

ESTUDO DAS ESTRUTURAS E TRANSIÇÕES ELETRÔNICAS $S_1 \leftarrow S_0$ EM ÁCIDO ASPÁRTICO (ASP), E EM COMPLEXOS ASP-H₂O LIGADOS POR PONTES DE HIDROGÊNIO USANDO CÁLCULOS *AB INITIO*.

Amanda Marques de Lima ¹
Gustavo Fabián Velardez ²

INTRODUÇÃO

As interações do tipo ponte hidrogênio (ponte-H) e de transferência intermolecular de prótons são de grande importância para entender os processos dinâmicos e estruturais na Química, de tal forma que na bibliografia têm recebido muita atenção tanto do ponto de vista teórico quanto do experimental (JEFFREY, 1991; MARÉCHAL, 2007; DRAČÍNSKÝ, 2017; NGUYEN, 2018). As estruturas de biomoléculas (como aminoácidos, proteínas e ácidos nucleicos) são influenciadas pela presença de moléculas de água que podem levar à mudanças nas suas propriedades biológicas (KOSTAL, 2016; DENG, 2015; MACLEOD, 2011).

Sabe-se que agregados moleculares podem formar uma rede de ligações do tipo ponte de hidrogênio, como cadeias ou camadas de solvatação ao redor de um íon central (PRIBBLE, 1994; MARÉCHAL, 2007). No passado, houveram muitos estudos sobre a formação de interações de ponte-H e H₂O em diversas moléculas, como formilida (FEDOROV, 2000), indol (CARNEY, 1998), hidroxiquinolina (BACH, 1999), benzeno (GRUENLOH, 1998), ácido fórmico (VELARDEZ, 2001), proteínas (NGUYEN, 2018) e flavonoides (ZHENG, 2019).

Os neurotransmissores (NT) são moléculas que estão envolvidas na transmissão de sinais químicos através da sinapse química em neurônios (LODISH, 2000). Essas moléculas podem ser de natureza variada como aminoácidos, monoaminas, peptídeos, purinas, entre outros (KENDRA, 2014; SAPOLSKY, 2005). Os NT que possuem grupos carboxílicos, carbonílicos, hidroxilos e aminas podem interagir com moléculas de H₂O por meio de interações do tipo de ponte-H.

Entre esses NT, podemos destacar o ácido aspártico, ASP (IUPAC-IUB, 1983), que é um α -aminoácido que participa na biossíntese de proteínas e é classificado como não essencial devido ser sintetizado no corpo humano (VOET, 2016). Os α -aminoácidos possuem um grupo amino (NH₂) e um grupo carboxílico (COOH) unidos a um átomo de carbono, chamado C- α . Em especial, o ASP possui um grupo funcional NH₂ e mais dois grupos COOH em sua composição. O COOH vizinho ao grupo NH₂ foi representado neste trabalho por carboxílico #1, enquanto que carboxílico unido ao C- α foi chamado de carboxílico #2.

Tal como outros aminoácidos, o ASP possui dois isômeros: D e L. O isômero ácido L-aspártico é obtido em animais através da alimentação e é um dos 22 aminoácidos que participam na síntese de proteínas (VOET, 2016). Já a forma D é produzida naturalmente no organismo e se sintetiza a partir do aminoácido procedente da dieta L-aspártico pela enzima D-aspartato racemase. O ácido D-aspártico tem papel importante na síntese de hormônios, sendo capaz de aumentar os níveis de testorena e de hormônio de crescimento, GH, e de conferir resistência a

¹ Graduanda do Curso de Licenciatura em Química do Centro de Educação e Saúde. Universidade Federal de Campina Grande. Campus de Cuité – PB. E-mail: amanda.aml002@gmail.com.

² Orientador: Professor da Unidade Acadêmica de Biologia e Química, do Centro de Educação e Saúde. Universidade Federal de Campina Grande. Campus de Cuité – PB. E-mail: gustavo.velardez@ufcg.edu.br.

fadiga e depressão (TOPO, 2009; KATANE, 2011).

