

ANDRE VIDAL DABELA LANOVA

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DA GLUTATIONA NA FORMA
REDUZIDA E OXIDADA CONTENDO CALCOGÊNIOS SELÊNIO E
TELÚRIO**

CAMPO GRANDE-MS
2015

ANDRE VIDAL DABELA LANOVA

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DA GLUTATIONA NA FORMA
REDUZIDA E OXIDADA CONTENDO CALCOGÊNIOS SELÊNIO E
TELÚRIO**

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

Orientador: Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento.

Co-orientador: Prof. Dr. Petr Melnikov

CAMPO GRANDE-MS
2015

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANDRE VIDAL DABELA LANOVA

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DA GLUTATIONA NA FORMA
REDUZIDA E OXIDADA CONTENDO CALCOGÊNIOS SELÊNIO E
TELÚRIO**

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

Resultado_____

Campo Grande (MS), ____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus irmãos Liza Carolina Dabela Lanoa, Arthur Dabela Lanoa e Amadeus Dabela Lanoa pelo tempo que estive ausente durante este período de estudo e pesquisa.

Dedico também as minhas irmãs Lizete Dabela Lanoa e Angela Dabela Lanoa, por todo apoio que sempre deram, principalmente para a concretização deste trabalho.

Aos meus pais Iraci Dabela Lanoa e Sebastião Coelho Lanoa por sempre terem como prioridade a educação e por serem pais exemplares sempre exaltando os princípios elevados que nos guiaram em tudo.

Aos meus amigos Jacqueline Costa, Larissa Martinelli, Thayná Moreira, Edvaldo Wassouf, Cleonice Freitas, Esthefany Tavares, Natalia Orlandi, Isa Mayane, Andressa Gonçalves, Ricardo Shodi, Lea Ferreira, Micaelle Dias e Thalissa Olga os quais foram muito importante em várias etapas de minha vida e principalmente por toda força, apoio e incentivo que deram para a concretização desta etapa, sempre serei gratos à todos vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento pela orientação, por ter creditado em mim um voto de confiança, por toda sua paciência, ensinamentos e acima de tudo a sua amizade e dedicação na orientação deste trabalho. Obrigado pela oportunidade em fazer parte deste grupo de pesquisa e principalmente por ensinar a pensar de forma crítica, contribuindo para meu entendimento da ciência, que apesar dos desafios e poucos recursos, tem o grande poder de mudar a sociedade e revolucionar as ideias para o bem da humanidade.

Agradeço à todos os professores que me acompanharam e orientaram, com suas disciplinas e dicas, durante a pós-graduação, responsáveis diretos ou indiretos pelo auxílio e realização desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Ricardo Dutra Aydos pelas orientações, incentivos e compreensão.

Ao Prof. Dr. Petr Melnikov pelas contribuições e sugestões auxiliando na orientação deste trabalho.

À Professora Dra. Iandara Schettert Silva, pelas motivações, compreensão e apoio para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Luciano Gonda, por toda compreensão e apoio para a realização desta pesquisa.

Ao Prof. Me Péricles Christian Moraes Lopes, pelo incentivo e todo apoio necessário.

Ao Prof. Me Brivaldo Alves da Silva Júnior, pelo apoio e incentivo.

Ao técnico do laboratório de metabolismo e nutrição da UFMS, Mestre Anderson Fernandes da Silva, pelos significativas e importantes contribuições durante a elaboração desta pesquisa.

À Vera do Nascimento, pela presteza e importante apoio na parte administrativa e sua amizade.

À Aurea, por sua amizade e sempre nos orientar nas questões acadêmicas, prestando apoio sempre que foi necessário.

Aos colegas de trabalho do NTI, pela constante motivação, apoio e amizade.

Ao Programa de Pós-graduação Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, agradeço à todos professores e funcionários, que possibilitaram a realização de um grande sonho, e a concretização de um grande projeto, sempre nos acolhendo em todos os momentos.

“Não tento dançar melhor do que ninguém.
Tento apenas dançar melhor do que eu
mesmo.”

(Mikhail Baryshnikov)

RESUMO

Lanoa AVD. Modelagem computacional da glutathione na forma reduzida e oxidada contendo calcogênios selênio e telúrio. Campo Grande; 2015. [Dissertação – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

O presente estudo tem como objetivo realizar a modelagem computacional da glutathione. A glutathione é um tripeptídeo constituído a partir dos aminoácidos L-cisteína, ácido L-glutâmico e glicina. Este é um importante antioxidante agindo como um captador de radicais livres, que protege a célula das espécies reativas de oxigênio (EROs). Além disso, a glutathione é envolvida no metabolismo e na regulação das funções metabólicas celulares de nutrientes, que vão desde a síntese de DNA e proteína de transdução de sinal, proliferação celular, e a apoptose. Esta complexa rede de papéis, funções e efeitos faz da glutathione e aminoácidos de enxofre um assunto fascinante para os químicos de proteína, bioquímicos, nutricionistas e patologistas. Sob condições normais, a glutathione é predominantemente presente na sua forma reduzida (GSH), com apenas uma pequena proporção presente no seu estado totalmente oxidada (GSSG). O interesse pelo potencial uso de selênio e telúrio contra um número de doenças e condições patológicas, foi o intuito desse estudo, a fim de preencher a lacuna nas características estruturais dos dois tripeptídeos substituídos. O objetivo do estudo foi realizar as suas simulações estruturais utilizando um software de modelagem molecular moderno para elucidar as semelhanças e as diferenças entre os derivados substituídos e a glutathione natural. A modelagem estrutural comparativa das glutathiones reduzidas e oxidadas, bem como seus derivados contendo selênio e telúrio em sítios de calcogênio (Ch = Se, Te) forneceu informações detalhadas sobre os comprimentos de ligação e ângulos de ligação, preenchendo a lacuna nas características estruturais destes tripeptídeos. A investigação utilizando a técnica de mecânica molecular com boa aproximação, confirmou a informação disponível sobre refinamentos de raios-X para os compostos relacionados. Mostrou-se que comprimentos de ligação em H-Ch e Ch-C crescem em paralelo com o aumento do raio iônico do calcogênio. Embora as distâncias C-C, C-O, e C-N sejam muito semelhantes, a geometria dos confôrmeros das glutathiones GChChG são mais ricos, devido à possibilidade de rotação em torno da ponte Ch-Ch. Confirma-se que as distâncias Ch-Ch são essencialmente independente dos substituintes na maior parte dos compostos de calcogênio elementares da glutathione oxidada. O programa padrão Hyperchem 7.5, com campo de força MM+, provou ser um instrumento adequado para a descrição estrutural das composições bioativas menos comuns quando os dados diretos de raios-X estão faltando.

Palavras-chave: modelos computacionais, biologia molecular, glutathione.

ABSTRACT

Lanao AVD. Computational modeling of glutathione in reduced and oxidized form containing chalcogenides selenium and tellurium. Campo Grande; 2015. [Dissertation – School of Medicine of the Federal University of Mato Grosso do Sul].

The present study is aimed to carry out computerized modeling of Glutathione. Glutathione is a tri-peptide composed from the amino acids L-cysteine, L-glutamic acid and glycine. This is a major antioxidant acting as a free radical scavenger that protects the cell from reactive oxygen species (ROS). In addition, GSH is involved in nutrient metabolism and regulation of cellular metabolic functions, ranging from DNA and protein synthesis to signal transduction, cell proliferation, and apoptosis. This complex network of roles, functions, and effects makes GSH and sulfur amino acids a fascinating subject for protein chemists, biochemists, nutritionists, and pathologists. Under normal conditions, glutathione is predominantly present in its reduced form (GSH), with only a small proportion present in its fully oxidised state (GSSG). Motivated by the potential utility of selenium and tellurium against a number of diseases and pathological conditions, we have undertaken this study in order to fill the gap in structural characteristics of the two substituted tri-peptides. The purpose of this dissertation is to perform their structural simulations using the modern molecular modeling software to elucidate the similarities and differences between the substituted derivatives and natural glutathione. The comparative structural modeling of reduced and oxidized glutathiones, as well as their derivatives containing selenium and tellurium in chalcogen sites (Ch = Se, Te) has provided detailed information about the bond lengths and bond angles, filling the gap in the structural characteristics of these tri-peptides. The investigation using the molecular mechanics technique with good approximation confirmed the available information on X-ray refinements for the related compounds. It was shown that Ch-H and Ch-C bond lengths grow in parallel with the increasing chalcogen ionic radii. Although the distances C-C, C-O, and C-N are very similar, the geometry of GChChG glutathiones is richer conformers owing to the possibility of rotation about the bridge Ch-Ch. It is confirmed that the distances Ch-Ch are essentially independent of substituents in most of chalcogen compounds from elemental chalcogens oxydized glutathions. The standard program Hyperchem, with MM+ force field, 7.5 has proved to be an appropriate tool for the structural description of less-common bioactive compositions when direct X-ray data are missing.

Key-words: computational models, molecular biology, glutathione.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energia mínima potencial (Kcal/mol) calculadas para GSH, GSeH e GTeH.	47
Tabela 2 – Principais dados disponíveis na literatura sobre as distâncias interatômicas (Å) e ângulos (°) da SeCys e GSH.	48
Tabela 3 – Distâncias obtidas da glutathione reduzida com enxofre calculada pelo método MM+. (As tabelas obtidas pelo método PM3 constam no Apêndice A).	51
Tabela 4 – Comparação dos ângulos das dez conformações da glutathione reduzida contendo enxofre com o campo de força MM+	52
Tabela 5 – Distâncias obtidas da glutathione reduzida com selênio calculada pelo método MM+. (As tabelas obtidas pelo método PM3 constam no Apêndice A). ..	55
Tabela 6 – Comparação dos ângulos das dez conformações da glutathione reduzida com selênio.	56
Tabela 7 – Distâncias obtidas da glutathione reduzida com telúrio calculada pelo método MM+. (As tabelas obtidas pelo método PM3 constam no Apêndice A).	59
Tabela 8 – Comparação dos ângulos das dez conformações da glutathione reduzida com telúrio.	60
Tabela 9 – Distâncias interatômicas selecionadas (Å) e energia potencial mínima (Kcal/mol) calculadas para a parte “superior” das GSSG, GSeSeG e GTeTeG. ..	63
Tabela 10 – Distâncias interatômicas selecionadas (Å) e energia potencial mínima (Kcal/mol) calculadas para a parte “inferior” da GSSG, GSeSeG e GTeTeG.	64
Tabela 11 – Distâncias obtidas da glutathione oxidada com enxofre calculada pelo método MM+ (Parte superior)	67
Tabela 12 – Distâncias obtidas da glutathione oxidada com enxofre calculada pelo método MM+ (Parte inferior) Tabela 12 - Distâncias obtidas da glutathione oxidada com enxofre calculada pelo método MM+ (Parte inferior)	68

Tabela 13 – Comparação dos ângulos das dez conformações da glutathione oxidada com enxofre (parte superior)	69
Tabela 14 – Comparação dos ângulos das dez conformações da glutathione oxidada com enxofre (parte superior)	70
Tabela 15 – Distâncias obtidas da glutathione oxidada com selênio calculada pelo método MM+ (parte superior)	73
Tabela 16 – Distâncias obtidas da glutathione oxidada com selênio calculada pelo método MM+ (parte inferior)	74
Tabela 17 – Comparação dos ângulos das dez conformações da glutathione oxidada com selênio (parte superior).	75
Tabela 18 – Comparação dos ângulos das dez conformações da glutathione oxidada com selênio (parte de baixo).	76
Tabela 19 – Distâncias obtidas da glutathione oxidada com telúrio calculada pelo método MM+ (parte superior)	79
Tabela 20 – Distâncias obtidas da glutathione oxidada com telúrio calculada pelo método MM+ (parte inferior)	80
Tabela 21 – Comparação dos ângulos das dez conformações da glutathione oxidada com telúrio (parte superior).	81
Tabela 22 – Comparação dos ângulos das dez conformações da glutathione oxidada com telúrio (parte inferior).	82

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação de uma molécula por Mecânica Molecular, sistema massa-mola. (Reproduzido de RODRIGUES, 2001).....	21
Figura 2 – Fórmula estrutural da glutathione reduzida.	24
Figura 3 – Diagrama ilustrando os passos que devem ser realizados para otimizar uma molécula.	33
Figura 4 – Modelos tridimensionais propostos para a glutathione na forma reduzida. (a) GSH; (b) GSeH; (c) GTeH.....	43
Figura 5 – Dependência das distâncias Ch-H na GChH (●) e ChH ₂ (▼) em função dos raios iônicos dos calcogênios.	44
Figura 6 – Dependência das distâncias Ch-C(5) na GChH (■) em função dos raios iônicos dos calcogênio. Gráfico obtido com MM+	45
Figura 7 – Dependência das distâncias Ch-C(5) na GChH (■) em função dos raios iônicos dos calcogênios S, Se, Te. Gráfico obtido com PM3.....	46
Figura 8 – Dez conformações de glutathione na forma reduzida com enxofre, obtidas usando o método MM+.....	49
Figura 9 – Dez conformações de glutathione na forma reduzida com selênio, obtidas usando o método MM+.....	53
Figura 10 – Dez conformações de glutathione na forma reduzida com telúrio, obtidas usando o método MM+.....	57
Figura 11 – Modelos estruturais propostos para a Glutathione oxidada. (a) GSSG; (b) GSeSeG; (c) GTeTeG.....	61
Figura 12 – Dez conformações de glutathione na forma oxidada com enxofre, obtidas usando o método MM+.....	65
Figura 13 – Dez conformações de glutathione na forma oxidada com selênio, obtidas usando o método MM+.....	71

Figura 14 – Dez conformações de glutathione na forma oxidada com telúrio, obtidas usando o método MM+.....	77
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Å	Ångström(s) (10^{-10} m)
Ψ	Função de onda
ATP	Adenosina trifosfato
C	Carbono
DFT	Teoria do Funcional de Densidade
EDX	Energia dispersiva de raio-x
FAD-dependente	Enzima dependente de flavina-adenina-dinucleotídeo
GO	Glutathione Oxidase
GR	Glutathione Redutase
GSH	Glutathione na forma reduzida
GSH-Px	Glutathione Peroxidase
GSSG	Glutathione na forma oxidada
GSTs	Glutathione Transferase
H	Hidrogênio
HDL	do inglês High Density Lipoproteins, Lipoproteínas de alta densidade
ICDD	International Center for Diffraction Data
LDL	do inglês Low Density Lipoproteins, Lipoproteínas de baixa densidade
mdyn Å	força constant de ligação
mM	Concentração milimolar
MM+	do inglês Molecular Mechanic Method, Método de Mecânica Molecular
MM2	do inglês Molecular Mechanics 2, Mecânica Molecular 2
MNDO	do inglês Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap, Negligência Intermediária Modificada do Recobrimento Diferencial
MOPAC 7	do inglês Molecular Orbital PACkage, Pacote orbital molecular
MPQC	do inglês The Massively Parallel Quantum Chemistry Program, O Programa de química quântica paralela massiva
N	Nitrogênio
NADP+	Forma oxidada da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
O	Oxigênio

