, se tornou o primeiro diabético a receber uma injeção de insulina no organismo, o que levou a uma melhora significativa do seu quadro que, naquela época, era considerado como terminal. A descoberta desse hormônio foi um grande avanço para a medicina pois, até a época de sua descoberta, a diabetes era tratada apenas com dietas de fome, o que não mudava o estado dos doentes (*International Diabetes Federation, 2015*). A figura 2 mostra o antes e depois do primeiro paciente que teve, em seu tratamento contra a diabetes, a inserção da insulina.

Logo o sucesso da insulina no tratamento da diabetes se espalhou pelo mundo. A partir daí, começaram a surgir vários experimentos e pesquisas sobre ela, o que garantiu, e garante até hoje, avanços significativos acerca dessa substância tão importante (LOPES et al., 2012). A insulina humana é composta por 51 aminoácidos interligados, como mostra a figura 3.

² FONTE: A adaptação realizada nesta imagem foi a tradução dos texto presentes na mesma e que é de responsabilidade do autor.

Figura 2: Leonard Thompson (McCormick) antes (a) e depois (b) da inserção da insulina em seu tratamento da diabetes³.



A partir dessas pesquisas, foi possível perceber que a insulina humana pode ser encontrada em 3 estruturas. Em grande concentração, ela se apresenta na forma de hexâmetro (figura 4a). Ao suavizar essa concentração, as moléculas se dissociam e passam para a forma de dímeros (figura 4b) que, ao se diluir ainda mais, ocorre a dissociação novamente das moléculas formando os monômeros (figura 4c). Essa última forma citada da insulina é a única que consegue agir dentro do organismo (LOPES et al., 2012). Por essa razão, foi a estrutura utilizada na realização deste trabalho.

³ FONTE: Não foi encontrado o arquivo original referente à imagem, porém ela foi retirada deste site da internet: http://www.who.int/global_health_histories/seminars/presentation44a.pdf.

existem instrumentos matemáticos que consigam resolver as equações quânticas de forma exata, tornando necessário o uso de métodos de aproximação. Dentre tais métodos, o semi-empírico, que se utiliza de parâmetros experimentais em suas equações, e o *ab initio* (método que será utilizado no decorrer desse trabalho), que se utiliza de constantes universais em suas equações, são tidos como os principais (CAMARGO, 2008).

A equação de Schrödinger é classificada como diferencial. Em sua resolução, é necessária uma grande quantidade de equações que, com a utilização dos métodos *ab initio*, aumentam ainda mais, porém o resultado torna-se mais aproximado ao valor exato. Com relação aos métodos *semi-empíricos*, não resolver uma grande quantidade dessas integrais foi a forma que se utilizou para conseguir diminuir o tempo da realização dos cálculos pela máquina e, também, a diminuição do custo computacional, já que seriam exigidos menos memória nesse processo, no entanto esse método gera um resultado menos preciso que o primeiro (GUEST et al., 2005; SANTOS, 2011)⁶.

A equação de Schrödinger independente do tempo que relaciona toda a descrição quântica de um sistema pode ser escrita de forma geral como:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

Na equação acima, o $\hat{H}$ representa o operador hamiltoniano para o sistema molecular, apresentando E sendo seu autovalor de energia eletrônica e Ψ a função de onda molecular, que é função das coordenadas de todos os elétrons e do núcleo. Como resultado para a equação de Schrödinger, será obtido todas as informações para o estudo das propriedades microscópicas de um sistema. No entanto, a solução dessa equação para os sistemas atômicos e moleculares se tornava muito complicada e demorada. Por essa razão, tornou-se necessário recorrer a métodos de aproximação e técnicas numéricas na própria equação para obter resultados que pudessem ser alcançados (JÚNIOR, 2011). Assim, empregando-se o método de Born-Oppenheimer e da separação dos movimentos eletrônicos e nucleares, o

⁶ Esta citação está baseada em duas fontes distintas que foram o artigo elaborado por Guest e seus parceiros e a monografia elaborada por Santos.

hamiltoniano eletrônico $\hat{H}$ que representa a energia total do sistema, passa a se apresentar da seguinte forma (ATKINS et al., 2009):

$$\hat{H} = \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^{N_e} \nabla_i^2 - \sum_i^{N_e} \sum_I^{N_n} \frac{Z_I e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{Li}} + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j}^{N_e} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (2)$$

Na equação (2), $\hbar$ representa a constante de Planck, 1.05457×10^{-34} J s, m_e representa a massa do elétron, 9.10938×10^{-31} kg, ϵ_0 é a permissividade do vácuo, 8.85419×10^{-12} J⁻¹ C² m⁻¹, e o e é a carga elementar, 1.602176×10^{-19} C. Assim sendo, o primeiro termo representa a energia cinética de N_e elétrons; o segundo termo representa a energia potencial de atração entre cada elétron com cada um dos N_n núcleos com o elétron i na distância r_{Li} do núcleo I de carga $Z_I e$, e o último termo representa a energia potencial de repulsão entre dois elétrons separados por r_{ij} (ATKINS et al., 2009).

Na última soma, o fator $\frac{1}{2}$ é contada uma vez, apenas. Podemos dizer que $j_0 = e^2/4\pi\epsilon_0$. Logo, o hamiltoniano passa a ser representado por (ATKINS et al., 2009):

$$\hat{H} = \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^{N_e} \nabla_i^2 - j_0 \sum_i^{N_e} \sum_I^{N_n} \frac{Z_I}{r_{Li}} + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j}^{N_e} \frac{1}{r_{ij}} \quad (3)$$

A química computacional vem buscando cada vez mais formular e implementar procedimentos numéricos e isso tem garantido que os resultados sejam cada vez mais aproximados. Essa busca se faz necessária pelo fato de que não há a possibilidade de se obter uma solução analítica para a equação 3, mesmo quando utilizado em estruturas simples como o H₂ (ATKINS et al., 2009).

Os físicos influentes logo aceitaram a mecânica quântica visto que ela possui um alto grau de precisão nas previsões sem caráter científico, principalmente para sistemas que não conseguem ser explicados pela mecânica clássica.

A mecânica quântica dá suporte a várias áreas da física como eletromagnetismos, a física de partículas, a física da matéria condensada e a cosmologia. Além disso, ela é indispensável na teoria das ligações químicas, na

biologia estrutural e nas tecnologias como a eletrônica, tecnologia da informação e a nanotecnologia.

2.2.1 Métodos *Ab Initio*.

Os métodos *ab initio* (no português, “do princípio”) buscam determinar auto-funções que estão associadas ao Hamiltoniano sem nenhuma utilização de parametrizações, (GUND et al., 1980) por essa razão são tidos como teoricamente puros. Os cálculos realizados nesses métodos se utilizam apenas de quantidades bem estabelecidas como as constantes fundamentais e os números atômicos dos núcleos (GUND et al., 1980). A principal vantagem desse tipo de método é o seu alto nível de confiabilidade nos resultados obtidos, porém os cálculos numéricos que são baseados nesse método, na maioria das vezes, necessitam de bastante tempo para chegarem ao resultado final, necessitando de uma grande quantidade de memória nos computadores (ALBUQUERQUE, 2008).

A realização dos cálculos utilizando esse método envolve três etapas. São elas:

1. Definir o operador Hamiltoniano para o sistema;
2. Selecionar uma forma funcional matemática para a função de onda Ψ como função tentativa;
3. Minimizar a equação abaixo com relação às variações nos parâmetros

$$\bar{E} = \frac{\int \Psi^* \hat{H} \Psi d\tau}{\int \Psi^* \Psi d\tau} \geq E_0 \quad (4)$$

A inequação acima $\bar{E} \geq E_0$ é denominada princípio variacional de Rayleigh-Ritz. Ela garante que a energia correspondente à solução da equação de Schrödinger para o estado fundamental será mínima. Esse princípio é um dos caminhos utilizados para encontrar a solução iterativa dessa mesma equação (ROSSETTI, 2006).

Boa parte dos métodos denominados *ab initio*, atualmente, se utilizam de funções de base gaussiana que é expressa como (ROSSETTI, 2006):

$$\phi_{orbital}(r) = f(\alpha) x^l y^m z^n e^{-\alpha r^2} \quad (5)$$

Onde x , y e z representam as coordenadas cartesianas do polinômio; α representa o parâmetro que tem como papel controlar a extensão radial da função e $f(\alpha)$ é tido como um fator de normalização. Essas funções são o que denominamos de s, p, d, f, g, de acordo com a ordem do polinômio acima. Com relação ao expoentes l, m, n, eles somam zero quando a função for s, somam 1 quando a função for p, somam 2 quando a função for d, e assim por diante. Esse conjunto de parâmetros utilizados para identificar os orbitais atômicos é denominado *basis set* (no português, conjunto de base) (ROSSETTI, 2006).

O conjunto de base mínimo representa a forma mais simples, e possível, de um átomo se apresentar e engloba todas as funções necessárias para acomodar os elétrons do átomo em uma simetria esférica. (ROSSETTI, 2006)

Um exemplo é o conjunto de base 6*31G que representa a utilização de 6 gaussianas para representar os átomos fora da camada de valência, 3 gaussianas para representar o conjunto interno e 1 gaussiana para o conjunto externo. O “*” mostra a necessidade de se adicionar uma função de polarização nos elementos da segunda linha da tabela periódica (esse conjunto é utilizado para representar apenas a primeira e a segunda linha de elementos da tabela) (ROSSETTI, 2006). Outro exemplo é o conjunto de base 6-311G, que indica a utilização de uma função de base com seis primitivas gaussianas, uma com três funções primitivas gaussianas e duas com uma função primitiva gaussiana (PEREIRA, 2008).

A escolha de um conjunto de base é um processo chamado de nível da teoria e indica o grau de exatidão exigido no cálculo onde ele será aplicado. Assim, quanto maior essa exigência, maior será a quantidade de conjuntos de base necessária no cálculo e maior será o custo computacional (ROSSETTI, 2006).