Dada a importância de tal composto, o objetivo desta pesquisa é caracterizar os complexos formados por interações do tipo ponte-H entre o ASP e H₂O, tanto no estado fundamental, S₀, como no estado excitado, S₁, por meio de cálculos *ab initio* usando os métodos da Teoria do Funcional da Densidade (do inglês, o inglês *Density Functional Theory*, DFT). Este estudo pode ser considerado como um ponto de partida para trabalhar com moléculas mais complexas no futuro.

METODOLOGIA

A partir do uso de simulações computacionais com a Teoria do Funcional da Densidade, foram exploradas as diferentes estruturas dos complexos ASP-H₂O, numa primeira aproximação, por meio de cálculos do método de Hartree-Fock, HF/6-31G com o pacote de programas *Gaussian 09* (FRISCH, 2016). Todavia, em geral, uma descrição precisa das interações fracas entre as moléculas precisa de um tratamento aprimorado para os termos energéticos associados à correlação eletrônica (RABLEN, 1998; MARÉCHAL 2007, ZHENG, 2019) e, para tanto, utilizamos os métodos da Teoria do Funcional da Densidade. Nesse formalismo, como aproximação para o funcional de troca-correlação foi empregado o B3LYP, o qual é muito eficiente para trabalhar com complexos unidos por pontes de hidrogênio (AFONIN, 2010; LEE, 2001; GUPTA, 2016; BOESE, 2019, ZHENG, 2019).

Nesse sentido, foram feitas um total de quatro otimizações no estado fundamental S₀: uma apenas com o ASP e mais três para os complexos ASP-H₂O, onde a água interagiu com os dois grupos COOH e com o grupo NH₂, nesta ordem. As energias desses diferentes complexos foram otimizadas sem restrições de simetria, atingindo o mínimo de energia com simetria C₁, usando Orbitais Atômicos Naturais (*Atomic Natural Orbitals*, em inglês). Por conseguinte, as geometrias foram calculadas utilizando a Teoria do Funcional da Densidade com o funcional B3LYP (BECKE, 1993, 2014) para diferentes bases, desde a 6-31G até a cc-pVTZ (FRISCH, 2016). Consideramos, ainda, correções com a energia do ponto zero (E_{PZ}), a qual pode ser aproximada por

$$E_{PZ} = \frac{1}{2} \sum_i h \nu_i$$

onde ν_i é a frequência do modo vibracional i na geometria otimizada e se usa um fator de escala igual a 0,9 para as correções de energia (CURTISS, 1997), sendo h a constante de Planck. Em todos os casos, as energias estão expressadas em hartree (ou unidades atômicas): 1 hartree = 2625,50 kJ mol⁻¹.

As energias das transições eletrônicas verticais dos diferentes complexos de ASP-H₂O, desde o estado fundamental, S₀, até o estado excitado, S₁, foram calculadas utilizando as geometrias otimizadas no estado S₀, empregando o método da Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TDDFT em inglês). Por fim, utilizando a base cc-pVTZ, foi calculada a mesma transição para a molécula de ASP isolada, com o intuito de comparar os resultados com os dos complexos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Alguns complexos formados por ASP e uma molécula de água foram estudados teoricamente através dos métodos previamente descritos. Várias geometrias iniciais foram testadas para os cálculos de otimização de geometrias. As moléculas de H₂O foram colocadas na vizinhança dos grupos COOH e NH₂, mas não foram consideradas as estruturas que

envolvam interações de O com ligações C-H, visto que já foi observado em casos anteriores que essas interações não contribuem nas energias de ligação (VELARDEZ, 2001).