PCILO	do inglês Perturbative Configuration Interaction using Localized Orbitals, Interação de Configuração Perturbativa usando Orbitais Localizados
pH	Potencial hidrogeniônico
PM3	do inglês ParametricMethod 3, Método Paramétrico 3
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RNA	Ácido ribonucleico
S	Enxofre
Se	Selênio
Te	Telúrio
u	Unidade de massa atômica
UGA	Uracilo Guanina Adenina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 Modelagem Molecular	20
2.1.1 Modelagem Molecular Clássica	20
2.1.2 Modelagem Molecular Quântica	21
2.2 Glutathione	22
2.2.1 Histórico da descoberta e caracterização da estrutura	22
2.2.2 Química e Metabolismo da Glutathione	23
2.2.3 Ciclo Catalítico da Glutathione	25
2.2.3.1 Glutathione Oxidase	25
2.2.3.2 Glutathione Peroxidase	25
2.2.3.3 Glutathione Redutase	25
2.3 Trabalhos Relacionados à Modelagem Computacional da Glutathione ..	26
2.4 Os elementos traços da Glutathione e suas possíveis substituições	27
2.4.1 Glutathione e Enxofre	27
2.4.2 Glutathione e Selênio	28
2.4.3 Glutathione e Telúrio	29
3. OBJETIVOS	30
4. MATERIAL E MÉTODO	31
4.1 Métodos de Modelagem Computacional: Primeira Fase	32
4.2 Comparação diferencial dos conjuntos de programas utilizados para modelagem computacional: Segunda fase	34

4.3 Comparações utilizando modelagem computacional e resultados experimentais: terceira fase.....	36
4.4 Metodologia Computacional.....	36
4.4.1 Modelagem Molecular Clássica: campos de forças clássicos	36
4.4.2 Modelagem Molecular com Métodos Semi-empíricos	39
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
5.1 Escolha do Software	42
5.2 Forma Reduzida	43
5.3 Forma Oxidada	61
6. CONCLUSÕES.....	83
REFERÊNCIAS	84
APÊNDICE A – Confôrmers obtidos da glutathione reduzida com o método PM3	90
APÊNDICE B – Confôrmers obtidos da glutathione oxidada com o método PM3	100
APÊNDICE C – Utilização do software HyperChem 7.5	121

1 INTRODUÇÃO

O emprego da modelagem molecular, sendo utilizada como uma ferramenta computacional, vem a propiciar um entendimento preliminar teórico de uma estrutura química sem a necessidade de realizarmos testes laboratoriais. Em alguns casos, é aplicada na interpretação de resultados experimentais, na construção de novos biomateriais ou moléculas com propriedades desejadas facilitando obtê-las em um curto prazo, e evitando gastos com equipamentos ou produtos químicos [1].

A base da modelagem molecular está em relacionar todas as características moleculares importantes, sendo elas, estabilidade, reatividade e propriedades eletrônicas com a estrutura molecular. Sua aplicação está voltada à campos da química, biologia, farmácia computacional, biomateriais, ciência dos materiais, e medicina, onde se estudam sistemas moleculares provenientes de sistemas químicos menores à grandes estruturas moleculares [2].

Depois de anos de investigações, foi possível estabelecer algumas generalizações sobre a influência de mudanças estruturais locais nos efeitos biológicos, incluindo o tamanho, forma das cadeias carbônicas, sua natureza e os graus de substituições, além da estereoquímica de um composto protótipo. As técnicas modernas de modelagem molecular e estrutura-atividade são importantes para a descoberta de vários novos compostos, contudo os mesmos requerem extenso período de investigação [3].

Em nenhuma área científica, o conhecimento completo das estruturas moleculares tem valiosa importância como na bioquímica e química medicinal que estuda as origens moleculares da atividade biológica dos fármacos, podendo determinar os fatores paramétricos nos quais podem ser relacionados a estrutura e atividade, e consequentemente aplicando estes fundamentos no planejamento racional de novos medicamentos [4]. A química medicinal é um assunto multidisciplinar, no qual envolve diversas áreas de conhecimento como a química, farmacologia, biofísica, biologia molecular, clínica médica, fisiologia, neurobiologia, patologia e até história. Contudo, as propriedades específicas de cada área podem ser estudadas através de modelos teóricos ou computacionais. Uma das vantagens em utilizarmos a modelagem molecular em estudos moleculares complexos, é que a mesma pode ser realizada através da Mecânica Molecular Clássica, que por sua vez, considera as interações com os núcleos das moléculas, análogo a um sistema massa-mola. Outra alternativa de modelagem pode ser feita através do uso da Mecânica Quântica, que utiliza métodos *ab initio* e/ou o método semi-empírico [5].

O grupo de metabolismo mineral e biomateriais lotado na FAMED/UFMS tem utilizado métodos computacionais clássicos para o estudo de aminoácidos especiais, como por exemplo, a cisteína, onde a mesma possui em sua estrutura um átomo de enxofre. Em seus estudos de modelagem molecular realizaram a substituição do S por Se, resultando na selenocisteína. Estes cálculos que foram obtidos forneceram novas informações sobre a estrutura da selenocisteína permitindo prever o seu comportamento bioquímico. Um trabalho análogo foi realizado para o composto metionina, no qual substituindo o S por Se foi obtida a seleniometionina, e novos resultados estruturais foram obtidos computacionalmente revelando a atividade biológica da selenometionina [6]. Outros estudos de modelagem computacional foram realizados para a adenosina trifosfato (ATP). Através dos parâmetros estruturais obtidos através de modelagem, mostrou que o fosfato pode ser substituído por vanádio ou arsênio. As análises dos parâmetros estruturais revelou que, considerando um aspecto teórico, triarsenato de adenosina é um candidato realístico para substituição da adenosina trifosfato em um meio bioquímico. Em contra partida, o acomodamento estrutural do segmento inorgânico da adenosina trivanadato não parece ser capaz de resistir a uma separação rápida do hidrolítico em meio aquoso. A interpretação dos resultados, considerando a energia armazenada nas ligações entre os fosfatos e seus substituintes, mostrando que o campo de força universal clássico (UFF) que é disponibilizado pelo software Gaussian 03 é apropriado para otimizar moléculas não comuns que possuem atividades bioativas [7].

Como vimos anteriormente, a troca de elementos em uma estrutura molecular já conhecida pode levar a formação de nova molécula ou alterar a estrutura de uma molécula já existente, levando em conta esse contexto, estudos onde considera-se esse ponto de vista não foram realizados para a glutathione reduzida e oxidada. Dessa forma, é justificável o nosso interesse nas estruturas das propriedades da glutathione utilizando a modelagem computacional, em decorrência que a inclusão de outros elementos em sua estrutura tais como o selênio e telúrio possam influenciar em sua atividade bioquímica, estabilidade térmica, cristalinidade, dimensões físicas, solubilidade, bem como a reatividade de superfície. O conhecimento dessas propriedades já citadas, acaba-se tornando de extrema importância para a compreensão do metabolismo humano. A partir do cálculo das propriedades moleculares geométricas e eletrônicas podemos encontrar afinidades tanto quantitativas como qualitativas, nas representações das moléculas analisadas e sua atividade biológica. Nestes cálculos encontram-se as geometrias mais estáveis e suas energias relativas, interações atômicas, cargas, orbitais, potenciais eletrostáticos, assim como os calores de formação, coeficientes de partição e momentos dipolo.

Diante desse contexto, neste trabalho faremos uso da modelagem molecular para estudarmos as propriedades estruturais da composição da glutathiona reduzida e também em sua oxidada, realizando substituições em sua estrutura. A glutathiona atua direta ou indiretamente em diversos processos biológicos de valiosa importância, podemos citar por exemplo, metabolismo e proteção celular, e a síntese de proteínas. Para que a atividade protetora da glutathiona expressa pela redução dos radicais livres e a consequente oxidação da glutathiona (GSH) para glutathiona oxidada (GSSG) consiga ser mantida, a glutathiona necessita ser regenerada através do ciclo catalítico. No mesmo podemos identificar a atividade dos três grupos enzimáticos: a glutathiona oxidase (GO), a glutathiona peroxidase (GSH-Px) e a glutathiona redutase (GR).

Vale ressaltar que o foco da nossa pesquisa, baseia-se na substituição de enxofre por selênio e telúrio na estrutura da glutathiona oxidada e reduzida, e não incluindo o seu ciclo catalítico, que neste caso, refere-se a glutathiona-peroxidase onde a mesma possui selênio em sua estrutura. A estrutura da glutathiona contém cisteína/metionina no qual o grupo tiol é o local ativo responsável pelas atividades bioquímicas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Modelagem Molecular

De acordo com a IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada), a Modelagem Molecular é a investigação das estruturas e das propriedades moleculares utilizando a química, bioquímica e física computacional aliada a técnicas de visualização gráfica e fornecendo uma visualização tridimensional, sob um dado conjunto de circunstâncias como temperatura, pressão, vácuo ou meio líquido [8]. Atualmente, é aplicada ao estudo de reações químicas e biologia geral [9-10].

A modelagem molecular pode ser dividida em clássica e quântica, a seguir abordaremos nas próximas subseções cada uma destas técnicas. As subseções, abordam de forma sucinta cada uma dessas técnicas.

2.1.1 Modelagem Molecular Clássica

A modelagem molecular clássica utiliza o método da mecânica molecular (MM), também conhecido como método de campo de força. Trata-se de um método empírico, nos quais os cálculos moleculares energéticos das estruturas, são baseados nas distâncias e ângulos padrão dos núcleos. Estes métodos empíricos fundamentam-se na mecânica clássica, cuja descrição energética do sistema é realizada pela somatória das energias de ligação, angular, torsional e por interações não ligadas. Os valores desses parâmetros, são providos a partir de dados experimentais ou através de cálculos[11].

A modelagem molecular clássica é baseada na aproximação de Born-Oppenheimer, na qual os elétrons e núcleos são tratados separadamente. Os elétrons não são levados em consideração, contrariamente, assume-se que eles se rearranjam devido ao movimento do núcleo. Desta forma, esta aproximação simplifica os cálculos de energia potencial, tornando-o mais rápidos. Esta aproximação aplicasse de pequenas moléculas a grandes estruturas, onde inclui-se também macromoléculas. [12-13].

A mecânica molecular clássica considera a estrutura molecular como um conjunto de esferas unidas por molas (Veja Figura 1), no qual essas esferas comportam-se como os núcleos, por outro lado as molas vem a representar as ligações. As contrações e expansões das

mol, relacionadas as equações matemáticas, são empregadas para representar os movimentos de estiramentos, deformações e torções, além de darem base para o cálculo da energia potencial associada, onde é previsto a possível energia de uma conformação molecular [11].

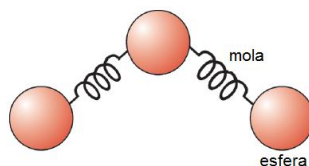


Figura 1. Representação de uma molécula por Mecânica Molecular, sistema massa-mola (Reproduzido de RODRIGUES, 2001).

2.1.2 Modelagem Molecular Quântica

Os métodos da mecânica quântica, diferentemente da mecânica molecular, consideram nos cálculos os núcleos e os elétrons que fazem parte do sistema molecular. Baseia-se na teoria de orbital molecular, a qual fornece uma definição matemática da estrutura molecular em relação aos núcleos atômicos e também da distribuição eletrônica ao redor deles. Em mecânica quântica, com a finalidade de descrever o estado de um dado sistema, fora postulado a existência de uma função de coordenadas, que é denominada função de onda molecular ou função de estado $H\Psi = E\Psi$, no qual esta é a solução para equação de Schrödinger, sendo o H um operador hamiltoniano, representando a energia molecular que incorpora a energia cinética dos elétrons, assim como também a energia potencial das interações elétron-elétron e elétron-núcleo, e Ψ é uma função de onda molecular sendo esta descrita nos termos das coordenadas espaciais das partículas constituintes do sistema em um determinado estado[11].

Nos cálculos da mecânica quântica, a equação de Schrödinger é solucionada e a função de onda é associada para os elétrons e núcleos, todas as informações sobre o sistema estão contidas na função de onda, e a partir da mesma todas as propriedades eletrônicas podem ser calculadas. A estrutura resultante calculada pelo método quântico pode ser utilizada para análise conformacional de moléculas[14].

Segundo Coutinho e Morgon (2007) os métodos quânticos estão divididos em: *ab initio*, DFT e semi-empíricos. O método *ab initio* é utilizado para determinar estruturas complexas em termos das interações entre os núcleos e os elétrons e a geometria molecular relacionada a energia mínima do arranjo dos núcleos. No entanto, embora seja amplamente

utilizado, torna-se inviável para realizar cálculos precisos em moléculas com mais de 100 átomos [15].

A teoria do funcional de densidade (DFT) é um método quântico onde as propriedades de um dado sistema podem ser determinadas utilizando-se funcionais, que são funções de outra função, onde neste caso são dependentes de densidade eletrônica. A vantagem do método DFT, está em seu relativo baixo custo computacional se comparado a outros métodos quânticos tradicionais. No entanto, há dificuldades para utilização da teoria do funcional de densidade quando usado para descrever interações intermoleculares de forma adequada, particularmente nas forças de dispersão de Van der Waals, excitações de transferência de cargas, estados de transição e energia potencial global de superfícies [16].

Em razão das dificuldades encontradas no emprego de métodos *ab initio*, outros métodos semi-empíricos foram desenvolvidos, estes por sua vez obtendo maior rapidez na resolução dos cálculos. Em comparação aos métodos *ab initio*, os cálculos semi-empíricos possuem vantagens como a agilidade de processamento, fornecem resultados geométricos, módulos vibracionais, energias e estruturas de transição com maior rapidez. Contudo, existe uma ressalva, os resultados obtidos podem distanciar-se dos valores experimentais quando o sistema molecular estudado possua átomos que não estejam incluídos na parametrização do método semi-empírico utilizado [17].

No presente caso em estudo, o software escolhido possui o método semi-empírico parametrizados para os compostos S, Se e Te, essenciais para o estudo da glutathiona.

2.2 Glutathiona

2.2.1 Histórico da descoberta e caracterização da estrutura

Os primeiros relatos da descoberta da glutathiona são creditadas a Frederick Gowland Hopkins, o primeiro professor de bioquímica da Universidade de Cambridge e ganhador do Prêmio Nobel em 1929 pela descoberta de vitaminas [18]. Em um artigo de 1921, foi relatado um dipeptídeo contendo enxofre em tecidos animais. Neste trabalho dava-se alusão que este composto era o ácido glutâmico e também cisteína. Glutathiona foi sugerido como um nome conveniente para esta substância [19].