2.2.1.1 Teoria do Funcional da Densidade

Mesmo sabendo que a equação de Schrödinger conseguia explicar uma grande quantidade de fenômenos, ela se tornava muito complexa para a maioria deles. Por esse motivo, começou a surgir a necessidade de buscar identificar mecanismos que possibilitassem a resolução um pouco mais simplificada da equação baseando-se em maneiras aproximadas de se resolver tais problemas. A

Teoria do Funcional da Densidade (do inglês Density Functional Theory - DFT) surge como um (STEWART, 2007).

No ano de 1964, o austríaco Walter Kohn, junto com seu discípulo, o francês Pierre Hohenberg, publicou um artigo que buscava reformular a mecânica quântica. Eles propõem que tal ramo não fosse mais baseado na função de onda e sim na densidade eletrônica. A densidade, por sua vez é uma função tridimensional que calcula a probabilidade do elétron está em uma determinada posição.

Partindo da formulação do operador tido como o hamiltoniano total:

$$\hat{H} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla^2_i + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + v(r_i) \quad (6)$$

É possível perceber que sabendo o valor de N e v , é possível determinar a função de onda e a energia do sistema. O teorema de Hohenberg e Kohn conseguiu provar que é possível substituir as variáveis N (número de elétrons de um determinado sistema) e v (potencial externo) pelo uso, apenas, da densidade eletrônica ρ . Desse modo, o Hamiltoniano pode ser determinado conhecendo apenas o número total de elétrons e a distribuição nuclear possibilitando, conseqüentemente, identificar as características de todo o sistema (SANTOS, 2011; CAMARGO, 2008). Todas essas informações garantem que, com a função densidade é possível determinar os valores para N e v e, com isso, determinar o Hamiltoniano $\hat{H}$ e todas as propriedades relacionadas a ele (CAMARGO, 2008; CAMARGO, 2001).

Mas ainda restava uma dúvida, como encontrar o valor da densidade em uma situação com um sistema real? Essa resposta seria respondida no ano seguinte com, novamente, Walter Kohn, mas, agora auxiliado por Lu Shan.

Foi em 1965 que, com o método denominado de Kohn-Shan, esse problema foi solucionado. Eles conseguiram relacionar a energia em seu estado fundamental, E_0 , e a densidade do estado fundamental, ρ_0 , para encontrar o primeiro a partir do segundo. Eles inseriram na resolução proposta a consideração relacionada aos orbitais monoelétrônicos (uma melhor representação para descrever o efeito da energia cinética) e à inserção dos efeitos de correlação eletrônica (CAMARGO,

2008). Após todas as considerações que fizeram, eles definiram a densidade eletrônica como sendo:

$$\rho_s(r) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(r_i)|^2 \quad (7)$$

É a junção desses dois artigos que dão base para toda a DFT (MARQUEZ; BOTTI, 2006).

A principal razão de se utilizar a DFT é fato de se conseguir calcular as propriedades de moléculas com mais de cem átomos em menor tempo que os métodos Hartree Fock (OLIVEIRA, 2010).

Anos depois, o inglês John Pople introduziu a DFT num software denominado GAUSSIAN que permitiu o uso dos computadores como um aliado na busca pela compreensão das coisas (MARQUEZ; BOTTI, 2006).

Devido todo o sucesso e a aceitação garantidos pela simplicidade e o alto grau de precisão, essa nova teoria possibilitou a Walter Kohn, juntamente com John Pople que criou o software de química quântica mais utilizado no planeta, o prêmio Nobel de Química no ano de 1998 (MARQUEZ; BOTTI, 2006).

2.2.1.1.1 Aproximação da Densidade Local

A partir do artigo elaborado por eles, em 1965, Kohn e Sham propuseram uma nova consideração, que o termo de troca e correlação baseada num gás de elétrons fosse tida por uma outra aproximação, a Local Density Approximation (no português, Aproximação da Densidade Local), LDA.

A LDA é uma aproximação bem mais simples que as outras que vinham sendo utilizadas. Além disso, ela é a única que pode ser justificado por um sistema físico. Kohn e Sham admitiram que os sólidos podem ser analisados como um sistema (BRITO, 2009).

A LDA corresponde a uma simplificação para o potencial de troca e correlação presente nas considerações levantadas nos artigos-base da DFT (COSTA, 2004). Partindo da ideia de que a densidade eletrônica ρ varia com a posição, a energia passa a poder ser calculada por (CAMARGO, 2001):

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}[\rho] dr \quad (8)$$

Sendo $\varepsilon_{xc}[\rho]$ a energia de troca somada à energia de correlação de um gás uniforme com densidade ρ .

2.2.1.1.2 Aproximação Híbrida

Outra consideração que se deve fazer ao utilizar a DFT como método para a realização de simulações químicas é a aproximação que deve ser utilizada (CAMARGO, 2008).

Considerando o termo de troca para sistemas de camada fechada sendo:

$$E_x = -\frac{1}{4} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \left\langle \phi_i^{KS}(1) \phi_j^{KS}(2) \left| \frac{1}{|r_1 - r_2|} \right| \phi_j^{KS}(1) \phi_i^{KS}(2) \right\rangle \quad (9)$$

O funcional híbrido combina a equação acima para a energia de troca E_x com o funcional E_x corrigido pelo gradiente e as formulas para a energia de correlação E_c (CAMARGO, 2008).

Um exemplo de funcional híbrido é funcional PWC. Ele utiliza a aproximação GGA (Generalized Gradient Approximation, no português Aproximação do Gradiente Generalizada) de troca e correlação, ou seja, utiliza funcionais que consideram a densidade eletrônica e o gradiente, além de levar em conta contribuições do método Hartree-Fock. Sua nomenclatura indica o termo de correlação utilizado, o funcional de correlação de Perdew-Wang (PEREIRA, 2008). O uso desse funcional se dá em conjunto com a LDA. O funcional PWC é dado pela expressão:

$$E_{XC}^{PWC} = (1 - \alpha_0 - \alpha_X) E_x^{LSDA} + \alpha_0 E_x^{HF} + \alpha_X E_X^{B88} + (1 - \alpha_c) E_c^{VWN} + \alpha_c E_c^{PW} \quad (10)$$

Na equação acima, E_x^{HF} é dada pela equação (9) e o termo E_c^{VWN} representa o funcional de correlação construído por Vosko-Wilk-Nusair. Os valores adotados das

constantes são $\alpha_0 = 0,20$, $\alpha_x = 0,72$ e $\alpha_c = 0,81$ (CAMARGO, 2008; CAMARGO, 2001).

O uso de funcionais híbridos e os funcionais corrigidos pelo gradiente (GGA) tem se mostrado eficiente em cálculos para encontrar propriedades como momentos dipolares, frequências vibracionais e energia de interações, exigindo praticamente o mesmo custo computacional que o método de Hartree Fock, um dos funcionais difundidos na comunidade científica e que produz resultados menos precisos quando comparados às aproximações em questão (CAMARGO, 2001).

2.3 FRAGMENTAÇÃO MOLECULAR COM CAPAS CONJUGADAS

O método de Fracionamento Molecular com capas conjugadas (do inglês *Molecular Fragmentation with Conjugated Caps* – MFCC) é um método que tem por finalidade dividir a molécula de uma proteína em fragmentos de aminoácidos, também chamado de resíduo, onde a esses são adicionadas capas que terão como função manter a valência de cada fragmento além de simular o efeito da vizinhança. Utilizando-se desse esquema de fracionamento, a energia de interação entre os resíduos de aminoácidos e os ligantes passa a ser calculado através do somatório dos cálculos de energia para cada fragmento (HE et al., 2014). A principal razão para se utilizar esse método é o fato dele conseguir diminuir o custo computacional de uma pesquisa, tornando o uso de métodos mais precisos ainda mais viável (MARTINS, 2012). Por esse motivo, pode-se defini-lo pela frase “dividir para conquistar”.

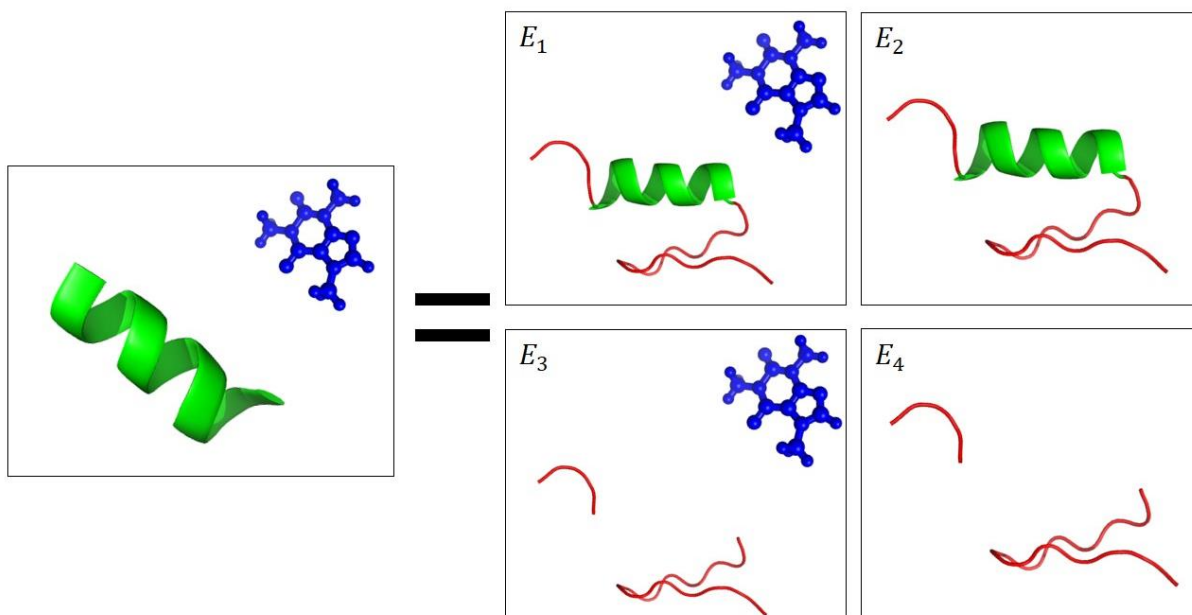
Nos cálculos utilizando o MFCC, a energia total de interação entre cada um dos ligantes (L_i) e cada resíduo de aminoácidos (L_r) é dada por:

$$\overbrace{E_{L-R}}^{E_{L-R}} = [\overbrace{E_{(L-CiRiCi^*)}}^{E_1} - \overbrace{E_{(CiRiCi^*)}}^{E_2} - \overbrace{E_{(Li-CiCi^*)}}^{E_3} - \overbrace{E_{(CiCi^*)}}^{E_4}] \quad (11)$$

Onde $E(L - CiRiCi^*)$ é a energia total do sistema constituído do ligante e do resíduo de aminoácido com as capas, $E(CiRiCi^*)$ é a energia total do resíduo apenas com as capas, $E(L - CiCi^*)$ é a energia total do sistema formado pelo ligante e o conjunto de capas e, $E(CiCi^*)$ é a energia total do sistema formado apenas pelas capas.