Neste trabalho foram obtidas três geometrias de complexos ASP-H₂O, sendo a geometria onde a molécula de H₂O forma pontes H com o grupo carboxílico C#1, a mais estável, a qual chamamos C#1. Neste caso, observou-se que a molécula de H₂O forma uma estrutura cíclica com o grupo carboxílico #1 com duas pontes H: O(H₂O)---H(ASP) = 1,76 Å, e H(H₂O)---O(ASP) = 2,00 Å. As estruturas obtidas com as bases menores (6-31, 6-311) não refletem a natureza da geometria tetraédrica dos orbitais sp³ do átomo de O em H₂O, colocando todos os átomos no mesmo plano que os grupos carboxílicos, mas as bases mais grandes (cc-pVDZ e cc-PVTZ) descrevem melhor a geometria da molécula H₂O, fazendo que o átomo de H que não participe das pontes-H fique fora do plano (com ângulo diedro de 120,93°).

A segunda estrutura do complexo ASP-H₂O, C#2, mas com a molécula de H₂O interagindo com o grupo carboxílico #2 corresponde a uma estrutura de pontes H similar a anterior: H: O(H₂O)---H(ASP) = 1,77 Å, e H(H₂O)---O(ASP) = 1,99 Å e um ângulo diedro de 109,76°, é energeticamente maior que C#1 em 1,416 kJ mol⁻¹. A terceira estrutura C#3 corresponde ao complexo ASP-H₂O, onde a molécula de H₂O interage com o grupo NH₂ com uma distância H(H₂O)---N(NH₂-ASP) de 1,97 Å, sendo essa estrutura (C#3) a de mais energética, se comparada com a primeira estrutura, com uma diferença de 11,918 kJ mol⁻¹. Neste caso, só há uma ponte-H formada entre o H da água e o N do grupo NH₂, de modo que há a possibilidade de ocorrer uma estrutura cíclica (como no caso das estruturas C#1 e C#2). Tal estrutura é notoriamente mais energética que as outras, de modo que nos cálculos realizados houve muita dificuldade computacionais para obter convergência, o que indica que estamos em presença de um mínimo de potencial bem pouco profundo.

Os cálculos das transições eletrônicas S₁←S₀ de ASP e dos complexos ASP e ASP-H₂O nas suas geometrias otimizadas com a base cc-PVTZ no estado S₀ foram feitas usando a TDDFT com a base cc-pVTZ. Disso, as transições eletrônicas só foram calculadas para os complexos C#1 e C#2, devido a não-convergência do C#3. Também foram calculadas as transições para ASP sem H₂O. Para ASP sem H₂O, a transição S₁←S₀ tem um ΔE = 5,4101 eV (521,9952 kJ mol⁻¹, λ = 229,17 nm), já o complexo C#1, ΔE = 5,3829 eV (519,3708 kJ mol⁻¹, λ = 230,33 nm) e para C#2, ΔE = 5,4129 eV (522,2653 kJ mol⁻¹, λ = 229,05 nm). A transição para o complexo C#1 é a menos energética (-2,6244 kJ mol⁻¹), que para a mesma transição em ASP sem H₂O. Já o complexo C#2 é a mais energética (+0,5701 kJ mol⁻¹).

Em seguida, analisamos as interações coulombianas entre H₂O e ASP usando a equação

$$\Delta E_{Coulomb} = \sum_i^{H_2O} \sum_j^{ASP} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