Entretanto, esta caracterização da sua composição foi controversa por muitos anos, porém em 1929 Hopkins e Harris concluíram que era um tripeptídeo de *ácido glutâmico*, *cisteína* e *glicina* [20]. Esta estrutura da glutathione como um tripeptídeo estava em consonância com o trabalho independente de Edward Calvin Kendall, que se baseou nos estudos de Hopkins, porém alterou o método para conseguir isolar a glutathione, chegando à conclusão que a *glicina* está ligada ao grupo carboxílico do ácido glutâmico, que é mais próxima do grupo amina, onde a cisteína é ligada ao outro grupo carboxílico do ácido glutâmico [21].

No entanto, os estudos anteriores ainda não apresentavam como a estrutura do cristal de glutathione era em sua composição em relação às distâncias e ângulos de ligação. Investigações experimentais sobre a estrutura da glutathione em solução foram realizadas em 1954 envolvendo a formação da ligação interna do hidrogênio com o átomo de enxofre, sendo detectado um aumento da reação do grupo tiol na presença da ureia e guanidina, um fenômeno que pode ser observado com as proteínas [22]. Após quatro anos surge um estudo, no qual utilizou-se raios-x, por meio do qual, verificou-se que a estrutura cristalina do tripeptídeo glutathione cristaliza-se na forma ortorrômbica e não havia ligações internas de hidrogênio como se especulava [23].

2.2.2 Química e Metabolismo da Glutathione

A glutathione existe no organismo em suas formas, sendo a forma *reduzida* (*GSH*) e a forma *oxidada* (*GSSG*). Atuando direta ou indiretamente em vários processos biológicos como, por exemplo, a síntese de proteínas. Também participam no metabolismo e proteção celular, onde problemas pertencentes à síntese e metabolismo do tripeptídeo glutathione, estão relacionados às patologias das doenças ligadas ao estresse oxidativo [24]. Vale ressaltar que o enxofre contido na sua composição é um dos elementos essenciais para a vida. Contudo, não se exclui a possibilidade da substituição deste calcogênio por seus análogos pertencentes ao mesmo grupo da Tabela Periódica.

Do ponto de vista químico, a glutathione reduzida é representada pela fórmula molecular $C_{10}H_{17}N_3O_6S$. Estruturalmente, conforme disposto na Figura 2. A mesma está presente em plantas, animais e em algumas bactérias, frequentemente em níveis altos, pode ser interpretada como um tampão redox. O grupo γ -carboxílico do glutamato ativa-se pelo

ATP, onde forma um intermediário acil-fostato, sendo então atacado pelo grupo α -amino da cisteína [25].

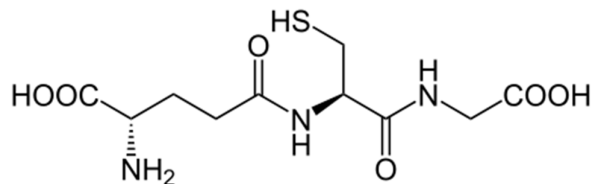
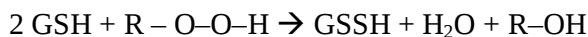


Figura 2. Fórmula estrutural da glutatona reduzida.

A glutatona ajuda a manter os grupos sulfidril das proteínas no estado reduzido, auxiliando também o ferro do heme em estado ferroso (Fe^{2+}), ajudando como um agente redutor para a glutarredoxina de desoxirribonucleotídeos. Sua função redox também é utilizada para remover peróxidos tóxicos formados durante o curso normal do crescimento e do metabolismo em condições aeróbicas:



Essa reação é catalizada pela glutatona-peroxidase, uma enzima notável pelo fato de conter um átomo de selênio ligado, em sua forma como selênio-cisteína, essencial para sua atividade. De fato, é de salientar que problemas na síntese e metabolismo da glutatona estão associados a algumas doenças, nas quais os níveis de glutatona, assim como também as enzimas atuantes em seu metabolismo podem ser bastante significativos no diagnóstico de alguns tipos de câncer, bem como em outras doenças relacionadas ao estresse oxidativo [26].

Existente em várias formas de células, a concentração da glutatona está na média entre 1 e 8 mM, no fígado há uma maior quantidade da mesma. Combate o envelhecimento, rejuvenesce as células, tem ação imunomoduladora (fortalece o funcionamento do sistema Imune), antioxidante e detoxificante, ou seja, decompõe e neutraliza a ação dos radicais livres, protege as células de substâncias cancerígenas e da peroxidação lipídica (reação em cascata que ocorre nas células e forma radicais livres a partir da oxidação de gorduras) [27].

Para maior esclarecimento ao leitor, definiremos na sequência o ciclo catalítico da glutatona e suas principais atividades em termos de grupos enzimáticos.

2.2.3 Ciclo Catalítico da Glutathiona

Apesar de não fazer parte do escopo deste trabalho, uma breve descrição sucinta do ciclo catalítico da glutathiona será abordado com a finalidade de esclarecer ao leitor outros tipos de glutathionas que participam da conversão de GSH para GSSG. A glutathiona dissulfeto (reduzida) envolve a participação da glutathiona peroxidase e a glutathiona oxidase que catalisam a oxidação da GSH, sendo a glutathiona redutase é responsável pela regeneração da mesma[28].

2.2.3.1 Glutathiona oxidase

A glutathiona oxidase (GO) é a responsável por catalisar a conversão de GSH para GSSG. Trata-se de uma enzima FAD-dependente que oxida outros aminoácidos como a L-cisteína, pertencendo à classe de sulfidril oxidase. A mesma desempenha um papel inverso ao da glutathiona peroxidase, formando espécies reativas de oxigênio a partir de O_2 [28].

2.2.3.2 Glutathiona Peroxidase

A glutathiona peroxidase (GSH-Px) tem sua atividade regulada pelo selênio, ou seja, incorpora resíduo de selenocisteína no seu sítio ativo. Sua ação baseia-se na remoção das hidroxila, dos hidroperóxidos e lipídios peroxidados, sendo portanto, uma enzima antioxidante do sistema de defesa endógeno. Diversas pesquisas com suplementação de selênio constataram aumento na atividade da GSH-Px, propondo desta forma, que o Se pode ser um importante elemento na inibição dos danos pelo excesso de radicais livres[29].

2.2.3.3 Glutathiona Redutase

A glutathiona redutase (GR) é a enzima catalisadora encarregada de realizar a redução da glutathiona oxidada à sua forma reduzida. Para que a ação da GR seja adequada ela

necessita de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH), que é convertida para NADP⁺ [30-31].

Apesar do ciclo catalítico da glutatona ser conhecido do ponto de vista biológico e experimental, poucos estudos computacionais foram realizados. A próxima subseção nos fornece informações sobre o desenvolvimento de estudos computacionais relacionados a sua estrutura.

2.3 Trabalhos relacionados à Modelagem Computacional da Glutatona

Conforme nosso levantamento bibliográfico, poucos trabalhos foram realizados para a glutatona, considerando a modelagem de sua estrutura no âmbito de simulações computacionais e até mesmo experimentais. Laurence e Thomson (1980) realizaram uma investigação teórica sobre as possíveis conformações da glutatona e seus resíduos constituintes de aminoácidos usando o método quântico PCILO (do inglês Perturbative Configuration Interaction using Localized Orbitals, Interação de Configuração Perturbativa usando Orbitais Localizados). Esses cálculos teóricos obtidos revelaram que ao levar em conta os efeitos de solventes, os mesmos não podem ser utilizados para estudar grandes moléculas complexas, entretanto, é possível realizar um estudo do efeito molecular de água ao redor do grupo de ácidos carboxílicos e dos resíduos como a glutamina e glicil [33].

Por outro lado, Blumenfeld *et al* (1990) realizaram a modelagem molecular da glutatona através do método semi-empírico MNDO (do inglês Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap, Negligência Intermediária Modificada do Recobrimento Diferencial) e o método de mecânica molecular MM2 (do inglês Molecular Mechanics 2, Mecânica Molecular 2). Comparando os dados cristalográficos disponíveis com o método teórico de campo de força, averiguou que métodos teóricos podem reproduzir uma estrutura similar a *molécula real*, ou seja, reproduzem a estrutura cristalográfica com alta precisão em termos de ângulos de ligação e distâncias [34].

Estudos mais avançados sobre a conformação da glutatona em solução aquosa variando o pH foram realizados por Lampela e colaboradores (2003), considerando modelos teóricos de dinâmica molecular, revelou que embora a glutatona possua uma estrutura flexível ela não adota certas conformações preferenciáveis em qualquer pH. Comparações

com resultados conformacionais obtidos por RMN (ressonância magnética nuclear) mostraram uma aproximação razoável [35].

Vale ressaltar a importância da pesquisa de Ding et al (2011), com relação ao estudo computacional da glutathione e seus fragmentos constituintes. Este estudo destaca a aplicação dos cálculos da mecânica molecular cujo objetivo era a determinação da natureza das conformações geométricas da glutathione a partir das estruturas dos seus constituintes, facilitando a construção de moléculas mais complexas [36].

Embora os trabalhos descritos anteriormente tenham fornecido dados teóricos e experimentais da glutathione tanto na sua forma reduzida como oxidada, até o dado momento não realizou-se pesquisas da substituição do enxofre por selênio e telúrio.

2.4 Os elementos traços da Glutathione e suas possíveis substituições

Conforme visto nas seções anteriores, não foram encontrados trabalhos experimentais sobre a atividade biológica da glutathione no organismo vivo utilizando substituições do átomo de enxofre. Como vimos em nossa introdução, o enxofre é um elemento essencial na composição da glutathione, entretanto o mesmo pode ser substituído por outros átomos da tabela periódica. Estudos experimentais sobre as respectivas substituições na estrutura da glutathione e modelagem computacional não existem. A seguir iremos mostrar os elementos traços constituintes da glutathione em sua forma reduzida e oxidada e suas possíveis substituições.

2.4.1 A Glutathione e Enxofre:

Em sua forma molecular $C_{10}H_{17}N_3O_6S$ a glutathione reduzida contém um átomo de enxofre, um elemento essencial para a vida. O enxofre é um elemento químico de número atômico 16 e a massa atômica 32,065 u. Simbolizado pela letra **S** e está localizado na tabela periódica no período 3. Faz parte do grupo dos calcogênios.

Enxofre no organismo humano: o enxofre, em nosso organismo, tem um caráter fundamental, além de auxiliar na formação de vitaminas, proteínas e do coágulo sanguíneo, ajuda no combate de parasitas. Sua deficiência provoca diversos sintomas, como depressão, neurite, odor desagradável na saliva e diminuição do brilho da pele. Para evitar esse déficit se recomenda a ingestão de frutas e verduras. Alimentos de origem animal como leite e ovos

também o possuem em sua constituição. Está presente em dois dos vinte aminoácidos que são os constituintes das proteínas, sendo eles: i) a cisteína que é um dos aminoácidos codificados pelo código genético. A cisteína possui um grupo tiol na sua cadeia lateral e é principalmente encontrada em proteínas e no tripeptídeo glutatona. Quando exposto ao ar, e sob determinadas condições fisiológicas (incluindo no interior de proteínas), a cisteína oxida-se onde forma a cistina, que é composta pela ligação de duas cisteínas da ponte de enxofre [37]; ii) a metionina: também é um dos aminoácidos codificados pelo código genético, possuindo um grupo tiol éter na sua cadeia lateral e encontrada em proteínas, assim como também no tripéptido glutatona. Assim a metionina é convertida em S-adenosil metionina por uma reação dependente de ATP. Ela funciona como um importante doador de grupo metil no organismo [38]. A metionina possui um importante papel no metabolismo de fosfolípidos e sua deficiência é conhecida por causar prejuízos renais e hepáticos.

2.4.2 Glutatona e Selênio

Embora a glutatona contenha enxofre em sua composição, é possível fazermos substituições em sua estrutura, um dos possíveis candidatos trata-se do selênio. De um ponto de vista, vale lembrar que o selênio é um elemento químico de símbolo Se, número atômico 34 e com massa atômica de 78,96u. Trata-se de um não metal do grupo dos calcogênia (16 ou VIA) da Classificação Periódica dos Elementos.

Selênio no organismo humano: é um micronutriente para todas as formas de vida, sendo encontrado em cereais, peixes, carnes, ovos e castanha do Pará, sendo este um alimento rico nesse antioxidante, auxiliando a neutralizar os radicais livres, estimula o sistema imunológico e intervém no funcionamento da glândula tireóide. Encontra-se no aminoácido selenocisteína. Foi constatado que o consumo de suplementos de selênio ajudam na prevenção de doenças em humanos, tais como cânceres de ovário, colo do útero, reto, bexiga, esôfago, pâncreas e fígado, e também contra leucemia [39]. O selênio ajuda na proteção do coração, principalmente por reduzir a viscosidade do sangue e diminuir o risco de formação de coágulos, diminuindo por sua vez, o risco de ataque cardíaco e de derrame. Além disso, o selênio aumenta a proporção de colesterol HDL ("bom") com relação ao LDL ("mau"), o que é fundamental para a manutenção de um coração saudável. A deficiência de selênio é relativamente rara, porém pode ocorrer em pacientes com disfunções intestinais severas ou

com nutrição exclusivamente parenteral, assim como em populações que dependem de alimentos cultivados em solos pobres de selênio [40].

2.4.3 Glutathione e Telúrio

Embora não existam dados da glutathione com telúrio, ao contrário nas últimas três décadas, o número de artigos científicos dedicados ao estudo de telúrio e seus ligantes têm apresentados boas perspectivas de sua aplicação em organismos vivos.

Segundo Nogueira et al (2004), a química dos compostos de organotelúrio é amplamente cheia de oportunidades em pesquisa e aplicações. Em se tratando da instabilidade e toxicidade, os autores ressaltam não serem necessárias técnicas muito especializadas para lidar com compostos organotelúrio. Atentam ao fato que trabalhar com estes compostos é similar ao tratamento com qualquer outra classe de compostos químicos tais como organoselênio, organoenxofre, organoestanho e organofosforado. Em 1840 foi relatado o primeiro composto organotelúrio, com a síntese de teluretos dietílicos por Wöhler [41].

Apesar de apresentarem diversas aplicações químico-industriais, tanto compostos organotelúrio assim como o telúrio elementar, pouco ainda tem-se conhecimento a respeito do mesmo em sistemas biológicos[42]. Outros estudos evidenciam que alguns compostos organotelúrio têm propriedades farmacológicas como agentes imunomoduladores, antioxidantes e antiinflamatórios [43].