O esquema a seguir (figura 5) ilustra o cálculo da interação molecular entre os ligantes e os resíduos de aminoácidos:

Figura 5: Esquema do cálculo da energia de interação entre um resíduo (R) e um ligante (L) considerando a influência das capas (C e C*). Obedece a equação 10. A molécula em azul representa o ligante; em verde, o resíduo e em vermelho, os caps⁷.



⁷ FONTE: O autor.

3 METODOLOGIA DA PESQUISA

O experimento foi conduzido na Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Campus Caraúbas, em parceria com a Universidade Federal do Ceará. A pesquisa foi do tipo bibliográfica, pois se utilizou, para o embasamento dos conceitos, as literaturas já existentes acerca do assunto. Além disso, ela também teve caráter experimental devido à realização dos cálculos experimentais através de simulações computacionais.

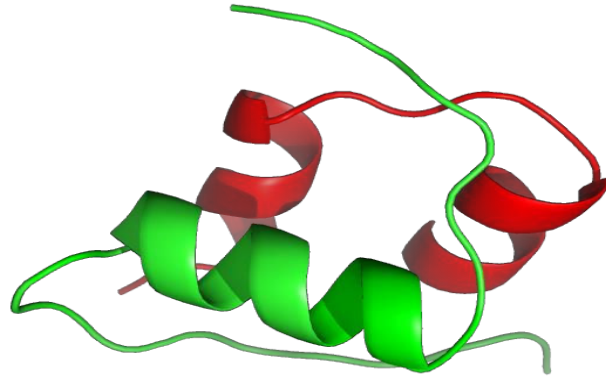
Inicialmente foi realizada uma pesquisa bibliográfica para que se adquirisse conhecimento sobre os conceitos que seriam utilizados em toda a pesquisa. Dentre os conceitos que eram necessários inicialmente, estavam o entendimento da equação de Schrödinger, que embasa toda a mecânica quântica, e a Teoria do funcional da densidade (DFT), na qual é uma simplificação da equação já citada. É através do uso da DFT que os cálculos foram realizados.

Devido a insulina possuir uma estrutura muito grande (composta por 51 aminoácidos), percebeu-se que os cálculos necessitariam de um alto custo computacional, no qual tornaria a pesquisa inviável por não se possuir máquinas potentes o suficiente para a realização do cálculo de energia da insulina como um todo. Assim, tornou-se indispensável a utilização de um mecanismo que conseguisse diminuir o custo computacional da pesquisa. Por esse motivo, foi utilizado o MFCC já que ele era capaz de calcular a energia de interação entre uma proteína e um ligante como, por exemplo, um fármaco. Esse método consiste em dividir a proteína em fragmentos de aminoácidos. Cada fragmento sofre uma adição de capas que servirão para manter a valência do mesmo além de simular o efeito do meio na interação. Deste modo, a interação entre a proteína e o ligante passa a ser calculada pela soma das interações entre cada fragmento e o ligante. O cálculo da energia de cada interação se dá como indicado no esquema mostrado na fundamentação teórica.

O arquivo utilizado para a realização das simulações foi adquirido no *Protein Data Bank*, um portal que contém um vasto acervo de estruturas biológicas macromoleculares, inclusive a insulina, adquiridos experimentalmente. O código do arquivo utilizado foi o 2jv1 que traz o resultado do artigo elaborado por Bocian et al. no ano de 2008. De acordo com este artigo, foram preparadas 200 conformações

diferentes para a insulina humana (*USP standard*) a partir da utilização da técnica de RMN (Ressonância Magnética Nuclear). Porém, só foram submetidas ao banco de dados (código 2jv1) as 50 conformações com as menores energias. Entretanto, esses valores não estão incluídos no arquivo. Por esse motivo, foram realizados cálculos clássicos de energia em todos os 50 modelos para identificar qual deles possuía o menor valor. Logo, a conformação utilizada para o cálculo de energia de interação da insulina foi o modelo 20 (figura 6), pois possuía a menor energia entre todos os outros modelos.

Figura 6: Molécula da insulina, código 2jv1, modelo 20. As cadeias são identificadas pelas diferenças de cores (vermelho representa a cadeia A e verde representa a cadeia B)⁸.



Como o método MFCC originalmente trata da interação entre um ligante e uma proteína e a proposta desse trabalho é obter a interação entre os resíduos da própria proteína, fez-se necessária uma adaptação. Portanto, após as modificações necessárias, o método passou a ser utilizado da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \overbrace{E_{R1-R2}}^{E_1} = & \left[\overbrace{E_{(C1R1C1^* - C2R2C2^*)}}^{E_2} - \overbrace{E_{(C1R1C1^* - C2C2^*)}}^{E_3} - \right. \\ & \left. \overbrace{E_{(C1C1^* - C2R2C2^*)}}^{E_4} + \overbrace{E_{(C1C1^* - C2C2^*)}}^{E_4} \right] \end{aligned} \quad (12)$$

Onde $E_{(C1R1C1^* - C2R2C2^*)}$ é a energia total do sistema constituído pelos dois resíduos de aminoácidos com suas capas; $E_{(C1R1C1^* - C2C2^*)}$ é a energia total do sistema formado pelo primeiro resíduo, suas capas e as capas do segundo resíduo; $E_{(C1C1^* - C2R2C2^*)}$ é a energia total do sistema formado pelo segundo resíduo, suas

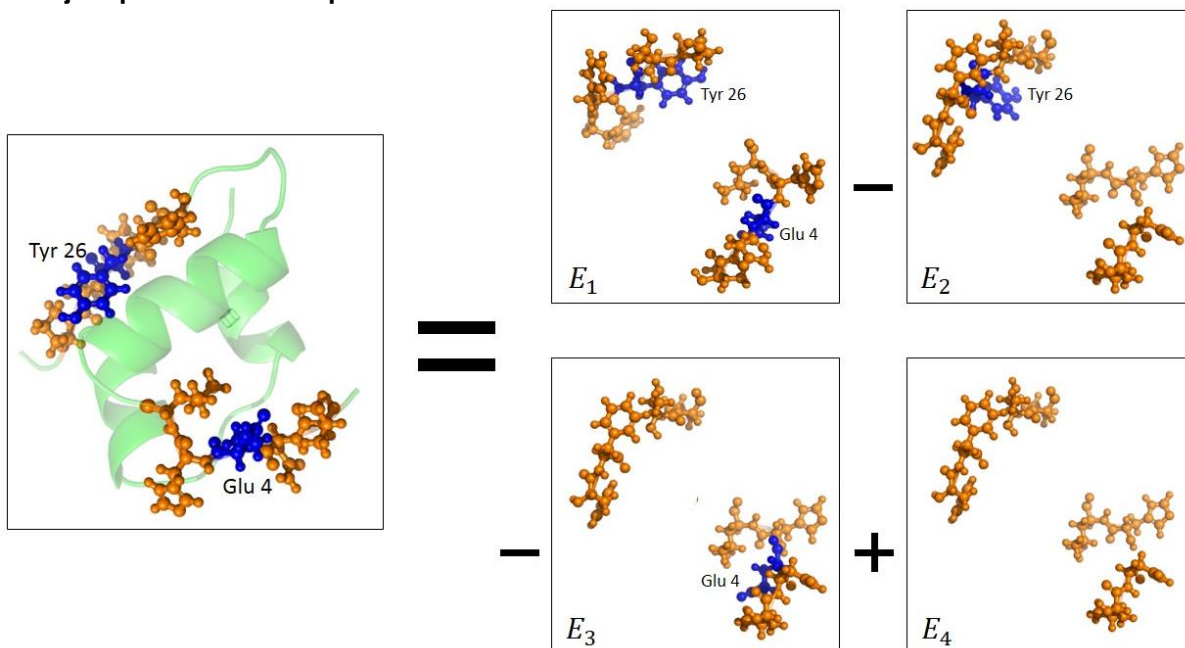
⁸ FONTE: Retirada do *Protein Data bank*.

capas e as capas do primeiro resíduo, $E_{(C1C1^* - C2C2^*)}$ é a energia total do sistema formado apenas pelas capas dos dois resíduos. A imagem a seguir (figura 7) mostra como foi realizado o cálculo da energia de interação entre os dois resíduos de aminoácidos através da interação entre o Ácido Glutâmico (Glu 4) e a Tirosina (Tyr 26). Nela, os resíduos azuis representam os aminoácidos que se busca encontrar a energia de interação. Já os resíduos em laranja, representam as capas incluídas no cálculo (dois em cada lado do Ácido Glutâmico e dois em cada lado da Tirosina), obedece a fórmula $E_{R1-R2} = E_1 - E_2 - E_3 + E_4$.

Para a implementação do MFCC, foi desenvolvido um script que conseguiu realizar essa tarefa de forma satisfatória e em um tempo hábil. Após a execução de tal script, gerou-se 4716 arquivos nos quais seriam calculados a energia para cada um deles.