onde q_i e q_j são as cargas dos átomos de H₂O e ASP obtidos pela análise de cargas de Mulliken e r_{ij} é a distância entre o átomo i de H₂O e o átomo j de ASP. Para o complexo C#1, no estado S₀, ΔE_{Coulomb} = 15,2 kJ mol⁻¹, e no estado S₁, ΔE_{Coulomb} = 21,6 kJ mol⁻¹, o que leva a um aumento de 42% do ΔE_{Coulomb} entre os estados S₁ e S₀, ou seja, aumenta a interação coulombiana no estado S₁. Mas na configuração C#2, o estado S₀, ΔE_{Coulomb} = 15,5 kJ mol⁻¹, e no estado S₁, ΔE_{Coulomb} = 17,9 kJ mol⁻¹, o que leva a um aumento de só 15% do ΔE_{Coulomb} entre os estados S₁ e S₀. O estado excitado nos complexos está mais estabilizado eletrostaticamente, comparando com ASP isolado. Comparando com os complexos de HCOOH-H₂O (FRANK, 1995; VELARDEZ, 2001), não é observada a desestabilização do estado excitado, e portanto, o deslocamento a maiores energias da transição S₁←S₀, comparado com a mesma transição no ASP sem H₂O, não é observada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, estudamos estruturas dos complexos de ASP com uma molécula de H₂O através dos métodos de química quântica da Teoria do Funcional da Densidade. Em suma, nos complexos C#1 e C#2, as estruturas que se formaram por pontes-H, observamos que a molécula de H₂O formou uma estrutura cíclica com o grupo COOH do ASP, sendo estas duas estruturas as de menor energia. A estrutura C#2 tem uma variação energética de apenas 1,416 kJ mol⁻¹ comparada com C#1, mas a estrutura C#3 é bem mais energética, com um excesso de 11,918 kJ mol⁻¹. Esta última estrutura possui apenas uma ponte-H. Já as transições eletrônicas S₁←S₀ foram estudadas com as bases cc-PVTZ usando as geometrias otimizadas C#1 e C#2, de tal modo que o estado excitado nos complexos está mais estabilizado eletrostaticamente ao ser comparado com o mesmo estado excitado no ASP sem H₂O. Finalmente, não foi observado um deslocamento associados à maiores energias na transição S₁←S₀ nos complexos ASP-H₂O.

Palavras-chave: Neurotransmissores; Ácido Aspártico; Pontes H; Cálculos *Ab Initio*; DFT. Transições Eletrônicas.

REFERÊNCIAS

- AFONIN, A. V.; USHAKOV, I. A.; VASCHENKO, A. V.; KONDRASHOV, E. V.; RULEV, A. Y. *Magn. Res. Chem.* 48, 661 (2010). <https://doi.org/10.1002/mrc.2643>
- BACH, A.; LEUTWYLER, S. *Chem. Phys. Lett.* 299, 381. 1999. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(98\)01294-9](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(98)01294-9)
- BECKE, A. D. *J. Chem. Phys.* 98, 5648. 1993. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
- BECKE, A. D. *J. Chem. Phys.* 140, 18A301. 2014. <https://doi.org/10.1063/1.4869598>
- BOESE, A. D. *Chem. Phys. Chem.* 16, 978. 2015. <https://doi.org/10.1002/cphc.201402786>
- BOESE, A. D.; JANSEN, G. *J. Chem. Phys.* 150, 15(154101) 2019. <https://doi.org/10.1063/1.5087208>
- CARNEY, J. R.; HAGEMEISTER, F. C.; ZWIER, T. S. *J. Chem. Phys.* 108, 3379. 1998. <http://dx.doi.org/10.1063/1.475356>
- CURTISS, L. A.; RAGHAVACHARI, K.; REDFERN, P. C.; POPLE, J. A. *Chem. Phys. Lett.* 270, 419. 1997. [https://doi.org/10.1016/s0009-2614\(97\)00399-0](https://doi.org/10.1016/s0009-2614(97)00399-0)
- DENG, W.; YOU, Y.; ZHANG, A. *Recent Advances in Smart Self-healing Polymers and Composites*. Woodhead Publishing. 181, 2015. <https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-280-8.00007-8>
- DRAČÍNSKÝ, M. *Annual Reports on NMR Spectroscopy*. 90. 1, 2017. <https://doi.org/10.1016/bs.arnmr.2016.07.001>