São poucas informações relatadas com relação à toxicidade dos compostos orgânicos de telúrio. Determinados autores relataram que estes compostos têm menor toxicidade em relação aos derivados de selênio. Contudo, dados consistentes evidenciam que organotelúrios tem maior toxicidade do que compostos de selênio. Estudos mostraram outras evidências que compostos orgânicos de telúrio possam ser altamente tóxicos às células neurais e sanguíneas. Foi observado que em ratos pode induzir efeitos teratogênicos. Similar a certos compostos organoselênio, os efeitos toxicológicos dos compostos de telúrio aparentam envolver uma atividade pró-oxidante [41].

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Modelar as propriedades estruturais da glutathione na forma reduzida e oxidada contendo calcogênios selênio e telúrio

3.2 Específicos

- Testar os programas para verificar sua aplicabilidade na modelagem dos compostos obtidos a partir da substituição do enxofre por selênio e telúrio;
- Escolher o programa padrão mais adequado para o tratamento dos dados;
- Com base nos dados difratométricos, testar a metodologia escolhida com o intuito de aplicá-la para compostos desconhecidos;
- Verificar o comportamento das distâncias Ch-Ch no bloco básico da forma oxidada em relação aos raios iônicos dos substituintes;
- Verificar o comportamento de ligação dos grupos Ch-H e Ch-C da forma reduzida da glutathione em relação ao tamanho dos raios iônicos;

4. MATERIAL E MÉTODO

Como vimos anteriormente as propriedades moleculares, por meio da modelagem computacional, podem ser estudadas utilizando dois métodos: o primeiro consiste na modelagem molecular utilizando a física clássica, onde os parâmetros geométricos são baseados em resultados experimentais obtidos a partir da difração de raios-x, ressonância magnética, espectroscopia no infravermelho etc. O segundo método está ligado à mecânica quântica, que por sua vez engloba vários métodos teóricos como *ab initio*, semi-empíricos e teoria funcional de densidade. De modo geral, a escolha adequada de qual método a ser utilizado, depende das propriedades que se deseja avaliar [44].

Em nosso trabalho, para a realização e obtenção dos parâmetros geométricos da glutathione reduzida e oxidada, com suas possíveis substituições em sua estrutura, foi utilizado o software HyperChem 7.5, que possui o campo de força clássico MM+, e também o método semi-empírico PM3. Quando são realizados os testes de substituição numa molécula, a modelagem molecular através de cálculos, busca uma conformação otimizada, ou seja, estável energeticamente. Fornecendo distâncias interatômicas, ângulos de ligações e de torção, os quais são obtidos empregando funções especiais do programa.

O desenvolvimento da modelagem molecular deveu-se em parte ao avanço dos recursos computacionais em termos de *hardware* (velocidade de cálculo) e *software* (programas de modelagem molecular). Um programa de modelagem molecular permite a representação, visualização em 3D, manipulação e determinação de parâmetros geométricos (comprimentos e ângulos de ligação) e eletrônicos (a energia dos orbitais de fronteira, momento de dipolo, potencial de ionização, etc.) de uma molécula isolada, além de realizar estudos em macromoléculas (proteínas) e complexos droga–receptor.

Programas de modelagem molecular, conseguem mensurar estruturas químicas com um alto grau de precisão. Esta afirmação é oriunda de estudos comparativos de parâmetros eletrônicos e geométricos obtidos experimentalmente (como por exemplo bases de dados FindIt, ICDD ou outros bancos de dados disponíveis para comparação obtidos a partir de espectroscopia de Raios-X ou Raman) [45].

Em nossa metodologia adotamos um protocolo padrão de estudo, ou seja, primeiro desenhamos um modelo estrutural em três dimensões da glutathione no programa. Após o desenho, escolhemos o método utilizado (método clássico ou quântico) selecionando o campo de força empírico, ou semi-empírico para realizarmos a otimização. Posteriormente é feita a

coleta dos dados. Em seguida, realiza-se a comparação entre resultados experimentais e teóricos disponíveis na literatura. Finalmente analisamos, para efeitos comparativos de validade estatística, os resultados obtidos entre vários métodos.

A seguir apresentaremos as etapas utilizadas para criação do modelo molecular, abrangendo de sua construção até a comparação dos resultados experimentais obtidos.

4.1 Métodos de Modelagem Computacional: Primeira Fase

Em todas as áreas científicas utilizamos modelos ou teorias [24]. Atualmente, pesquisas teóricas básicas e experimentais tem utilizado programas que permitem desenhar e obter informações em 3D de uma determinada estrutura.

Pretendemos na primeira etapa do nosso projeto utilizar a modelagem molecular clássica para desenharmos (construirmos) a estrutura da glutathione. Este desenho, a sua construção, da molécula pode ser realizado via linha de comando (programação em Fortran, Python e etc) ou utilizando interface gráfica. A partir do desenho (construção) de uma molécula, pode-se realizar os cálculos propriamente, afim de obter as informações relacionadas aos parâmetros físicos e químicos da mesma.

Os cálculos são realizados escolhendo um campo de força adequado que possuam os parâmetros para o átomo selecionado. Ao escolhermos o campo de força, iniciamos a otimização da molécula.

Durante a otimização, o campo de força analisa se a estrutura existe ou não em seu banco de dados, caso não exista é proposto outra conformação para esta nova molécula a partir de uma estrutura conhecida em seu banco de dados, fornecendo assim novos parâmetros para uma estrutura não conhecida. A Figura 3 ilustra os três passos que devem ser realizados para otimizarmos uma molécula.

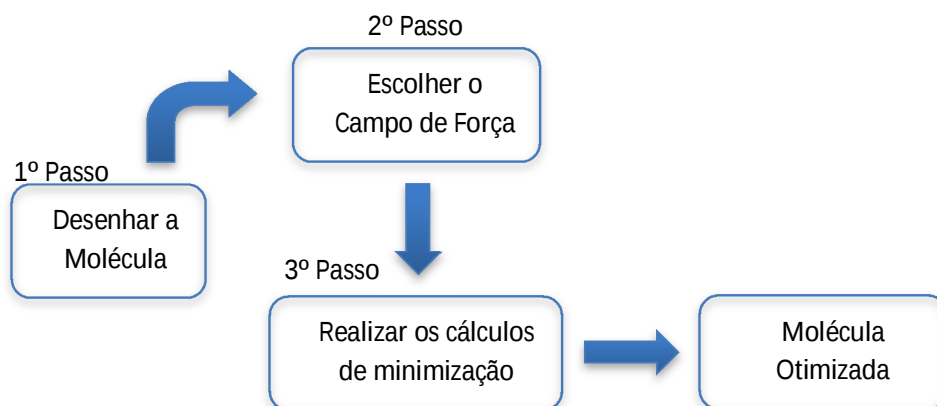


Figura 3. Diagrama ilustrando os passos que devem ser realizados para otimizar uma molécula.

A otimização da geometria molecular é uma técnica que visa encontrar um conjunto de coordenadas, com a energia mínima potencial do sistema em questão. O procedimento básico consiste em encontrar sobre a superfície de potencial a direção em que a energia decresce de maneira que o sistema é conduzido a energia mínima local próxima. Vale ressaltar que em alguns casos a configuração final, após este processo, difere muito da inicial. A minimização da energia faz uso somente de uma pequena parte do espaço de configurações. Porém, pelos ajustes nas posições atômicas, ela relaxa as distorções nas ligações químicas, nos ângulos entre ligações e interações nos contatos de Van der Waals. Desta forma, calculando-se a energia para vários valores de coordenadas, de um suposto sistema molecular dependendo do campo de força a qual está submetido, pode-se explorar a superfície de energia potencial para o mesmo [46].

Dependendo das dimensões e características do sistema, a superfície apresentará um grande número de mínimos locais de energia, que correspondem a pontos no espaço de configurações onde todas as forças sobre os átomos do sistema são balanceadas. Devido ao elevado número de graus de liberdade das macromoléculas biológicas, uma exploração completa da superfície multidimensional de energia é praticamente impossível. Uma maneira de explorar tal superfície se dá pela minimização da energia potencial molecular através de métodos clássicos ou quânticos disponíveis pelos programas computacionais. De certa forma, um conjunto de propriedades moleculares tais como: estruturas geométricas, barreiras de rotações internas, momentos dipolares, número de ondas vibracionais, amplitudes médias de vibrações, funções termodinâmicas e entalpias de formação, podem ser calculados a partir da otimização da molécula estudada [47].

Embora todos os programas realizem cálculos de otimização molecular, os seus resultados obtidos não serão iguais em decorrência que cada programa contém um campo de

força específico e possuem vários algoritmos responsáveis pela otimização. Isso acarreta diretamente nos valores geométricos da molécula otimizada. Devido a tal complexidade, deve-se pesquisar com atenção qual software está melhor parametrizado, para representar as estrutura. A seguir destacaremos alguns dos programas empregados para cálculos de otimização molecular:

Ghemical 2.98: trata-se de um software livre com uma série de recursos, como minimização de energias por campos de força, realiza cálculos semi-empíricos (com MOPAC7) e *ab initio* (Usando MPQC), cálculo de potenciais eletrostáticos entre outros, porém tende a consumir muito mais tempo de máquina que os demais tornando-o inviável para procedimentos mais exigentes.

Gaussian 03W: trata-se de um programa que contém cálculos clássicos e quânticos, sendo um dos mais eficazes e aceito atualmente na área de química computacional. Há versão original para Windows cedida pelo departamento de química da UFMS.

Guassview 4W: este software é um visualizador utilizado para entrada e saída de dados do Gaussian 03W. O mesmo não é software livre, e foi cedido pelo departamento de Química da UFMS.

HyperChem 7.5 Professional: é um ambiente de modelagem molecular sofisticada que é conhecida por sua qualidade, flexibilidade e facilidade de uso. Suas características são possuir visualização tridimensional e animação, realizar cálculos químicos, mecânicas moleculares e dinâmica molecular. Métodos computacionais disponíveis com HyperChem incluem cálculos semi-empíricos e clássicos. Este é um software de uso acadêmico que foi adquirido pelo nosso grupo de pesquisa (Laboratório de Biomateriais e Metabolismo Mineral).

4.2. Comparação diferencial dos conjuntos de programas utilizados para modelagem computacional: Segunda fase.

Através dos métodos de modelagem computacional, baseados na avaliação das energias, suas respectivas estruturas obtidas em cada programa, pode-se obter a melhor estrutura tridimensional que possua parâmetros próximos ao “real”. Energia é um dos conceitos mais úteis em ciências e sua análise pode prever qual processo molecular é mais promissor. As técnicas de química computacional definem que o sistema com energia mais

baixa é o mais estável. Então, encontrar a melhor conformação de uma molécula, corresponde encontrar a forma (estado) com a mais baixa energia.

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

A quantidade de softwares que permitem usar a modelagem molecular aplicada ao estudo de moléculas especiais continuam aumentando todos os anos. Contudo, todos dependem da determinação da estrutura inicial e posteriormente calculam a energia potencial molecular e, deste modo, tem vários métodos computacionais disponíveis como ponto de partida. Então, como escolher o melhor método de modelagem para um determinado problema? Podemos responder esta pergunta de modo simples, ou seja, a escolha de um método ou de outro, irá depender da consideração de três fatores principais: as quantidades que se deseja determinar, a precisão desejada (necessária) e a capacidade de cálculo disponível. Essa escolha pode ser de certa forma auxiliada, ao estarem disponíveis os dados experimentais dos sistemas similares com os quais se deseja estudar. A comparação desses dados com os resultados obtidos por métodos diferentes serve para mostrar o quão adequado é cada método, onde pode ser comparado a precisão com o tempo utilizado para se obter os resultados. É comum em estudos de compostos moleculares que grandes coleções de estruturas precisem ser avaliadas, e uma precisão excessiva pode comprometer um projeto de modelagem molecular, visto o tempo demandado para sua realização nos cálculos. O maior desafio em um estudo de modelagem molecular aplicado no planejamento de compostos moleculares não é o uso dos seus métodos variados, mas sim criar e/ou desenvolver uma forma de trabalho simples, cujo objetivo é levar a resultados com rapidez e qualidade suficiente.

4.3 Comparações utilizando Modelagem Computacional e Resultados Experimentais: Terceira fase.

O trabalho apresenta, em sua parte inicial (1^o fase), os métodos, além dos recursos computacionais utilizados na criação estrutural, representação correta e visualização tridimensional da estrutura da glutatona; em seguida (2^o fase), temos o emprego de modelagem molecular na determinação teórica das propriedades físico-químicas, além de comparar os dados obtidos pelos diversos programas propostos. Na sequência (3^o fase), o comprimento de ligação e ângulo entre átomos serão comparados com resultados experimentais disponíveis na literatura. Ou seja, compararemos os resultados conseguidos através da modelagem molecular com os resultados da difratometria de Raios-X, Espectroscopia de Energia Dispersiva de Raios-X (EDX) e base de dados FindIt ou outro banco de dados disponíveis. Esta abordagem completa, de forma significativa, a integração de conhecimentos teórico-práticos voltados ao estudo da relação estrutura-atividade de biomateriais ou moléculas especiais.

4.4 Metodologia Computacional

Nessa seção abordaremos o estudo de modelagem molecular utilizando campos de forças clássicos e métodos semi-empíricos, como vimos anteriormente existem vários softwares disponíveis, entretanto em nosso trabalho utilizaremos o HyperChem 7.5 no qual possui disponível o método clássico MM+ e o método semi-empírico PM3. A seguir descreveremos resumidamente cada um dos respectivos métodos.

4.4.1 Modelagem Molecular Clássica: campos de forças clássicos

Em nosso estudo de modelagem molecular, nós utilizamos o campo de força MM+ implementado no Hyperchem 7.5, operando no Windows 7.

Os cálculos com o campo de força MM+ não possuem interações eletrostáticas carga-carga, ou seja, não definem um conjunto de cargas atômicas para átomos. Nesse campo de força as contribuições eletrostáticas provêm de um conjunto de momentos de dipolos

associados com as ligações polares [48-50]. O campo de força MM+ é uma extensão do MM2 que pode ser aplicado a quase todas as situações envolvendo química orgânica, seus parâmetros são gerados a partir de uma aproximação que considera a hibridização dos átomos, ordens de ligações e os raios covalentes para todos os elementos na tabela periódica [51]. Diferentemente de outros campos de força, os potenciais de estiramento e de deformação angular possuem termos de ordem superior (quadráticos). A energia potencial total para o campo de força MM+ é escrita como

$$E_{total} = E_{est} + E_{\theta} + E_r + E_{\phi} + E_{vdW} + E_{dip.}, \quad (\text{Eq. 1})$$

onde o primeiro termo representa a energia potencial para ligação de estiramento e compressão

$$E_{est} = 143.88 \sum_{bonds} \frac{1}{2} K_r (r - r_0)^2 [1 - 2(r - r_0)]. \quad (\text{Eq. 2})$$

Os termos r e r_0 são os comprimentos de ligação em Å, K_r é a constante de força em mdyn/Å, o valor 143.88 converte as unidades para kcal/mol. A Equação 2 é semelhante à lei de Hooke para uma mola, exceto um termo cúbico adicionado, que proporciona um aumento rápido da energia à medida que a ligação sofre um estiramento[48].