Devido à grande quantidade de arquivos gerados, também foi necessário a automatização do processo do cálculo das energias. Por esse motivo, foi desenvolvido um outro script, agora com a função de realizar tais cálculos de forma sequenciada.

Figura 7: Exemplo do cálculo da energia de interação entre aminoácidos. Os resíduos em azul representam os aminoácidos que se busca encontrar a energia de interação. Os resíduos em laranja representam as capas incluídas no cálculo⁹.



⁹ FONTE: O autor.

Na sequência, foi calculada a energia de interação para cada par de resíduos, de acordo com a adaptação do MFCC.

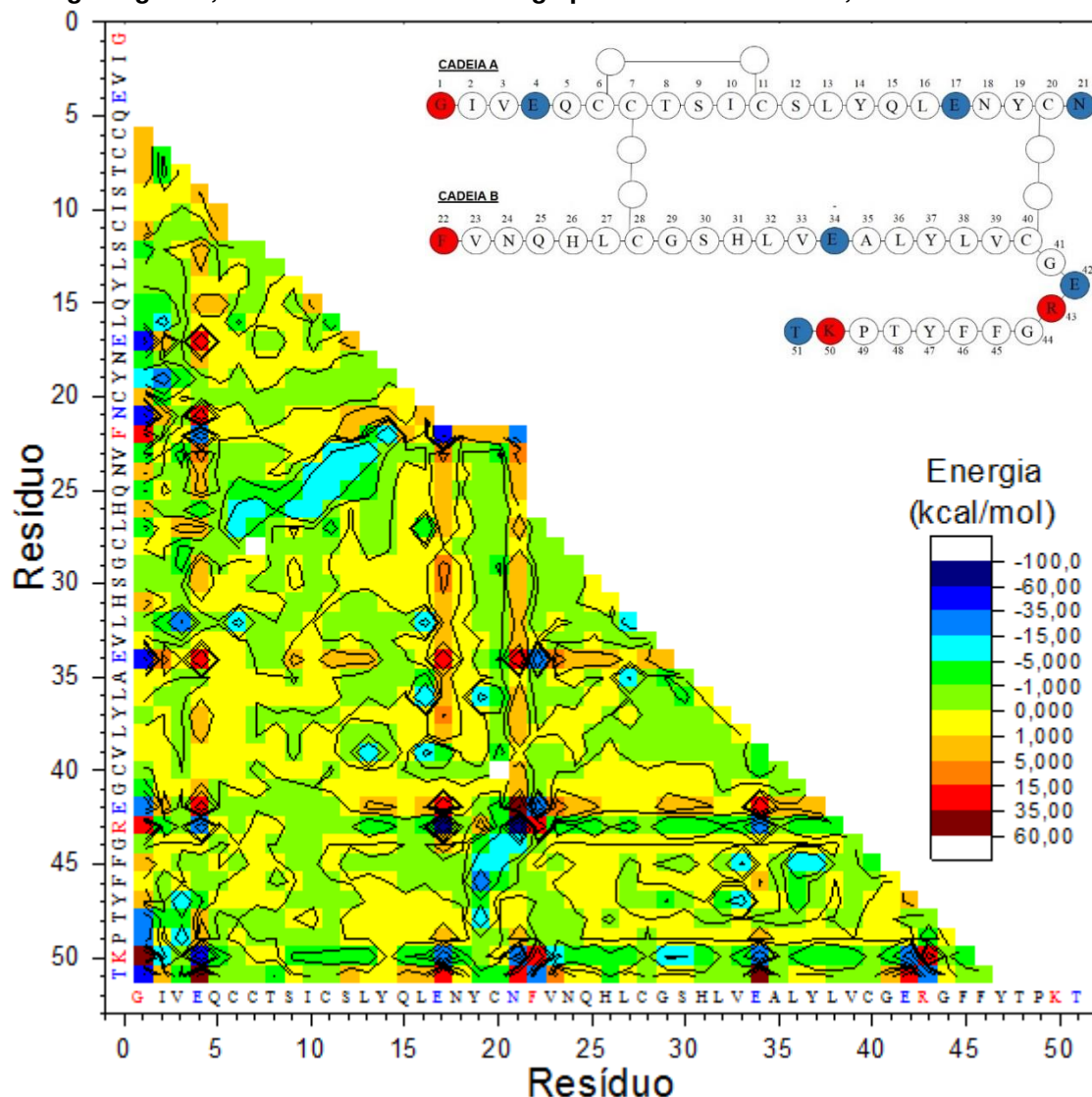
Na execução dos cálculos de energia foi utilizado o método DFT, pois ele possui um bom grau de exatidão nos resultados. Sendo utilizados orbitais atômicos numéricos como conjunto de base. E tratando o potencial de troca e correlação por meio do funcional LDA- PWC.

Por último, foi construída uma matriz com todos os valores das energias de interação entre os pares de resíduos, o mapeamento quântico da insulina. Além disso, foram também elaborados outros gráficos complementares para complementar as análises. Por fim, os gráficos obtidos foram analisados a fim de comprovar se os questionamentos feitos no início do processo da pesquisa realmente poderiam ser solucionados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Depois de todo o processo dos cálculos de energia, foi elaborado o gráfico para as energias de interação entre todos os aminoácidos presentes na molécula da insulina (Gráfico 1). Nele, é possível identificar a quantidade de energia que a estrutura gasta em cada interação, possibilitando a identificação das interações com mais e menos energia.

Gráfico 1: Energia de interação entre cada um dos 51 aminoácidos presentes na estrutura molecular do hormônio insulina. Na estrutura acima do gráfico, em azul, estão os aminoácidos com carga negativa, em vermelho os com carga positiva e em brancos, os neutros¹⁰.



¹⁰ FONTE: O autor.

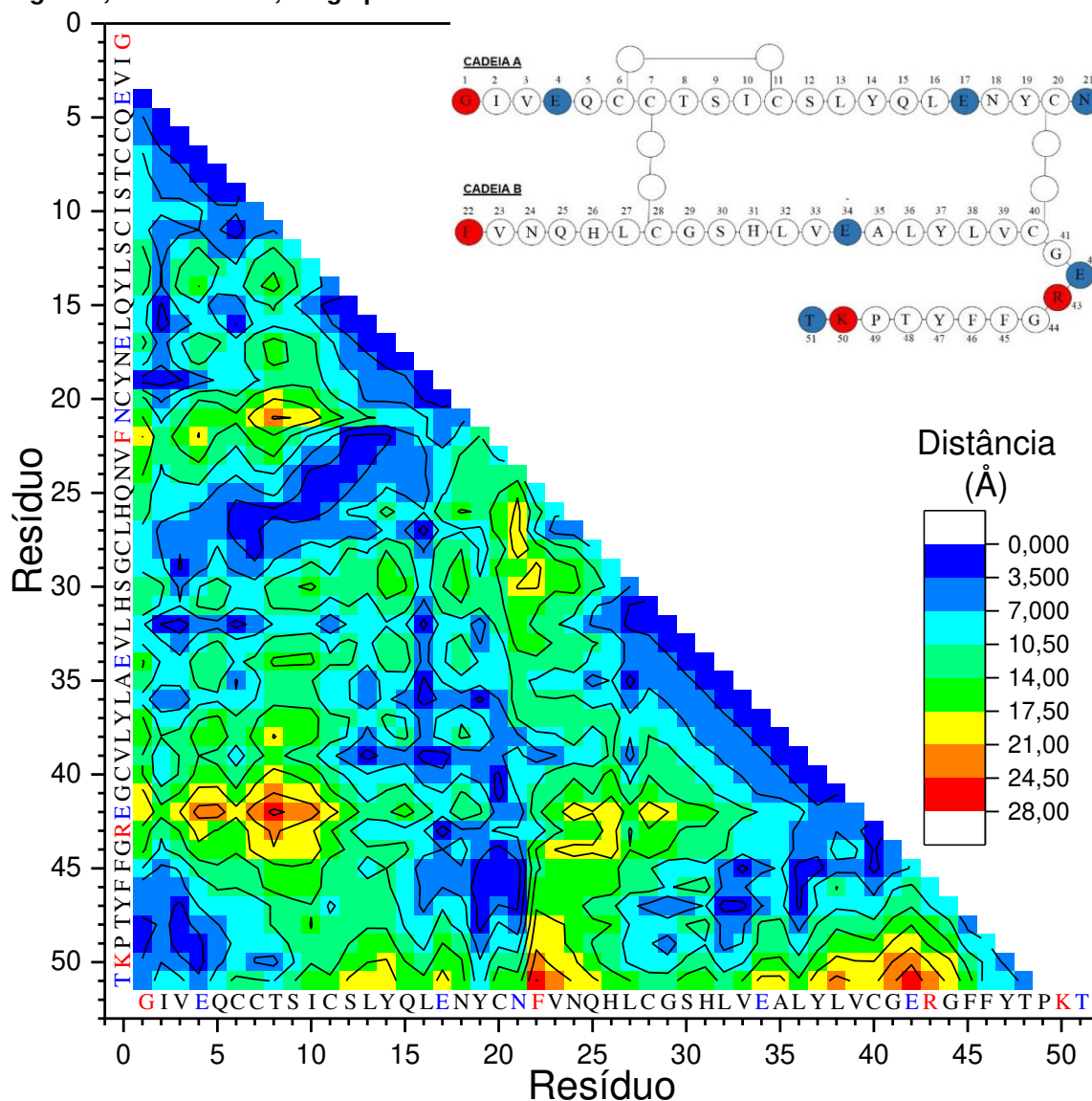
As primeiras observações feitas referentes ao gráfico acima, percebeu-se que os pontos brancos (interação 11 – 6, 7 – 28 e 40 – 20) representavam as interações que apresentam sulfetos, ligações que, devido à quebra da estrutura pelo MFCC, se tornaram impossíveis de serem incluídas nos cálculos das energias de interações. Outra informação inicial obtida foi com relação ao pico na interação 21 – 22 que se referia à mudança de cadeia molecular da estrutura.