- FEDOROV, A. V.; CABLE, J. R. *J. Phys. Chem. A*. 104, 4943. 2000.
<https://doi.org/10.1021/jp994449u>
- FRANK, I.; GRIMME, S.; VON ARNIM, M.; PEYERIMHOFF, S. D. *Chem. Phys.* 1995, 199, 145. [https://doi.org/10.1016/0301-0104\(95\)00223-b](https://doi.org/10.1016/0301-0104(95)00223-b)
- FRISCH, M. J. *et al. Gaussian 09*, Revision A.02, Gaussian Inc. CT. 2016.
- GRUENLOH, C. J.; CARNEY, J. R.; HAGEMMEISTER, F. C.; ZWIER, T. S. *J. Chem. Phys.* 109, 6601. 1998. <http://dx.doi.org/10.1063/1.477346>
- GUPTA, V. P. *Principles and Applications of Quantum Chemistry*. 359. 2016.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803478-1.00011-X>
- IUPAC-IUB, "*Nomenclature and Symbolism for Amino Acids and Peptides*". Joint Commission on Biochemical Nomenclature. 1983. Arquivada do original em 09/10/2008. Acesso em 05/03/2019.
- JEFFREY, G. A.; SAENGER, W. *Hydrogen Bonding in Biological Structures*. Springer-Verlag. New York. 1991.
- KATANE, M.; HOMMA, H. *J. Chromatography B*, 879, 3108, 2011.
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.03.062>
- KENDRA, C. *What is a Neurotransmitter?* <http://www.verywellmind.com/what-is-a-neurotransmitter-2795394>. 2014. Acesso em 12/11/2018.
- KORTH, H. G.; DE HEER, M. I.; MULDER, P. *J. Phys. Chem. A*. 106, 8779, 2002.
<https://doi.org/10.1021/jp025713d>
- KOSTAL, J. *Advances in Molecular Toxicology*. 10. 139, 2016.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804700-2.00004-0>
- LEE, H. M.; SUH, S. B.; KIM, K. S. *J. Chem. Phys.* 114, 10749. 2001.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.1374926>
- LODISH, H.; *et al. Biologia Celular e Molecular*, 7^a ed. Artmed. 2013.
- MACLEOD, J. M.; ROSEI, F. *Comprehensive Nanoscience and Technology*, 3, 13, 2011.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374396-1.00098-2>
- MARÉCHAL, Y. *The Physics and Chemistry of Water, Aqueous and Bio Media*, pag. 3-24, Elsevier. 2007. <https://doi.org/10.1016/B978-0-44451957-3.50002-0>
- NGUYEN, D.; CHEN, C.; PETTITT, M.; IWAHARA, J. *Methods in Enzimology*, 615, 285, 2019. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2018.08.017>
- PRIBBLE, R. N.; ZWIER, T. S. *Science*. 265, 75. 1994.
<https://doi.org/10.1126/science.265.5168.75>

RABLEN, P. R.; LOCKMAN, J. W.; JORGENSEN, W. L. *J. Phys. Chem. A.* 102, 3782. 1998.
<https://doi.org/10.1021/jp980708o>

SAPOLSKY, R. *Biology and Human Behavior: The Neurological Origins of Individuality*, 2nd edition. The Teaching Company. 2005

SCHAEFFER, L. *The Practice of Medicinal Chemistry*, 4th edition. 359. 2008.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417205-0.00014-6>

TOPO, E.; SORICELLI, A. D'ANIELLO, A.; RONSINI, S.; D'ANIELLO, G. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 7, 120, 2009. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-7-120>

VELARDEZ, G. F.; FERRERO, J. C.; BESWICK, J. A.; DAUDEY, J. P. *J. Phys. Chem. A,* 105, 8769, 2001. <https://doi.org/10.1021/jp0100295>

VOET, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. *Fundamentals of biochemistry : life at the molecular level.* John Wiley and Sons. 2016.

ZANDARASHVILI, L.; ESADZE, A.; IWAHARA, J. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology.* 93, 37. 2013. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416596-0.00002-6>

ZHENG, Y. Z.; DENG, G.; GUO, R.; CHEN, D. F.; WU, L. M. *J. Mol. Modeling.* 25 (3). 2019. <https://doi.org/10.1007/s00894-019-3940-8>