O segundo termo da Equação 1 representa a energia do ângulo de flexão, sendo escrita como

$$E_{\theta} = 0.043828 \sum_{angles} \frac{1}{2} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 [1 + 7.0 \times 10^{-8} (\theta - \theta_0)^4]. \quad (\text{Eq. 3})$$

O termo K_{θ} é a constante de deformação angular em mdyn/(Å rad²), θ é o ângulo de flexão, e θ_0 trata-se do ângulo de flexão ideal. A constante 0.043828 converte a unidade mdyn/ Å (rad)² para kcal/mol por grau² usada em outros campos de forças.

O terceiro termo da Equação 1 inclui a energia de estiramento ou deformação e termos de ângulos de flexões cruzados. A equação para esse acoplamento pode ser escrita como:

$$E_r = 2.5118 \sum_{angles} K_{sb} (\theta - \theta)_{ikj} [(r - r_0)_{ik} + (r - r_0)_{jk}]. \quad (\text{Eq. 4})$$

Se o átomo i ou j é um hidrogênio, a deformação $(r - r_0)$ é considerada ser zero. A constante de força de estiramento e flexão K_{sb} esta em mdyne/(Å rad). Como especificamos anteriormente θ e θ_0 são os ângulos de flexões, a constante 2.5118 é um termo de conversão de unidades.

O quarto termo da Equação 1 trata-se da energia de torção ou diédrica, sendo explicita como:

$$E_{\phi} = \sum_{\phi} \frac{V_1}{2}(1 + \cos \phi) + \frac{V_2}{2}(1 - \cos 2\phi) + \frac{V_3}{2}(1 + \cos 3\phi). \quad (\text{Eq. 5})$$

Os termos V_1 , V_2 e V_3 são as constantes de força proveniente da serie de Fourier, e estão em kcal/mol, o termo ϕ trata-se do ângulo de torção.

No campo de força MM+ as interações de van der Waals não utilizam um potencial de Lennard-Jones, porém combinam uma repulsão na forma exponencial com uma interação atrativa $1/R^6$. Os parâmetros básicos são os raios de van der Waals para cada tipo de átomo e o parâmetro ϵ_i que determina a profundidade do poço atrativo ou repulsivo dependendo da proximidade entre os átomos[48]. Assim, o quinto termo da Equação 1 que representa as interações de van der Waals é dada por

$$E_{vdw} = \sum_{ij \in vdw} \epsilon_{ij} \left(2.9 \times 10^5 \exp(-12.5 \rho_{ij}) - 2.25 \rho_{ij}^{-6} \right), \quad (\text{Eq. 6})$$

onde $\rho_{ij} = \frac{R_{ij}}{r_{ij}^*}$, e para curtas distâncias ($R \leq 3.311$) a equação acima torna-se:

$$E_{vdw} = 336.176 \sum_{ij \in vdw} \epsilon_{ij} \rho_{ij}^{-2}. \quad (\text{Eq. 7})$$

Em campos de força como MM+, os momentos dipolares de uma ligação são utilizados para representar contribuições eletrostáticas. Mediante tais considerações, a energia de interação de dipolo para o último termo da Equação 1 é escrita como

$$E_{dip} = 14.3941 \epsilon \sum_{ij \in dip} \mu_i \mu_j \left[\frac{\cos \chi - 3 \cos \alpha_i \cos \alpha_j}{R_{ij}^3} \right], \quad (\text{Eq. 8})$$

onde ε é a constante dielétrica, assumindo ser maior que 1, χ é o ângulo entre os dois vetores de dipolo, e α_i e α_j são os ângulos que os dois vetores dipolos fazem com o vetor R_{ij} , a constante 14.3941 converte ergs/molécula para kcal/mol.

4.4.2 Modelagem Molecular com Métodos Semi-empíricos

O método semi-empírico PM3 foi escolhido nesse trabalho, para avaliar sua viabilidade, em decorrência que o mesmo possui parametrização dos elementos químicos estudados. Diferente dos métodos clássicos onde os elétrons são negligenciados nos cálculos dos elementos S, Se e Te, o semi-empírico passa a incluí-los explicitamente, com isso possibilita a derivação de propriedades que são dependentes de uma distribuição eletrônica, além da investigação de processos químicos, como por exemplo, a quebra e formação de ligações[48,52].

Os resultados obtidos pelo método semi-empírico PM3 são provenientes da solução da equação de Schrödinger, ou seja, provem de cálculos da mecânica quântica, onde a equação é dada como:

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

Onde $\hat{H}$ é o Hamiltoniano que representa a energia cinética (T) e potencial (V) do sistema sendo $\hat{H} = V + T$. Ψ é denominada *função de onda*, caracterizando o movimento de uma partícula, onde pode-se derivar muitas propriedades desta partícula.[52]

O operador Hamiltoniano é combinado com as contribuições das energias cinética e potencial para a energia total. Para uma adequação mais elucidativa, as contribuições energéticas podem ser divididas em cinco partes, sendo elas a energia cinética dos elétrons e dos núcleos, energia potencial de atração elétrons-núcleos e energia potencial de repulsão intereletrônica e internuclear[53-54]. Tem-se:

$$\hat{H} = T + V \quad (\text{Eq. 3})$$

onde T é o operador de energia cinética e V trata-se do operador da energia potencial. Desdobrando-se nos termos eletrônicos e nucleares, cada um dos operadores temos:

$$T = T_e + T_N \quad (\text{Eq. 4})$$

$$V = {}^{\text{atr}}V_{e-N} + {}^{\text{rep}}V_{e-e} + {}^{\text{rep}}V_{N-N} \quad (\text{Eq. 5})$$

T_e é o termo cinético eletrônico, T_N é o termo cinético nuclear, ${}^{\text{atr}}V_{e-N}$ é termo do potencial de atração elétrons-núcleos, ${}^{\text{rep}}V_{e-e}$ trata-se do termo potencial de repulsão eletrônica e ${}^{\text{rep}}V_{N-N}$ é o termo do potencial de repulsão nuclear. Os termos cinéticos são dependentes das coordenadas espaciais dos elétrons e núcleos, ao passo que os termos das energias potenciais tem dependência das cargas eletrônicas e nucleares e das distâncias que separam as partículas. Assim, essas dependerão das mesmas coordenadas espaciais das partículas atômicas.

Realizando a substituição das equações 3 a 5 na Equação 1, tem-se:

$$(T_E + T_N + {}^{\text{atr}}V_{e-N} + {}^{\text{rep}}V_{e-e} + {}^{\text{rep}}V_{N-N})\Psi = E\Psi \quad (\text{Eq. 6})$$

onde, devemos notar que Ψ trata-se de uma função de $3n$ coordenadas, as coordenadas espaciais x , y e z de cada uma das n partículas do sistema (elétrons e núcleos).

A resolução da Equação 6 envolve várias etapas de diferenciação e integração de funções, bem como algumas simplificações, devidamente detalhadas em livros-textos de mecânica quântica e modelagem molecular. Uma destas simplificações que, no entanto, merece destaque, é a chamada aproximação de Born-Oppenheimer. A Equação 6 pode ser simplificada desprezando a energia cinética dos núcleos, tornando-se a Equação 7, descrita abaixo:

$$(\hat{H}_{\text{el}} + V_N)\Psi_{\text{el}} = E_{\text{el}}\Psi_{\text{el}} \quad (\text{Eq. 7})$$

aqui, $\hat{H}_{\text{el}}$ realiza a substituição do termo $[T_e + {}^{\text{atr}}V_{e-N} + {}^{\text{rep}}V_{e-e}]$; V_N , é excluído, algumas vezes, durante a determinação da Equação 8 e acrescentado ao final; a identificação " e " realça a aproximação de Born-Oppenheimer, limitando o problema de energia do sistema para a determinação da energia eletrônica E_{el} , que corresponde à energia dos elétrons.

A função de onda Ψ_{el} para um orbital molecular, terá sua formação composta por N funções Ψ_i que correspondem aos orbitais atômicos, sendo os mesmos multiplicados pelos coeficientes de participação a_i . Onde $a_i = 1$, quando Ψ_{el} é normalizada.

$$\Psi_{el} = \sum_{i=1}^N a_i \Psi_i \quad (\text{Eq. 8})$$

Expandindo a equação de Schrödinger (Equação 1) através da substituição pela Equação 8:

$$E = \frac{\int \Psi^* \hat{H} \Psi dV}{\int \Psi^* \Psi dV}$$

$\Downarrow$ (ou, usando a Equação 8)

$$E_{el} = \frac{\int (\sum_j a_j^* \Psi_j^*) \hat{H}_{el} (\sum_j a_j \Psi_j) dV}{\int (\sum_j a_j^* \Psi_j^*) (\sum_j a_j \Psi_j) dV}$$

$\Downarrow$ (ou)

$$E_{el} = \frac{\sum_{ij} a_j^* a_i H_{ij}}{\sum_{ij} a_j^* a_i S_{ij}} \quad (\text{Eq. 9})$$

onde dV , é para os elétrons o elemento volumétrico ($dV = dV_1, dV_2, \dots dV_n$).

Na Equação 9, os índices i e j fazem referência as funções de onda atômica ψ_i e ψ_j combinadas, calculadas segundo seus coeficientes a_i e a_j , ao passo que H_{ij} e S_{ij} denominam, nessa ordem, integrais de ressonância e integrais de sobreposição, respectivamente. A Equação 9 foi alcançada considerando o conjunto de orbitais atômicos ($\psi_1, \psi_2, \dots, \psi_n$) como um conjunto ortonormal de funções: $\int \Psi^* \Psi dV = \delta_{ij}$. As integrais de sobreposição e de ressonância, podem ser resolvidas pelos métodos exatos ou aproximados, requerendo maior tempo de execução dos cálculos, as mesmas dão a formação aos métodos denominados *ab initio* (do latim "do princípio"), sendo estes os mais precisos em relação aos modelos quânticos[54,55].

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As moléculas obtidas estão na conformação mais estável, uma vez que nós utilizamos o processo de minimização de energia potencial, ou seja, esse método corrige distorções como a formação desfavorável de comprimentos e ângulos de ligações e ângulos diédricos, e a interação entre átomos em uma mesma região do espaço que provocam repulsão estérica e eletrostática. Os métodos de minimização de energia utilizados foram a Mecânica Molecular (MM+) e o método semi-empírico PM3, ambos, como citamos anteriormente, disponíveis no software Hyperchem 7.5. Desta forma, a utilização de tais métodos evitam que tenhamos efeitos de interações não previsíveis, relacionadas à sobreposição de orbital molecular, distribuição de densidade eletrônica ou interferências estéricas.

A minimização de energia e a análise conformacional são usadas interativamente para otimizar a geometria da glutathione reduzida e oxidada, fornecendo estruturas (conformers) comparáveis do ponto de vista geométrico.

5.1 Escolha do Software

Em relação à escolha do software, foi levada em consideração a disponibilidade pela UFMS e experiência do grupo de pesquisa do Laboratório de Metabolismo Mineral e Biomateriais na utilização dos mesmos. Foram elencados a princípio nesta seleção três softwares: Gchemical 2.98, Guassian 03W, HyperChem 7.5 Professional. Por razões do HyperChem, ter o campo de força clássico MM+ e método semi-empírico PM3, ambos com parametrizações para os elementos S, Se e Te, o mesmo foi escolhido para implementar a modelagem da glutathione.

5.2 Forma Reduzida

Conforme na introdução, as glutathionas (GSH) na forma reduzida contendo selênio (GSeH) ou telúrio (GTeH) nunca foram estudadas. Como resultado, os compostos de referência com os dados disponíveis para as comparações estruturais estão limitados a GSH [56,58], a selenocisteína, [59] e, em certa medida, aos calcogênios com hidretos simples como H_2S , H_2Se H_2Te [60]. Três conformêros estruturalmente semelhantes, um para cada calcogênio, foram obtidos utilizando o campo de força MM+. O composto de enxofre foi modelado para poder comparar os dados computados com os dados da literatura. Estes isômeros foram otimizados e orientados sempre de uma maneira comparável. Os modelos comentados correspondentes são representados graficamente na Figura 4.

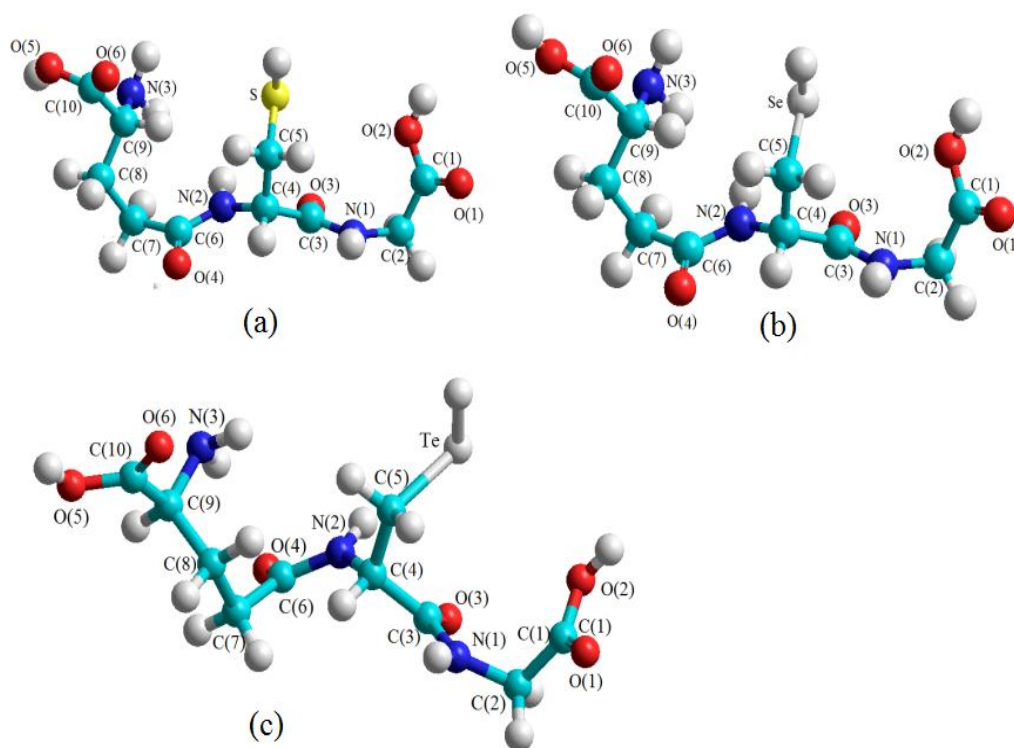


Figura 4. Modelos tridimensionais propostos para as glutathionas na forma reduzida. (a) GSH; (b) GSeH; (c) GTeH.