Além do gráfico já citado, que era o objetivo do trabalho, também foi criado o gráfico das distâncias entre os aminoácidos para cada interação (Gráfico 2), considerando a menor distância entre os resíduos. Sua função é complementar as observações relacionadas ao gráfico das energias de interação, possibilitando analisar se há ligação entre as energias de interação e as distâncias entre os aminoácidos.

A fim de facilitar as análises, foi criado também o gráfico da energia de interação em 3D (Gráfico 3) que melhorou a percepção com relação a identificação das diferenças entre as amplitudes das energias para cada interação e perceber quais delas possuem os valores mais significantes, que são os pontos enfatizados no gráfico.

A figura 8 traz algumas informações sobre essas interações que possuem grande potencial para ser um dos fatores que influenciam na conformação da estrutura (identificados na imagem anterior). Essas informações estão relacionadas as interações com maior [(a) e (b)] e menor [(c) e (d)] energia de interação. Em (a), está representada a interação entre a Treonina na posição 51 (Thr51) e o Ácido Glutâmico na posição 04 (Glu04). Em (b), está representada a interação entre a Asparagina na posição 21 (Asn21) e o Ácido Glutâmico na posição 42 (Glu42). Em (c) está representada a interação entre o Ácido Glutâmico na posição 17 (Glu17) e a Arginina na posição 43 (Arg43). E, por último, em (d) está representada a interação entre a Asparagina na posição 21 (Asn21) e a Arginina na posição 43 (Arg43).

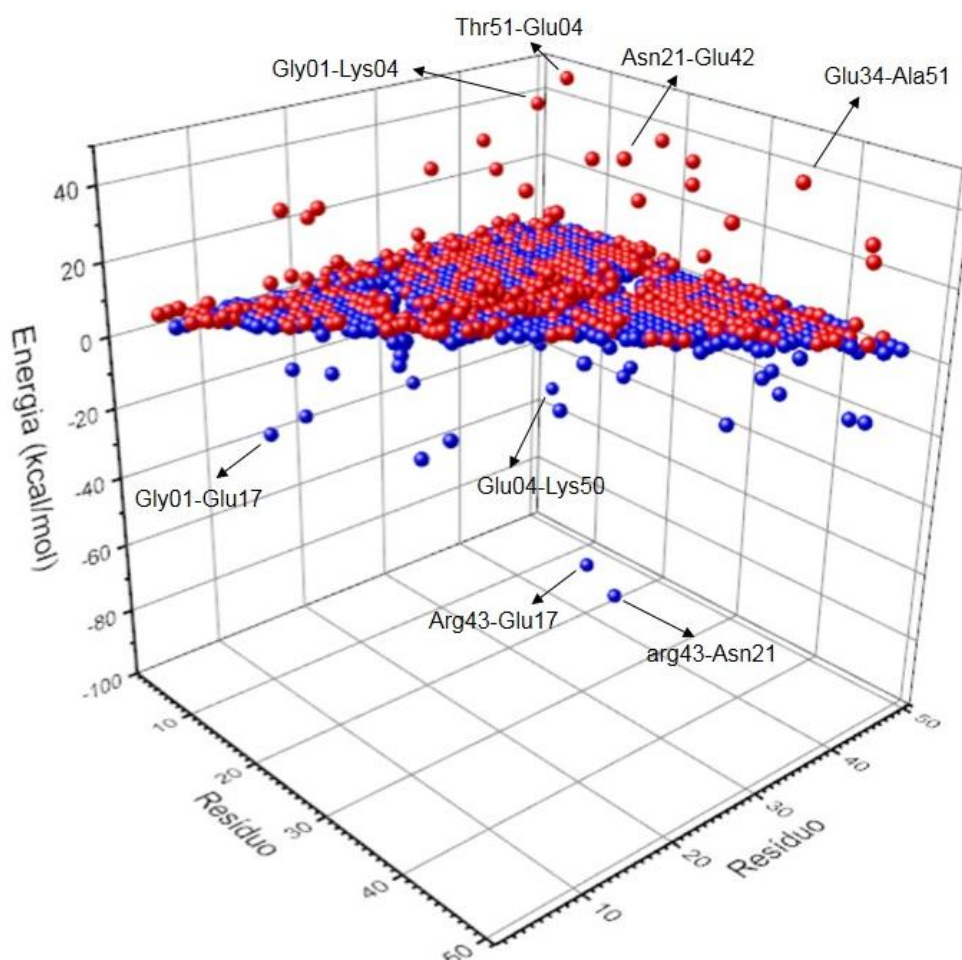
Gráfico 2: Distâncias entre os 51 aminoácidos para cada interação e considerando o menor valor entre os resíduos. Na estrutura acima do gráfico, os aminoácidos em azul possuem carga negativa, em vermelho, carga positiva e os brancos são neutro¹¹s.



Notou-se que, partindo das interações destacadas na figura 8, as interações com maior energia, ou seja, com energia positiva, ocorre entre aminoácidos que possuem cargas opostas. Do mesmo modo, percebeu-se que, para as interações com energia negativa, os aminoácidos envolvidos possuem cargas opostas (um com carga negativa e outro com carga positiva). Logo, comprovou-se o esperado, que as cargas têm grande influência no valor da energia de interação.

¹¹ FONTE: O autor.

Gráfico 3: Energia de interação entre cada um dos 51 aminoácidos presentes na estrutura molecular do hormônio insulina. Os pontos em vermelho representam as interações com energia positiva e os pontos azuis representam as interações com energia negativa¹².



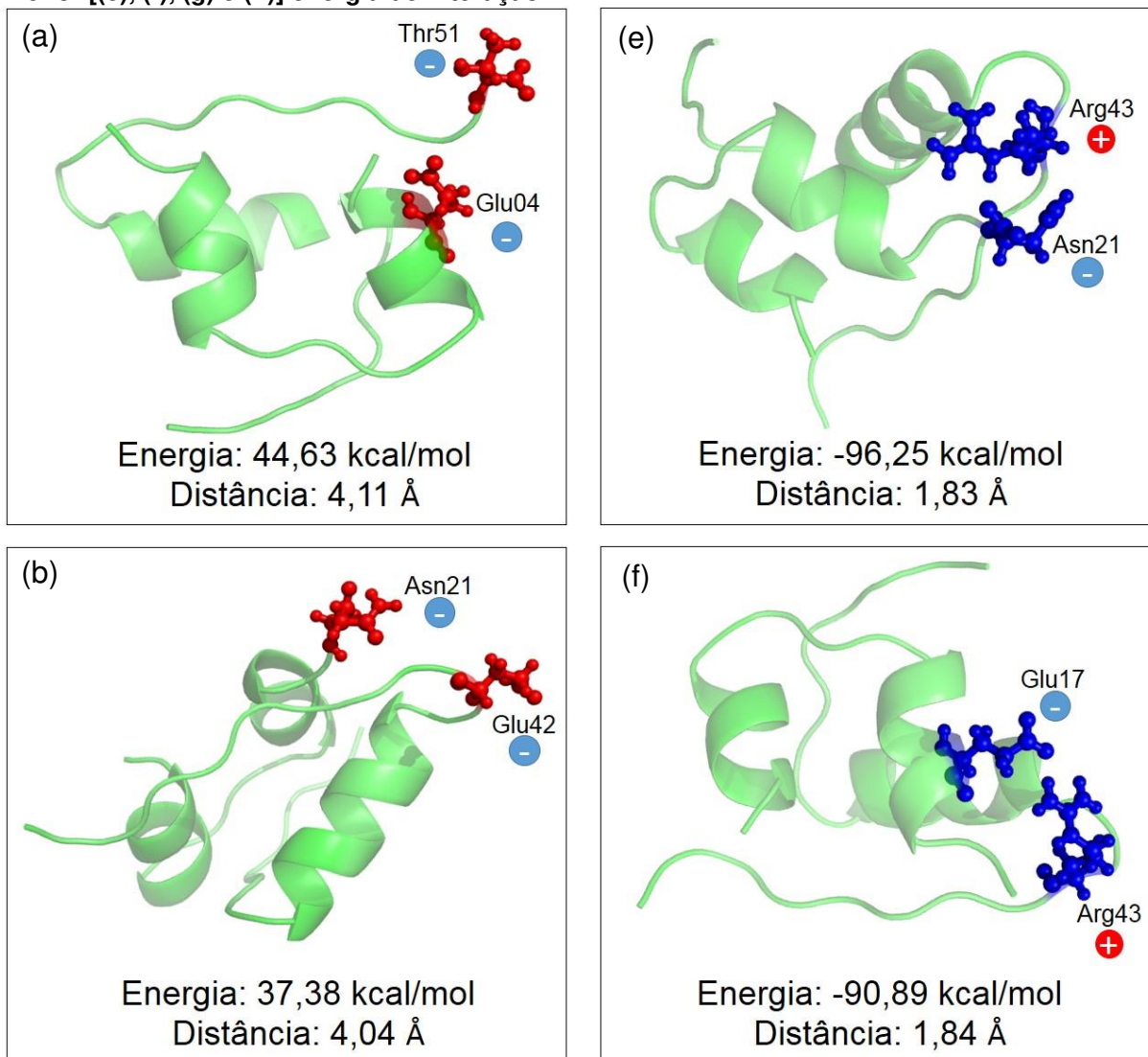
Por ele, notou-se que, ainda de acordo com as interações destacadas na figura 8, as interações com maior energia possuíam uma maior distância entre os aminoácidos envolvidos. Já para a interação com energia negativa, ocorria o contrário, eles possuíam uma distância menor, quando comparados às interações com energia positiva. Logo, percebeu-se que as cargas também influenciavam as distâncias entre os aminoácidos, interferindo também na manutenção e conformação da estrutura.