As geometrias podem ser analisadas usando o conjunto de distâncias inter-atômicas e ângulos listados na Tabela 1. Apesar de os átomos de carbono formarem, *a priori*, uma cadeia irregular, as distâncias interatômicas C(1)-C(2), C(3)-C(4), C(4)-C(5), C(6)-C(7), C(7)-C(8), C(8)-C(9), C(9)-C(10), são praticamente as mesmas (1,51–1,55 Å). Como os comprimentos típicos C-C em moléculas isoladas, eles não aumentam ao longo da cadeia de C(1) a C(9), nem se afastam de forma significativa em relação ao valor normal de uma ligação simples de 1.542 Å como nos aminoácidos sólidos e polipeptídeos [61]. É por isso que elas não são apresentados na na forma numérica. O mesmo se aplica para as ligações C-N e C-O.

Para as ligações chaves Ch-H e Ch-C(5), algumas estão em boa concordância com a distância Se-H na SeCys obtida teoricamente [59], mas maiores na GSH em forma cristalina (Tabela 2), enquanto outras são praticamente as mesmas. Quando representados graficamente em função do raio iônico dos calcogênios, os comprimentos de ligações Ch-H (Figura 5●) mostram uma dependência linear sobre este parâmetro, e praticamente coincidem com a dependência dos compostos simples ChH₂, onde um dos hidrogenios substitui o esqueleto do aminoácido (Figura 5▼). Isto sugere que inequivocamente GSeH e telurol GTeH são compostos polares comparáveis aos hidretos simples, com todas as consequências bioquímicas no que se refere à redução do pH citosólico e glutationilação de proteína. Um papel importante de GSH é a desintoxicação de xenobióticos, compostos eletrofílicos que são eliminadas pela conjugação da GSH no sitio de enxofre. Assim, selênio e telúrio análogos pode aprimorar essa função.

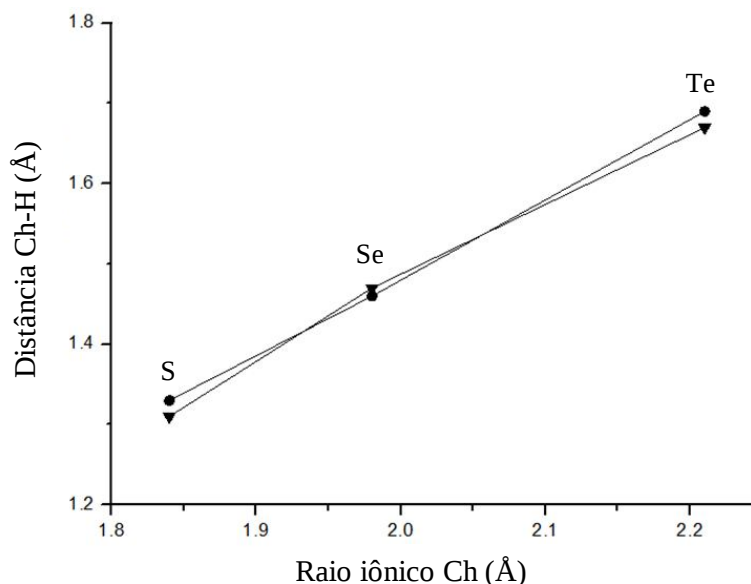


Figura 5. Dependência das distancias Ch-H na GChH (●) e ChH₂ (▼) em função dos raios iônicos dos calcogênios.

É interessante ressaltar que a distância calculada S-C(5) é praticamente a mesma que na forma cristalina da GSH, fato que até certo ponto suporta as previsões feitas para as distâncias Se-C e Te-C. Se estas distâncias obtidas pelos métodos MM+ e PM3 forem dispostas numa sequência S-Se-Te (Figura 6 e 7), revela-se um comportamento linear com o raio iônico tal como no caso de os comprimentos de ligação Ch-H anteriormente mencionadas (Figura 5). A partir das Figuras 6 e 7 não podemos concluir qual dos dois métodos computacionais nos garantem a maior precisão, uma vez que ambos apresentam comportamentos lineares. Diante de tal contexto, precisamos averiguar qual método é mais eficaz comparando-os com resultados experimentais. Ou seja, proceder utilizando a terceira fase descrita anteriormente na seção 4.3. Comparar parâmetros entre os dados obtidos com o campo de força MM+ e o método semi-empírico PM3 mostra que o primeiro método oferece melhores aproximações quando comparados com os resultados teóricos da selenocisteína e experimentais da glutathiona disponíveis na tabela 2.

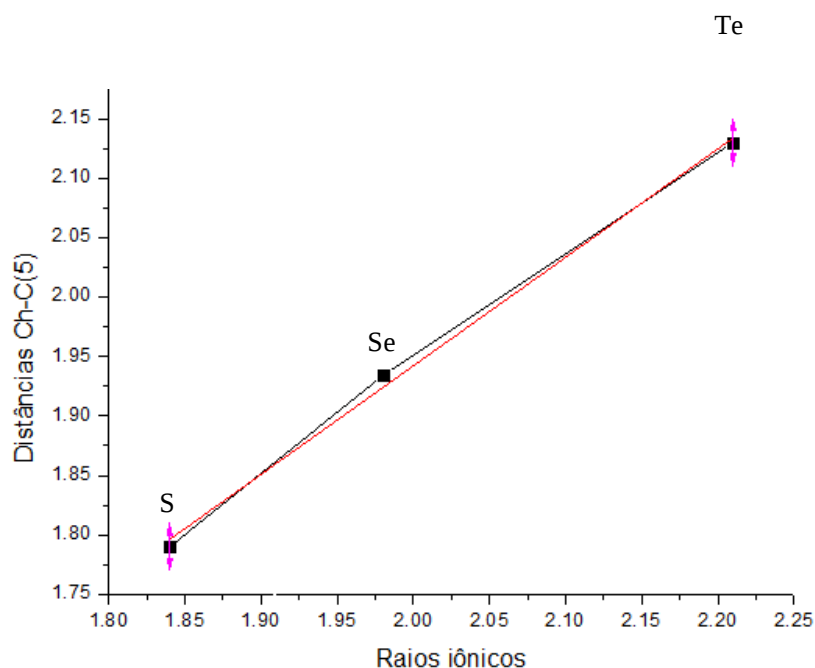


Figura 6. Dependência das distâncias Ch-C(5) na GChH (■) em função dos raios iônicos dos calcogênio. Gráfico obtido com MM+

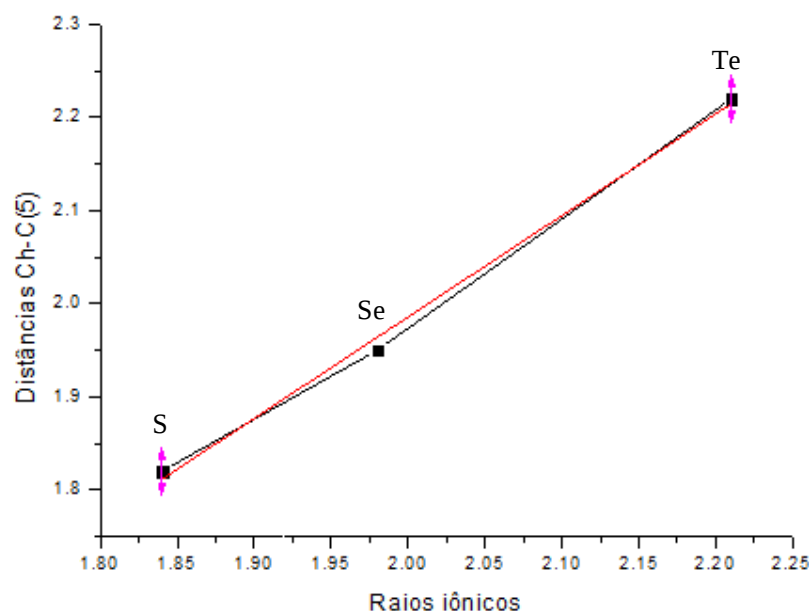


Figura 7. Dependência das distancias Ch-C(5) na GChH (■) em função dos raios iônicos dos calcogênios S, Se, Te. Gráfico obtido com PM3.

Os ângulos da cadeia principal γ -L-glutamil não são sensíveis à natureza dos calcogênios, estando dentro do intervalo de 111,1-114,7° para C(6)-C(7)-C(8) e C(7)-C(8)-C(9). Por outro lado, nossos cálculos mostram que os ângulos C(8)-C(9)-C(10) são menores, ou seja; 108,3-109,7°. Os ângulos restantes calculados para GSH são semelhantes, mas não idênticos com os valores determinados por difração de raios-X. Uma dispersão mais pronunciada em ângulos pode ser facilmente explicada pela existência de um número de isômeros conformacionais ou confôrmeros com valores ligeiramente diferentes de energia potencial (Tabela 1), devido à rotação simultânea em torno das ligações C(1)-C(2), C(3)-C(4), C(4)-C(5), C(6)-C(7) e C(8)-C(9). Deve-se ter em mente que só as energias calculadas usando técnicas similares podem ser comparados. Naturalmente, todas essas considerações são verdadeiras para moléculas isoladas, e em estado sólido tal rotação é dificultada.

Tabela 1 - Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energia mínima potencial (Kcal/mol) calculadas para GSH, GSeH e GTeH.

Campo de força	MM+			PM3		
Parâmetros	S	Se	Te	S	Se	Te
<i>Energias</i>	-15.74	-15.75	-15.82	-3619.9	-3624.7	-3611.3
<i>Distâncias</i>						
O(2)-C(1)	1.35	1.35	1.35	1.33	1.35	1.35
S/Se/Te-C(5)	1.79	1.93	2.13	1.82	1.95	2.22
C(4)-N(2)	1.46	1.46	1.45	1.51	1.48	1.48
N(2)-C(6)	1.41	1.41	1.42	1.50	1.42	1.42
S/Se/Te-H	1.33	1.48	1.68	1.31	1.46	1.67
<i>Ângulos de ligações</i>						
O(1)-C(1)-O(2)	120.2	120.2	118.9	123.5	116.6	116.5
O(2)-C(1)-C(2)	119.6	119.6	121.2	121.5	127.9	116.6
O(1)-C(1)-C(2)	120.2	120.2	119.9	114.9	115.4	126.9
C(1)-C(2)-N(1)	109.5	109.5	109.6	109.4	112.4	115.5
C(4)-C(5)-S(Se)	113.0	112.6	111.4	108.3	103.2	101.9
C(3)-C(4)-C(5)	111.1	110.9	112.0	111.7	109.4	107.1
N(2)-C(6)-O(4)	120.9	120.9	117.5	121.4	116.0	115.8
N(2)-C(6)-C(7)	120.2	120.2	124.4	118.8	119.9	120.4
C(4)-N(2)-C(6)	122.6	122.6	124.8	110.8	119.0	120.6

Tabela 2 - Principais dados disponíveis na literatura sobre as distâncias interatômicas (Å) e ângulos (°) da SeCys e GSH.

Parâmetros	Compostos de referência			
	Glutathiona [56] S	Glutathiona [58] S	Cisteína e selenocisteína [59] S	Se
<i>Distâncias</i>				
O(2)-C(1)	1.30	1.30	1.35	1.35
S/Se/-C(5)	1.78	1.82	1.79	1.93
C(4)-N(2)	1.46	1.45	1.48	1.48
N(2)-C(6)	1.31	1.34	-	-
S/Se/-H	-	1.21	1.34	1.47
<i>Ângulos de ligações</i>				
O(1)-C(1)-O(2)	122.8	123.1	119.7	119.7
O(2)-C(1)-C(2)	121.5	121.2	120.4	120.4
O(1)-C(1)-C(2)	115.6	115.6	119.7	119.7
C(1)-C(2)-N(1)	109.4	116.8	110.7	110.6
C(4)-C(5)-S(Se)	116.7	114.7	113.6	112.4
C(3)-C(4)-C(5)	109.1	109.6	111.2	110.5
N(2)-C(6)-O(4)	122.6	121.1	-	-
N(2)-C(6)-C(7)	117.9	117.1	-	-
C(4)-N(2)-C(6)	121.9	120.9	-	-

Como foi citado anteriormente, a dispersão em ângulos pode ser explicada pela existência de um número de isômeros conformacionais, devido à rotação simultânea de grupos moleculares em torno das ligações principais. Desta forma, a análise conformacional de uma molécula foi realizada levando em conta essa rotação, com mudança paralela dos ângulos torsionais ou diédricos das ligações. Estes cálculos incluem, naturalmente, os valores correspondentes de energia estérica, decorrente da sobreposição espacial de átomos não-ligados e barreiras torsionais de rotação. Com o intuito de observar as possíveis conformações da glutathiona na forma reduzida, foi realizado um estudo conformacional, obtendo-se dessa forma dez confôrmeros para a glutathiona reduzida com enxofre, dez para a glutathiona contendo Se, e dez contendo Te. Em vista que o método MM+ obteve resultados mais

próximos aos resultados experimentais, nós o utilizaremos para obtermos as respectivas conformações. Outros resultados foram obtidos com o método PM3 e constam no Apêndice A.

As distâncias interatômicas obtidas para a glutatona reduzida, utilizando o MM+, e suas dez estruturas otimizadas (confôrmeros), estão explicitas nas Tabelas 3, 5 e 7.

Como se pode observar, as distâncias para cada respectivo confôrmero não sofrem alterações, apesar das diferenças do arranjo estérico. Portanto, o que caracteriza cada conformação são seus ângulos diédricos.

Na Figura 8, estão representados os confôrmeros obtidos para a glutatona na forma reduzida para o caso do enxofre. Conformações similares também foram obtidas utilizando o método PM3 (observar Apêndice A na página 90).

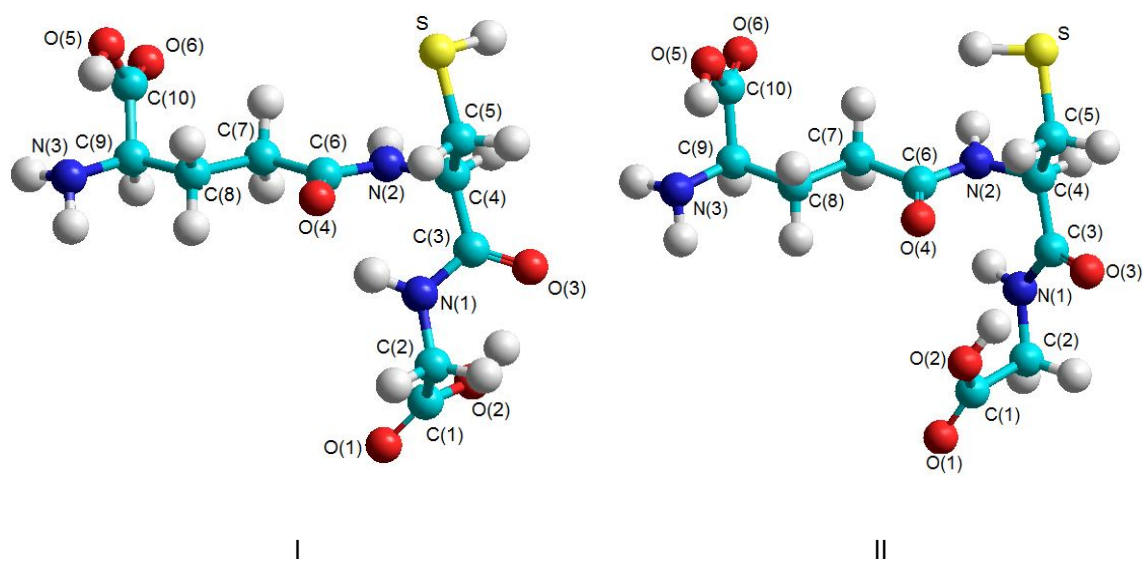
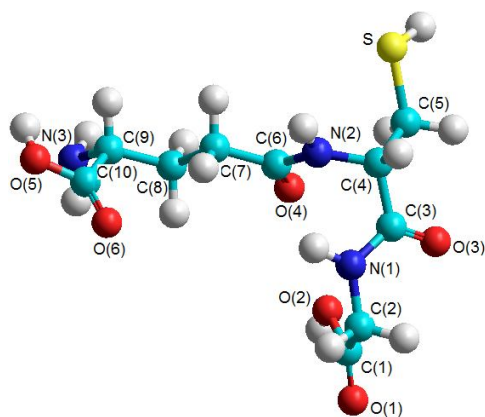
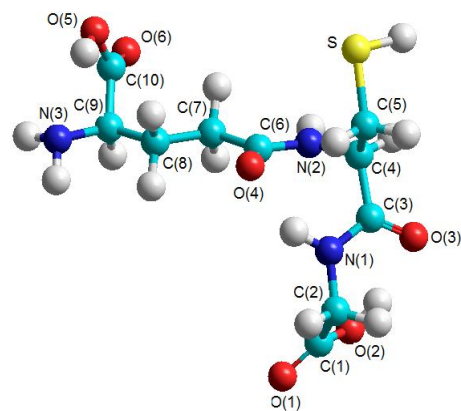


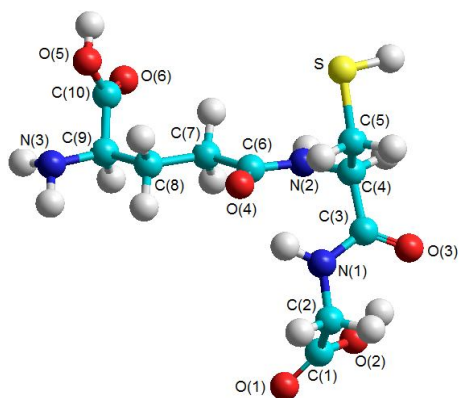
Figura 8. Dez conformações de glutatona na forma reduzida com enxofre, obtidas usando o método MM+. (continua . . .)



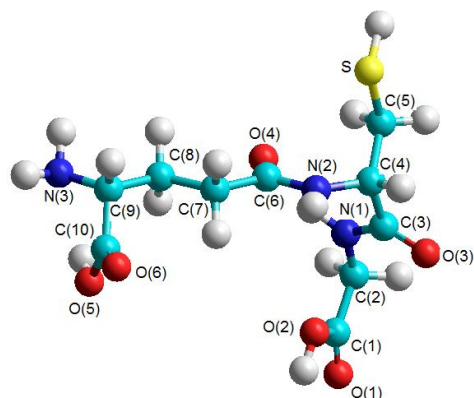
III



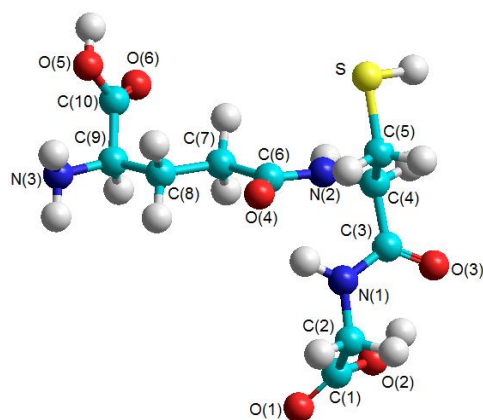
IV



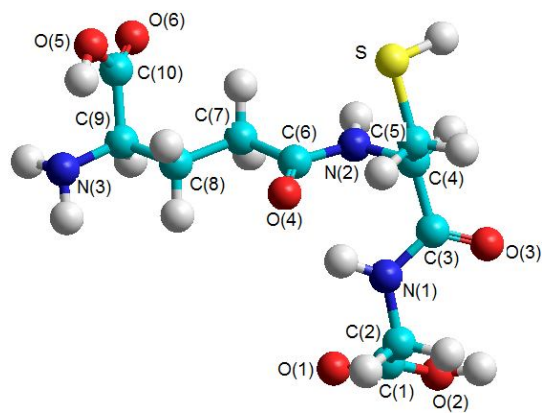
V



VI



VII



VIII

Figura 8. Dez conformações de glutathiona na forma reduzida com enxofre, obtidas usando o método MM+. (continua . . .)

Tabela 4 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutatona reduzida contendo enxofre com o campo de força MM+

Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	123..0	123.0	122.3	123.0	123.0	122.3	123.0	120.2	122.2	122.3
O(2)-C(1)-C(2)	111.9	112.4	112.4	111.9	111.9	112.3	111.9	119.6	112.3	112.2
O(1)-C(1)-C(2)	125.0	124.5	125.3	125.0	125.0	125.4	124.9	120.2	125.4	125.4
C(1)-C(2)-N(1)	110.7	111.3	112.9	110.8	110.9	112.4	110.8	109.5	112.5	112.8
C(2)-N(1)-C(3)	121.9	121.8	121.3	121.9	121.9	121.2	121.8	121.0	121.1	121.3
N(1)-C(3)-C(4)	117.5	116.2	116.0	117.2	117.3	116.8	117.2	117.0	116.9	115.9
N(3)-H-H	104.3	104.3	104.2	104.3	104.5	104.3	104.3	104.3	104.5	104.3
N(1)-C(3)-O(3)	122.6	122.9	123.2	122.8	122.8	122.9	122.8	123.1	122.9	123.2
C(4)-C(5)- S	112.3	109.9	109.6	110.1	110.1	109.4	110.6	113.0	110.1	109.6
O(3)-C(3)-C(4)	119.9	120.9	120.7	120.1	119.9	120.3	120.0	119.8	120.1	120.8
C(3)-C(4)- C(5)	110.5	113.8	114.3	111.0	111.0	111.1	110.8	110.5	111.2	114.3
N(2)-C(4)-C(5)	113.9	113.6	113.8	115.6	115.5	115.6	115.6	114.2	115.5	113.8
N(2)-C(6)-O(4)	123.9	122.7	121.8	123.8	123.7	123.9	123.6	120.9	123.9	121.8
N(2)-C(6)-C(7)	114.9	115.5	116.8	114.9	118.9	114.9	114.9	120.2	114.8	116.8
C(4)-N(2)-C(6)	124.2	120.9	122.4	123.8	123.8	123.8	123.8	122.6	123.8	122.3
C(6)-C(7)-C(8)	114.1	113.9	113.9	114.2	114.2	114.1	114.2	112.2	114.2	113.9
C(7)-C(8)-C(9)	112.7	112.7	113.0	112.7	112.7	112.7	112.8	112.4	112.7	113.1
C(8)-C(9)-N(3)	109.9	109.9	109.4	109.9	109.9	109.9	110.2	109.5	109.9	109.4
C(8)-C(9)-C(10)	112.3	112.2	113.9	112.4	112.5	112.3	112.5	112.3	112.5	113.9
O(4)-C(6)- C(7)	121.2	121.8	121.4	121.3	121.4	121.2	121.4	121.4	121.3	121.4
C(9)-C(10)-O(5)	111.4	111.4	110.8	111.4	111.2	111.4	111.3	111.4	111.2	110.9
C(9)-C(10)-O(6)	125.5	125.4	126.4	125.5	126.3	125.5	126.3	125.5	126.3	126.4
C(10)-C(9)-N(3)	110.6	110.6	109.3	110.5	110.6	110.5	110.9	110.6	110.5	109.4
O(5)-C(10)-O(6)	123.1	123.1	122.8	123.2	122.5	123.0	122.4	123.1	122.5	122.8

Na Figura 9, estão representados os confôrmeros obtidos para a glutathiona na forma reduzida para o caso do selênio. Conformações similares também foram obtidas utilizando o método PM3 (observar Apêndice A na página 94).

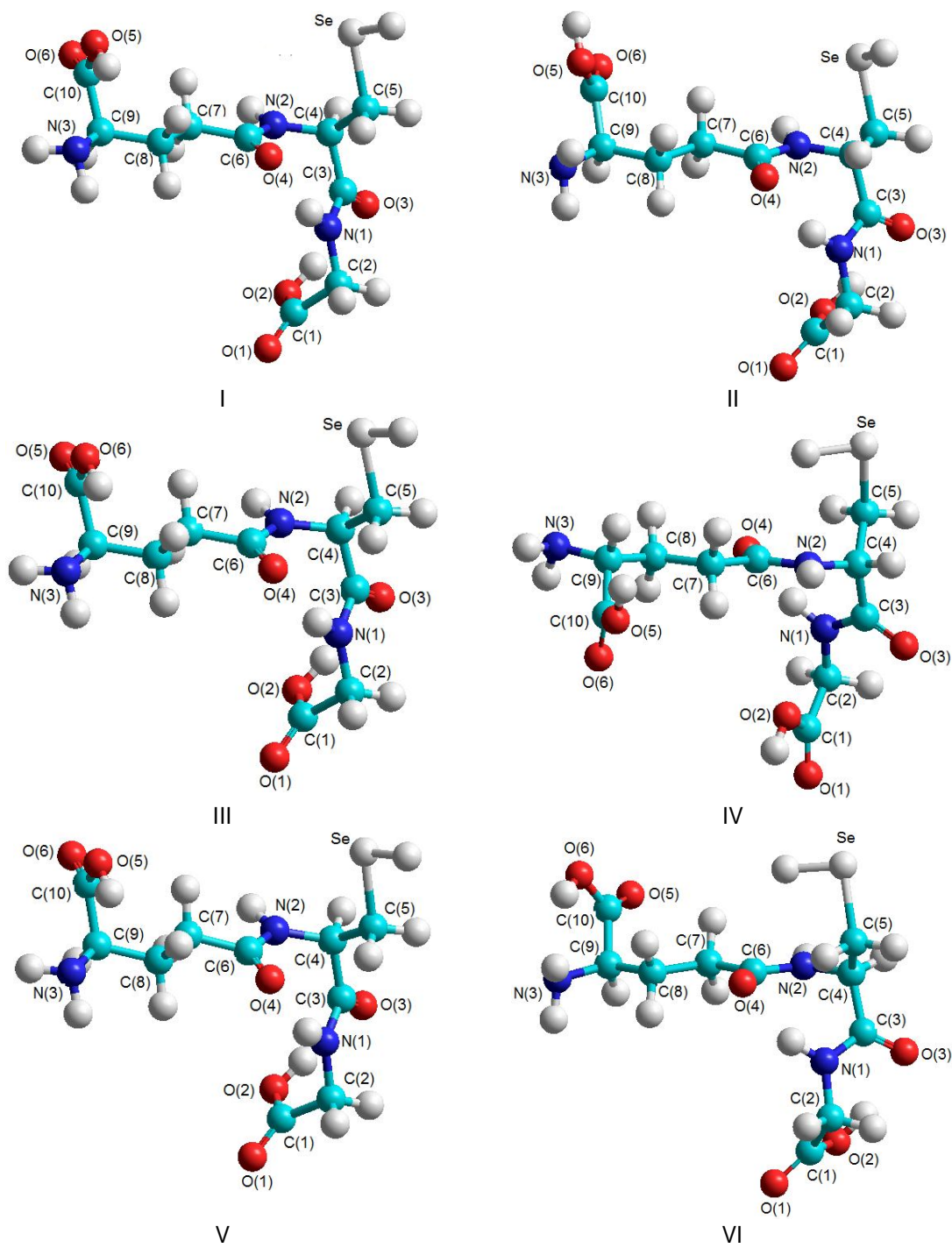


Figura 9. Dez conformações de glutathiona na forma reduzida com selênio, obtidas usando o método MM+. (Continua . . .)