O gráfico 4 foi a outra forma encontrada para relacionar as propriedades da estrutura da insulina. Nele, uniu-se duas características que estavam sendo analisadas, a energia e a distância, tornando possível comprovar mais uma vez se há relação entre essas duas propriedades e se podem interferir na conformação e

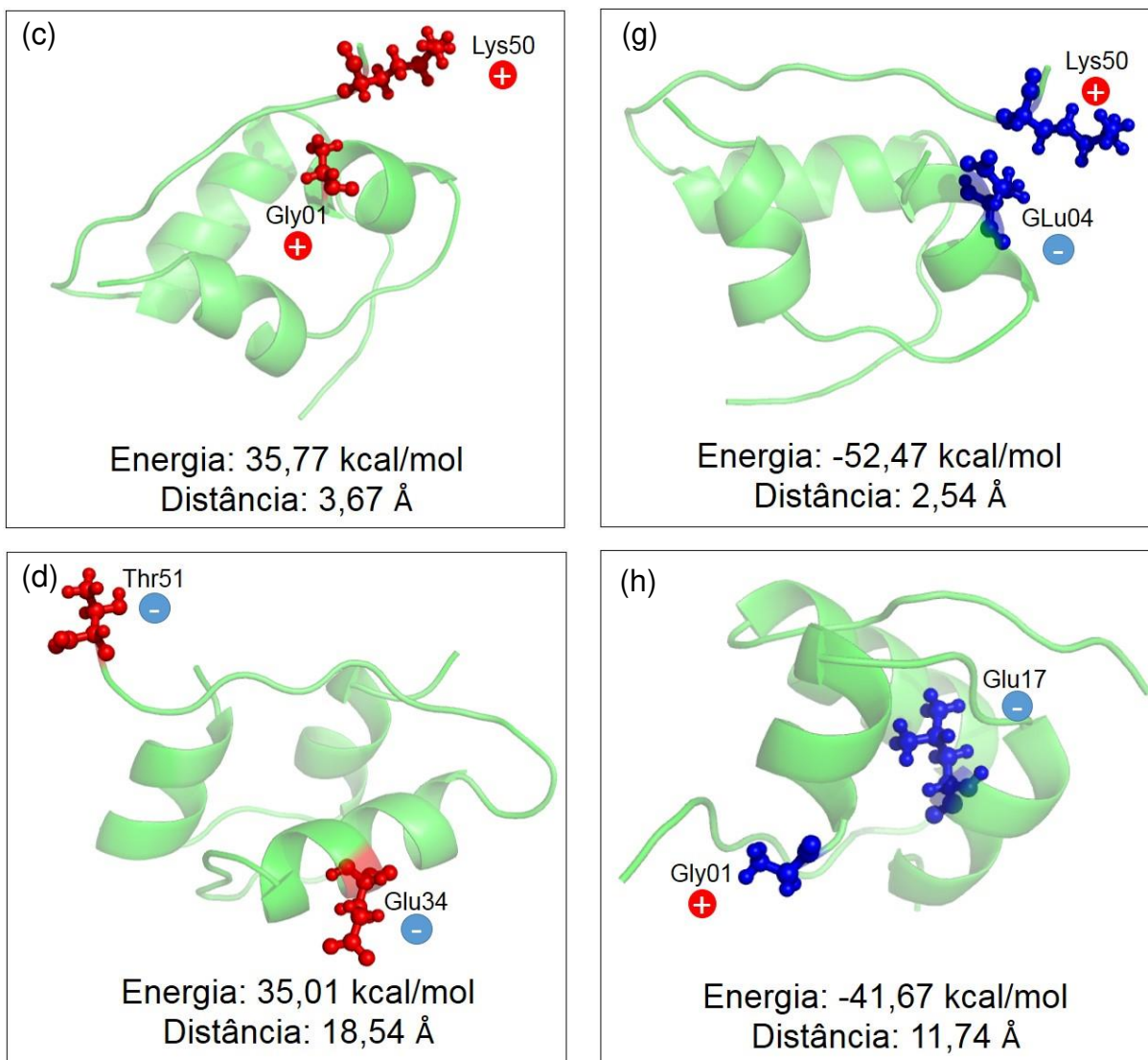
¹² FONTE: O autor.

manutenção da molécula, além de complementar a conclusão anterior e analisar as outras interações presentes na molécula. Utilizando esse gráfico, foi identificado as outras interações que poderiam ter influência na insulina, ou seja, os outros pontos com energia bem diferentes (energias fora da área de maior concentração de interações, que está zero do gráfico).

Figura 8: Algumas informações relacionadas as interações com maior [(a), (b), (c) e (d)] e menor [(e), (f), (g) e (h)] energia de interação¹³.



¹³ FONTE: O autor.



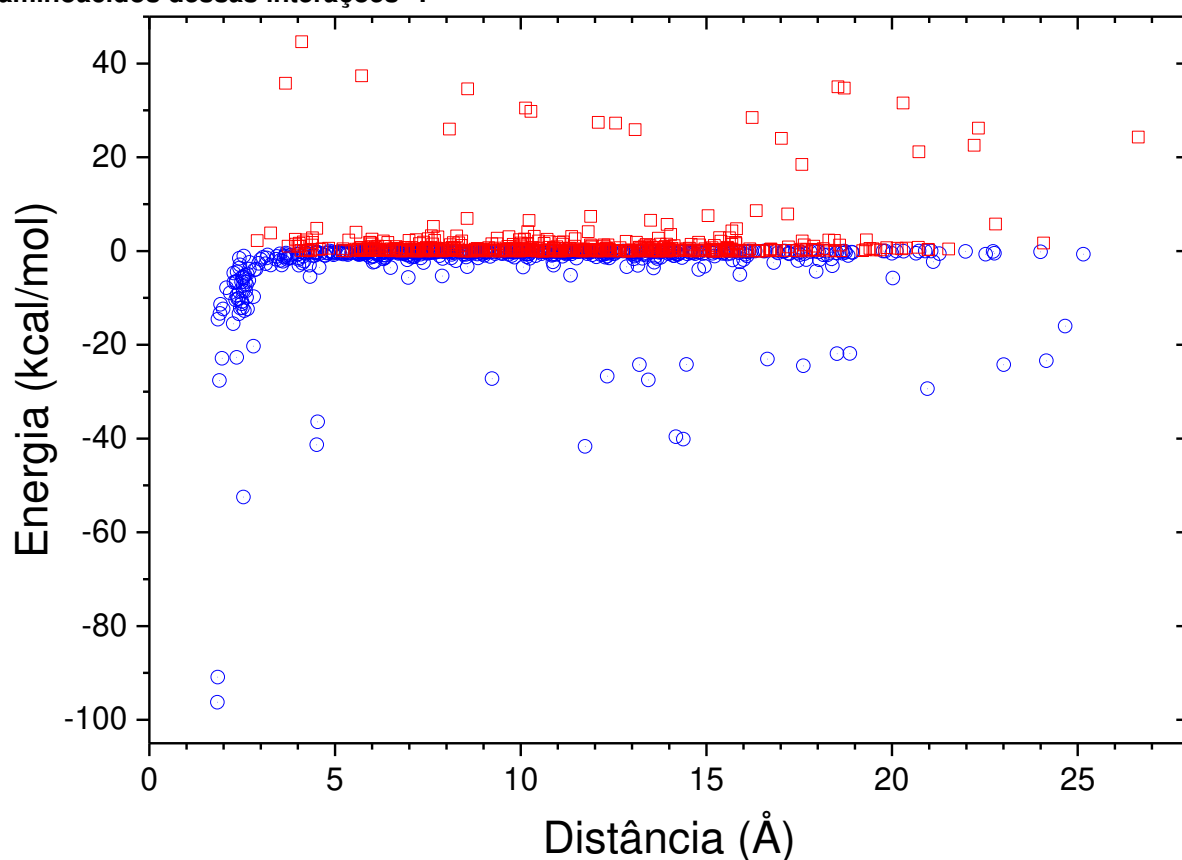
Por ele, notou-se que, ainda de acordo com as interações destacadas na figura 8, as interações com maior energia possuíam uma maior distância entre os aminoácidos envolvidos. Já para a interação com energia negativa, ocorria o contrário, eles possuíam uma distância menor, quando comparados às interações com energia positiva. Logo, percebeu-se que as cargas também influenciavam as distâncias entre os aminoácidos, interferindo também na manutenção e conformação da estrutura.

O gráfico 4 foi a outra forma encontrada para relacionar as propriedades da estrutura da insulina. Nele, uniu-se duas características que estavam sendo analisadas, a energia e a distância, tornando possível comprovar mais uma vez se há relação entre essas duas propriedades e se podem interferir na conformação e manutenção da molécula, além de complementar a conclusão anterior e analisar as

outras interações presentes na molécula. Utilizando esse gráfico, foi identificado as outras interações que poderiam ter influência na insulina, ou seja, os outros pontos com energia bem diferentes (energias fora da área de maior concentração de interações, que está zero do gráfico).

Ao analisar o gráfico 4, percebeu-se a formação de um padrão na organização das interações com maiores e menores valores de energia (mais ou menos na região acima de 15 e abaixo de -15 kcal/mol). Esse fenômeno possivelmente se deve a uma interação do tipo Ke^2/r , ou seja, um comportamento predominantemente advindo de interações coulombianas. Nessa expressão, K é a contante de Coulomb, e é a carga eletrônica e r a distancia entre as cargas (distância entre os resíduos). Na tabela 1 são mostrados os valores das energias, distâncias e os pares de resíduos envolvidos nas interações. Desse modo, podemos notar que todos os resíduos envolvidos possuem uma carga modular e , o que corrobora com a hipótese de predominancia de interações coulombianas.

Gráfico 4: Relação entre as energias para cada interação com as distâncias entre os aminoácidos dessas interações¹⁴.



¹⁴ FONTE: O autor.

Tabela 1: Informações das interações que possuem energias maiores que 15 kcal/mol e menores que -15 kcal/mol. Em azul, estão as interações negativas e em vermelho as interações positivas.

Distância (Å)	Energia (kcal/mol)	Resíduos	Distância (Å)	Energia (kcal/mol)	Resíduos
1,83366	-96,2531	Ans21-Arg43	3,66779	35,7731	Gly1-Lys50
1,84192	-90,8897	Glu17-Arg43	4,10481	44,6253	Glu4-Thr51
2,53695	-52,4736	Glu4-Lys50	5,71646	37,3751	Asn21-Glu42
4,50954	-41,3096	Gly1-Thr51	8,0808	25,989	Phe22-Arg43
4,53324	-36,4495	Glu17-Phe22	8,5722	34,5858	Glu17-Glu42
9,2278	-27,2182	Glu34-Arg43	10,1333	30,5126	Glu17-Glu34
11,73742	-41,6666	Gly1-Glu17	10,2755	29,7716	Glu34-Glu42
12,3293	-26,6961	Asn21-Phe22	12,0891	27,4535	Asn21-Glu34
13,1963	-24,2451	Phe22-Glu42	12,5584	27,2772	Glu4-Glu34
13,438	-27,5144	Phe22-Glu34	13,083	25,891	Glu4-Glu17
14,17883	-39,6097	Gly1-Asn21	16,2369	28,477	Gly1-Arg43
14,37875	-40,1462	Gly1-Glu34	17,0236	24,033	Glu4-Asn21
14,4657	-24,203	Glu34-Lys50	17,5735	18,4607	Gly1-Phe22
16,6451	-23,0585	Glu17-Lys50	18,54472	35,0144	Glu34-Thr51
17,6126	-24,466	Glu04-Phe22	18,71355	34,7414	Glu17-Thr51
18,5188	-21,9038	Glu04-Arg43	20,2978	31,5556	Asn21-Thr51
18,8649	-21,8725	Asn21- Lys50	20,7232	21,1577	Arg43-Lys50
20,95449	-29,3631	Gly1-Glu42	22,2141	22,5571	Glu4-Glu42
23,0109	-24,2332	Arg43-Thr51	22,3268	26,2217	Phe22-Lys50
24,1581	-23,4105	Glu42-Lys50	26,6307	24,2865	Glu42-Thr51
24,6621	-16,0329	Phe22-Thr51			

O gráfico a seguir (gráfico 5) representa as energias totais que cada aminoácido possui somando todas as interações em que ele está presente como resíduo. Nele, é possível perceber a influência dos mesmos em toda a estrutura e identificar a sua importância para toda a conformação da insulina. Logo, inferiu-se que a Cisteína (C) é um dos aminoácidos mais importantes, pois possuía uma grande quantidade de energia de interação com outros resíduos. Por ser uma energia positiva, ela gera um efeito de repulsão entre os aminoácidos. Do mesmo modo, constatou-se que o aminoácidos Glicina (G), Tirosina (Y), fenilalanina (F), Arginina (R) e Lisina (K) também possuíam um grande valor de energia de interação com os outros resíduos e, assim, poderiam também ser considerados como aminoácidos muito importantes na manutenção da molécula. De forma contrária ao

primeiro caso, a energia de tais aminoácidos são negativas, logo geram um efeito de atração entre os resíduos da estrutura. Na tabela 2 é possível ver os valores exatos das energias de totais sobre cada aminoácido.

Gráfico 5: Interação de cada resíduo como restante da estrutura da insulina.

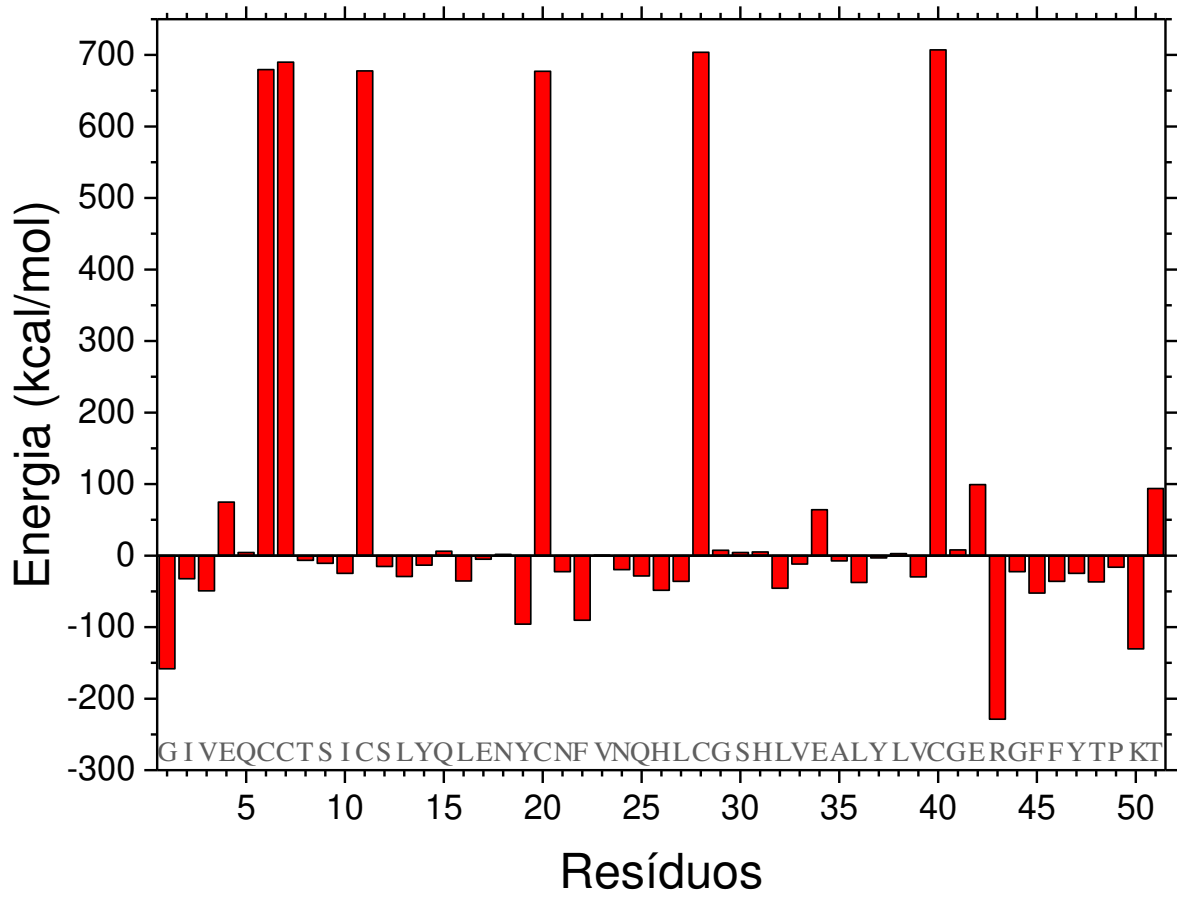


Tabela 2: Energia de interação de cada resíduo com o restante da estrutura.

Cadeia A		Cadeia B	
Aminoácido	Energia Total	Aminoácido	Energia Total
Gly01	-158,296	Phe22	-90,4568
Ile02	-32,3287	Val23	0,29805
Val03	-49,1861	Asn24	-19,6681
Glu04	74,66672	Gln25	-28,5417
Gln05	4,35745	His26	-48,617
Cys06	679,4535	Leu27	-35,886
Cys07	689,8657	Cys28	703,7199
Thr08	-6,64786	Gly29	7,345
Ser09	-10,6482	Ser30	4,38626
Ile10	-24,7867	His31	5,133668
Cys11	677,6293	Leu32	-45,5082
Ser12	-15,3012	Val33	-11,9032

Leu13	-29,2206
Tyr14	-13,2919
Gln15	6,1772
Leu16	-35,384
Glu17	-5,11293
Asn18	1,63343
Tyr19	-95,9355
Cys20	677,1913
Asn21	-22,3952

Glu34	64,2507
Ala35	-7,29983
Leu36	-37,5922
Tyr37	-3,33456
Leu38	2,776098
Val39	-29,855
Cys40	707,0369
Gly41	7,88587
Glu42	99,11826
Arg43	-228,851
Gly44	-22,4272
Phe45	-52,3017
Phe46	-35,935
Tyh47	-24,9309
Thr48	-36,7871
Pro49	-16,2123
Lys50	-130,296
Thr51	93,68151

5 CONCLUSÕES

Foi construído o primeiro mapeamento quântico do monômero da insulina.

Percebeu-se que as interações entre os aminoácidos possuíam valores diferentes, ou seja, existiam interações que possuíam mais energia envolvida do que outras.

Identificaram-se os valores das energias para todas as interações, além de perceber quais deles, possivelmente, geravam mais influência para a manutenção da estrutura. Nesse caso, as interações mais importantes foram a Thr51-Glu04, o Asn21-Glu42, o Lys50-Gly01, o Thr51-Glu34, o Arg43-Asn21, o Glu17-Arg43, o Ly50-Glu04 e o Glu-17-Gly01.

Observou-se também os possíveis aminoácidos mais importantes para estrutura como um todo. Tal análise percebeu que as Cisteínas presentes na molécula possuíam um alto valor de energia de interação positiva, o que a tornava o principal resíduo que pode causar influencia na estrutura de forma repulsiva. Do mesmo modo, para interações atrativas, concluiu-se que os resíduos Glicina1 (G), Tirosina19 (Y), Fenilalanina22 (F), Arginina43 (R) e Lisina50 (K) poderiam ser os principais responsáveis pela conformação da insulina, pois possuíam uma alto valor de energia de interação.

Percebeu-se também que as interações com os maiores valores de energia eram do tipo coulombiana, visto que, ao observar o gráfico 5 notou-se um comportamento nas energias que correspondiam a esse fenômeno.

6 REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, Carlos Alberto de, **Modelagem Molecular Aplicada ao Desenvolvimento de Sistemas Nanoscópicos Bioativos**, 2008, 133 f, Dissertação (Mestrado Ciências em Materiais para Engenharia) – Universidade Federal de Itajubá, Itajubá,

ARRUDA, Priscilla Mendes, **Algumas Considerações sobre Conjuntos de Bases para Cálculos de Propriedades Elétricas**, 2009, 133 f, Dissertação (Mestrado em Física) – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória,

ATKINS, Peter; de PAULA, Júlio, **PHYSICAL CHEMISTRY**: Eighth Edition, Oxford University Press: Great Britain, 2006,

BARRETO, Rafael Carvalho, **Simulação de Propriedades Estruturais e Eletrônicas de Agregados, Líquidos Regulares e Supercríticos**, 2010, 110 f, Tese (Doutorado em Ciência) – Universidade de São Paulo, São Paulo,

BOCIAN, Wojciech et al, Structure of human insulin monomer in water/acetonitrile solution, 01 ed, **Journal of Biomolecular NMR**, Netherlands, v, 40, p, 55–64, jan, 2008,

BRITO, Walber Hugo de, **Estudo Teórico da Adsorção de Ouro Sobre Nanofitas de Grafeno**, 2010, 113 f, Monografia (Bacharel em Física de Materiais) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia,

CAMARGO, Ademir João, **Estudo Químico-Quântico Ab Initio e Semi-Empírico de Compostos Inorgânicos e Orgânicos com Possíveis Aplicações Tecnológicas**, 2001, 221 f, Tese (Doutorado em Ciências (Físico-Química)) – Universidade de São Paulo, São Carlos,

CAMARGO, Lilian Tatiane Ferreira de Melo, **Estudo Químico-Quântico da Relação Estrutura Atividade da Indolo [2,1b] Quinazolina e seus derivados análogos contra o câncer de mama**, 2008, 82 f, Dissertação (Mestrado em Ciências Moleculares) – Universidade Estadual de Goiás, Anápolis,

COSTA, Sheila Cristina dos Santos, **Métodos Teóricos na Investigação da Estrutura Eletrônica do Resveratrol e Derivados**, 2004, 98 f, Dissertação (Mestrado em Física) – Universidade Federal do Pará, Belém,

DANTAS, Diego de Sousa, **Estudo in silico da Interação da Albumina de Soro Humano com o Ibuprofeno**, 2013, 80 f, Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal,

DANTAS, Nilton Souza, **Simulação Computacional de Novos Materiais Através da Teoria do Funcional da Densidade**, 2009, 144 f, Tese (Doutorado em Engenharia e Tecnologia Espaciais/Ciência e Tecnologia de Materiais e Sensores) – Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, São José dos Campos,

GUEST, Martyn F, et al, The GAMESS-UK electronic structure package: algorithms, developments and applications, **Molecular Physics**, EUA, v, 103, n, 06-08, p, 719-747, maio-abr, 2005,

GUIMARAES, Amanda Ribeiro, **Geração, Contração e Polarização de Bases Gaussianas para Cálculos Quânticos de Átomos e Moléculas**, 2013, 58 f, Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Carlos,

GUND, P, et al, Three-dimensional molecular modeling and drug design, **Science**, EUA, v, 208, p, 1425, jun, 1980,

HE, Xiao et al, Fragment Quantum Mechanical Calculation of Proteins and Its Applications, **Accounts of Chemical research**, Los Angeles, v, 47, n, 09, p, 2748–2757, 2014,

International Diabetes Federation, **Diabetes Atlas**, 07 ed., 2015,

KOHN, W,; SHAM, L, J, **Self-consistent equations including exchange and correlation effects**, *Physical Review*, 1965,

LEAL, Régis C, et al, A química quântica na compreensão de teorias de química orgânica, **Química Nova**, São Paulo, v, 33, n, 05, p, 1211-1215, 2010,

LOPES, Drielle Silva Andrade et al, A produção de insulina artificial através da tecnologia do DNA recombinante para o tratamento de *diabetes mellitus*, **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v, 10, n, 01, p, 234–245, 2012,

LOPES, Juliana Fedoce, **Estudo Teórico das Interações da Cisplatina e Análogos em Solução**, 2009, 184 f, Tese (Doutorado em Ciências - Química) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte,

MARQUES, Miguel A, L.; BOTTI, Silvana, O que é e para que serve a teoria dos funcionais da densidade? **A Gazeta de Física**, Lisboa, v, 29, n, 04, p, 10-15, jul, 2006,

MARTINS, Ana Caroline Vasconcelos, **Explicando Ab Initio a Intensidade de Ativação e Antagonismo do Receptor Glutamatérgico GluR2**, 2012, 187 f, Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza,

MEDEIROS JUNIOR, Flávio Soares, **Assinatura Molecular do Aquecimento Global: um estudo teórico de aglomerados de moléculas de gás de efeito estufa**, 2011, 126 f, Dissertação (Mestrado em Física) – Universidade Federal do Amazonas, Manaus,

MEDEIROS, Carla Muniz et al, Prevalência dos Fatores de Risco para Diabetes Mellitus de Servidores Públicos, **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Goiânia, v, 14, n, 03, p, 559-569, jul./set 2012,

Minha Vida, s,d, **Diabetes**, Disponível em:
<<http://www.minhavida.com.br/saude/temas/diabetes>> Acesso em: 10 jun, 2015,

MORGON, Nelson H.; CUSTODIO, Rogério, Teoria do Funcional de Densidade, **Química Nova**, São Paulo, v, 18, n, 01, p, 44-55, jan./ fev, 1996,

MUNHOZ, Mariane Pravato et al, Nutrição e Diabetes, **Revista Odontológica de Araçatuba**, Araçatuba, v, 35, n, 02, p, 67-70, jul./dez, 2014,

NETO, Abel Ferreira Gomes, **Teoria do Funcional de Densidade Aplicada a Reatividade Química de Combustíveis e Biocombustíveis na Fase Gasosa:**

Gasolina, Etanol e Gasolina-Etanol, 2015, 99 f, Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Universidade Federal do Pará, Belém,

OKOSHI, Katashi et al, Miocardiopatia Diabética, **Arq, Bras, Endocrinol, Metab**, Botucatu, v, 51, n, 02, p, 160-167, mar, 2007,

OLIVEIRA, Paulo José Pereira de, **Conjuntos de Bases Gaussianas para os Átomos de H até Ar: Aplicações em Cálculos Hf, Mp2 e Dft de Propriedades Elétricas e Magnéticas Moleculares**, 2010, 114 f, Tese (Doutorado em Física) – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória,

OLIVEIRA, Vytor Pinheiro, **Estudo teórico das contribuições energéticas envolvidas na formação dos complexos: $[Mg(H_2O)_n\text{-base nucleica}]^{2+}$** , 2013, 118 f, Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade de Brasília, Brasília,

OURIQUE, Gabriela Salvador, **Estudo in silico das interações da protease NS3-NS2B de DENV-2 com o inibidor peptídico Bz-nKRR-H com finalidades terapêuticas**, 2014, 106 f, Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal,

PEREIRA, Arquimedes Mariano, **Estudo Ab-Initio e Dft das Nitrosaminas**, 2008, 118 f, Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa,

ROSSETTI, Heitor Luiz, **Utilização de Métodos de Modelagem Molecular para Caracterização do Sistema $(nBuCp)_2Zr(CH_3)_2$ Imobilizado em Sílica e Ativado com MAO**, 2006, 106 f, Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre,

SANT'ANNA, Carlos Mauricio R, Glossário de Termos Usados no Planejamento de Fármacos (Recomendações da IUPAC para 1997), **Química Nova**, São Paulo, v, 25, n, 03, p, 505-512, maio 2002,

SANTOS, Diego de Sousa, **Estudo In Silico da Albumina de Soro Humano com o Ibuprofeno**, 2013, 80 f, Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal,

SANTOS, Geraldo Aurélio Alves, **Estudo Químico Quântico e Quimiométrico da 6,7-Difenil-2,3,8,8^a-Tetrahidro-1H-Indolizina-5-ona e seus Derivados Análogos contra o Câncer de Ovário**, 2011, 85 f, Monografia (Licenciatura em Química) – Universidade Estadual de Goiás, Anápolis,

SILVA, Alexandre Ramalho, **Teoria do Funcional da Densidade Exata para o Modelo de Hubbard de dois**, 2009, 110 f, Dissertação (Mestrado em Materiais) – Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Juazeiro, Bahia,

SILVA, Antenor Jorge Parnaíba da, **Transferência de Carga na Formação de Ligações de Hidrogênio**, 2001, 107 f, Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife,

SILVA, Jefferson José Soares da, **Estudo Teórico de Complexos de Hidrogênio Heterocíclicos com enfoque na Determinação dos Mecanismos de Reação**, 2006, 104 f, Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa,

Sociedade Brasileira de Diabetes, s,d, **O que é Diabetes**, Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/o-que-e-diabetes>> Acesso em: 10 jun, 2015,

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, s,d, **O que é diabetes**, Disponível em: <<http://www.endocrino.org.br/o-que-e-diabetes/>> Acesso em: 10 jun, 2015,

STEWART, James J, P, Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements, **Journal of Molecular Modeling**, EUA, v, 13, n, 12, p, 1173-121, dez, 2007,

The Oficial Gaussian Website, 2013, **Gaussian 09**, Disponível em: <<http://www.gaussian.com/gprod/g09.htm>> Acesso em: 16 jun, 2015,

The Oficial Gaussian Website, 2013, **GaussView 5 Features at a Glance**, Disponível em: <http://www.gaussian.com/g_prod/gv_glance.htm> Acesso em: 16 jun, 2015,

VARELLA, Dr, Dráuzio, 2011, **Doenças e sintomas:** Diabetes, Disponível em: <<http://drauziovarella.com.br/diabetes/diabetes/>> Acesso em: 10 jun, 2015,

VIANA, Máilla Rebouças et al, Complicações Cardiovasculares e Renais no Diabetes Mellitus, **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v, 10, n, 03, p, 290-296, set./dez, 2011,

SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS

Este trabalho possibilitou a criação do gráfico das energias de interação entre os 51 aminoácidos presentes na estrutura molecular da insulina, porém foram desconsiderados alguns fatores que podem interferir nos resultados obtido. A perspectiva é continuar esse estudo e criar novos gráficos para energia de interação considerando cada vez mais tais fatores. Pretende-se, no próximo gráfico, considerar o efeito do meio, já que, para os cálculos já realizados, considerou-se o vácuo pois se queria diminuir os custos computacionais, inicialmente,