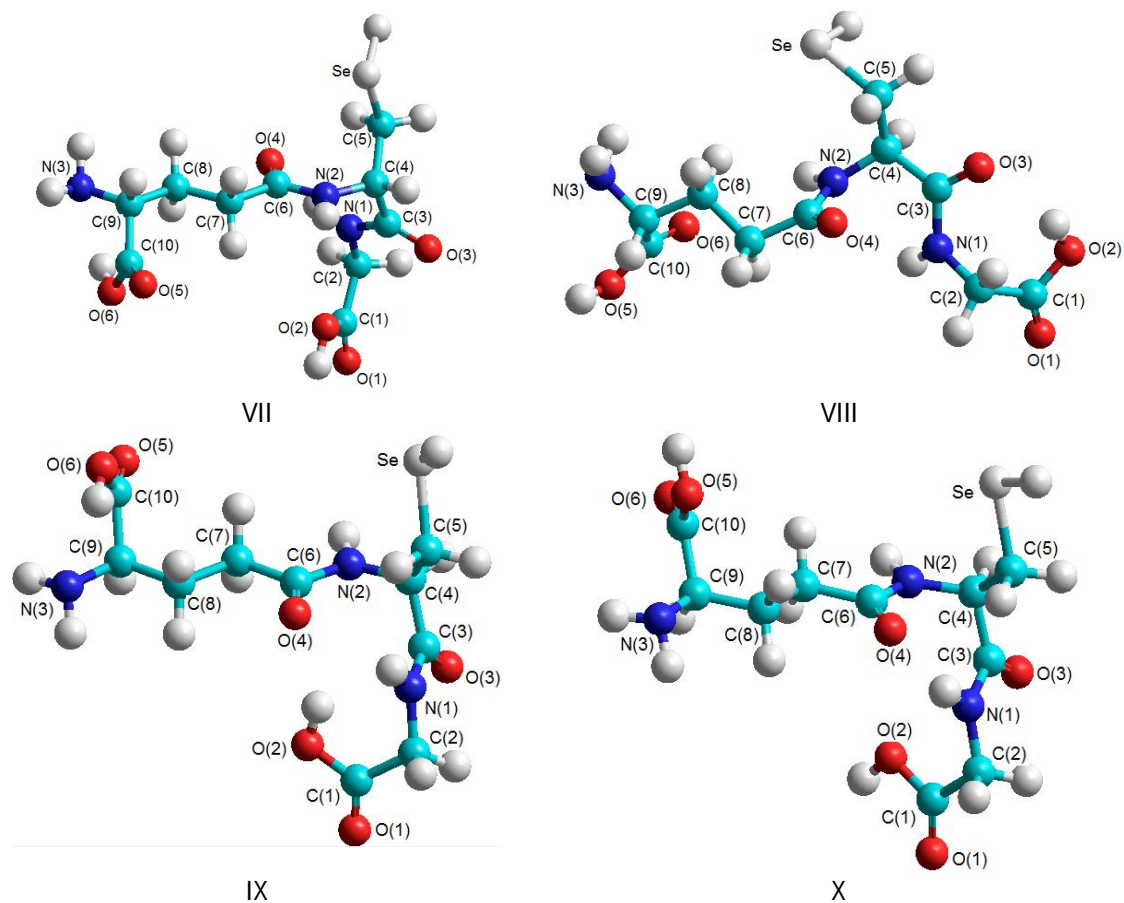


Figura 9. Dez conformações de glutathiona na forma reduzida com selênio, obtidas usando o método MM+.

Tabela 5 - Distâncias obtidas da glutatona reduzida com selênio calculada pelo método MM+. (As tabelas obtidas pelo método PM3 constam no Apêndice A).

Conformação	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Energias (Kcal/mol)	-14.75	-18.79	-14.75	-14.80	-17.73	-15.75	-16.55	-20.68	-5.28	-22.82
Distâncias (Å)										
O(1)-C(1)	1.20	1.20	1.20	1.23	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
O(2)-H	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96	0.97	0.97	0.96	0.97
O(2)-C(1)	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.35	1.33	1.33	1.33	1.33
C(1)-C(2)	1.52	1.52	1.52	1.55	1.52	1.52	1.52	1.51	1.52	1.52
C(2)-N(1)	1.44	1.44	1.44	1.45	1.44	1.44	1.44	1.45	1.45	1.44
C(3)-N(1)	1.37	1.37	1.37	1.37	1.37	1.39	1.37	1.41	1.39	1.37
C(3)-C(4)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.52	1.53
C(3)-O(3)	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.24	1.20	1.21	1.23	1.20
C(4)-C(5)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.54	1.53	1.53	1.53	1.53
Se -C(5)	1.95	1.95	1.95	1.96	1.95	1.93	1.93	1.95	1.95	1.95
C(4)-N(2)	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.46	1.45	1.45	1.44	1.45
N(2)-C(6)	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.41	1.38	1.38	1.38	1.38
N(3)-H	1.01	1.02	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.02
Se -H	1.47	1.47	1.47	1.47	1.47	1.48	1.48	1.47	1.47	1.47
C(6)-C(7)	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.51	1.52	1.52
C(7)-C(8)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53
C(8)-C(9)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53
C(9)-N(3)	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.43	1.44	1.44
C(9)-C(10)	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	1.52	1.51	1.51
C(10)-O(5)	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.35	1.33	1.33
C(10)-O(6)	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.22	1.20	1.20	1.20	1.20

Tabela 6 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutatona reduzida com selênio.

Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	122.9	122.9	123.0	122.3	122.9	120.2	122.3	123.1	122.7	122.3
O(2)-C(1)-C(2)	111.9	111.9	111.9	112.3	111.9	119.6	112.3	111.4	113.1	112.3
O(1)-C(1)-C(2)	125.1	125.0	125.0	125.5	125.0	120.2	125.4	125.5	124.1	125.4
C(1)-C(2)-N(1)	110.8	110.9	110.9	112.4	110.9	109.5	112.5	110.1	112.1	112.4
C(2)-N(1)-C(3)	122.0	122.0	122.0	121.2	122.0	122.0	121.2	122.1	121.9	121.3
N(1)-C(3)-C(4)	116.6	116.6	116.6	116.6	116.6	116.4	116.6	120.5	119.7	116.4
N(3)-H-H	104.3	104.2	104.3	107.2	104.3	103.9	104.3	104.4	104.3	104.5
N(1)-C(3)-O(3)	122.8	122.8	122.8	122.9	122.8	122.8	123.0	118.4	120.5	122.9
C(4)-C(5)- Se	111.7	111.7	111.7	111.8	111.7	112.6	111.0	112.3	111.8	111.7
O(3)-C(3)-C(4)	120.6	120.6	120.6	120.4	120.7	120.7	120.4	121.0	119.8	120.6
C(3)-C(4)- C(5)	110.6	110.6	110.6	111.4	110.7	110.9	111.1	113.5	115.2	110.8
N(2)-C(4)-C(5)	116.0	116.1	116.1	115.9	116.0	116.4	115.5	113.1	115.2	116.0
N(2)-C(6)-O(4)	124.3	124.3	124.3	123.9	124.3	120.9	124.0	123.4	124.7	124.4
N(2)-C(6)-C(7)	114.8	114.7	114.8	114.8	114.8	114.9	114.9	115.3	114.6	114.7
C(4)-N(2)-C(6)	124.0	124.0	124.0	123.8	123.9	122.6	123.9	121.3	123.2	124.0
C(6)-C(7)-C(8)	114.1	114.1	114.1	114.1	114.1	114.0	114.1	111.7	114.0	114.2
C(7)-C(8)-C(9)	112.7	112.8	112.7	112.9	112.7	113.0	112.8	112.6	112.7	112.7
C(8)-C(9)-N(3)	109.9	110.1	109.9	110.3	109.9	110.2	109.9	109.6	109.9	109.9
C(8)-C(9)-C(10)	112.3	112.5	112.3	111.5	112.3	112.5	112.3	113.3	112.4	112.5
O(4)-C(6)- C(7)	120.9	120.9	120.9	121.1	120.9	120.9	121.0	121.3	120.7	120.9
C(9)-C(10)-O(5)	111.3	111.4	111.3	121.0	111.3	111.9	111.4	120.5	111.3	111.2
C(9)-C(10)-O(6)	125.5	126.3	125.6	120.3	125.6	125.2	125.5	121.6	125.6	126.3
C(10)-C(9)-N(3)	110.5	110.9	110.5	110.9	110.6	111.2	110.5	109.3	110.5	110.5
O(5)-C(10)-O(6)	123.1	122.3	123.1	118.6	123.1	122.8	123.1	117.9	123.1	122.5

Na Figura 10, estão representados os confôrmeros obtidos para a glutatona na forma reduzida para o caso do telúrio. Conformações similares também foram obtidas utilizando o método PM3 (observar o Apêndice A na página 97).

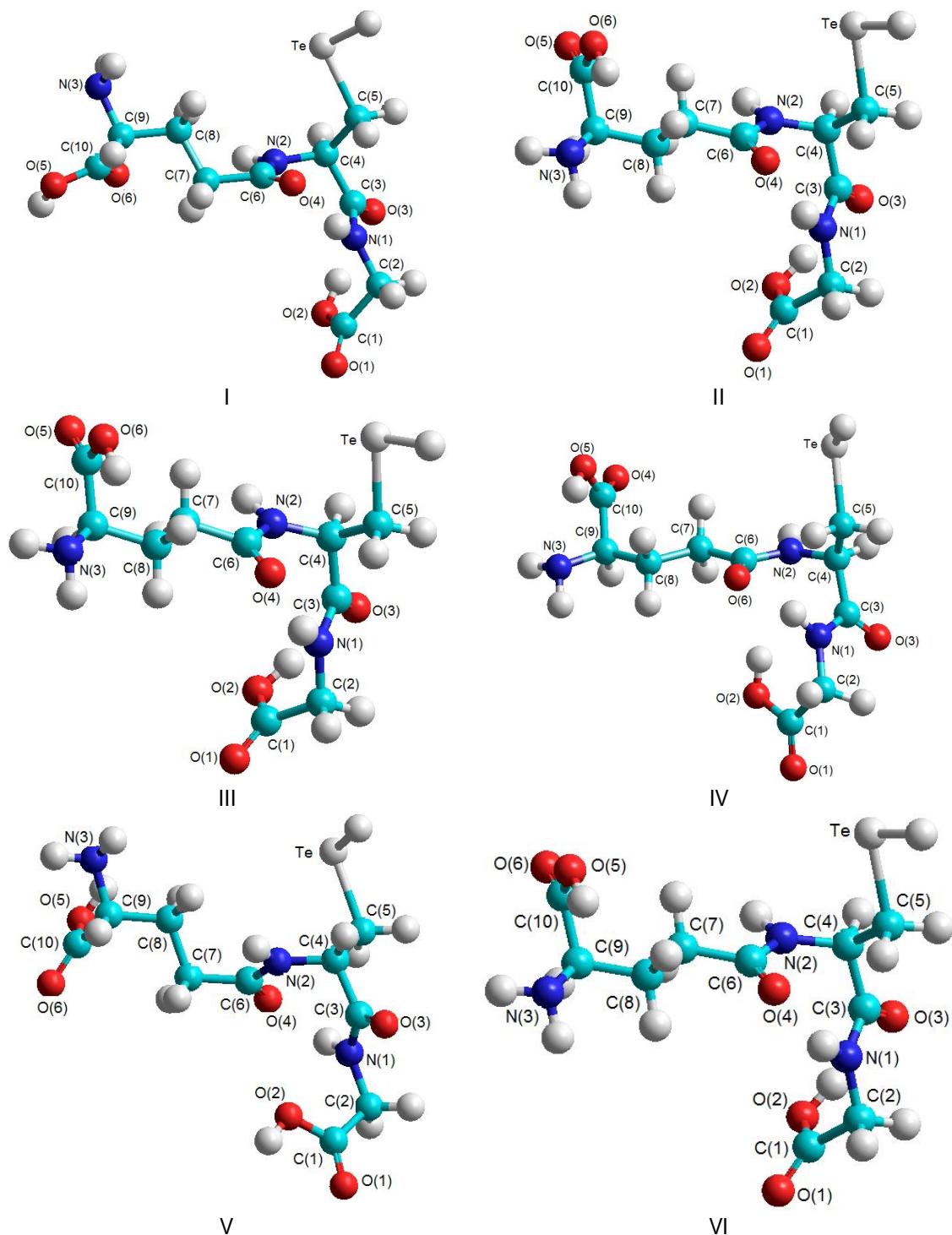


Figura 10. Dez conformações de glutatona na forma reduzida com telúrio, obtidas usando o método MM+. (Continua . . .)

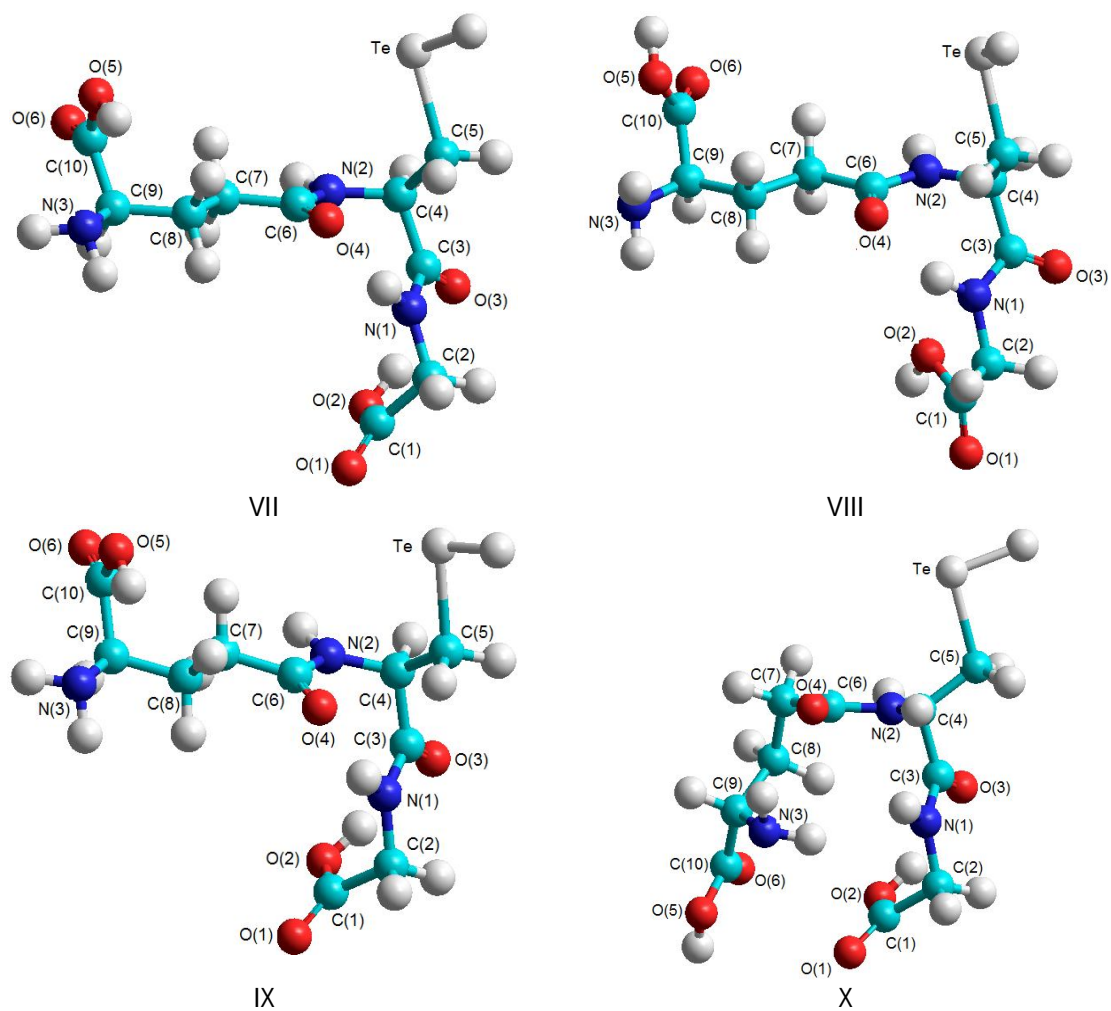


Figura 10. Dez conformações de glutatona na forma reduzida com telúrio, obtidas usando o método MM+.

[illegible]

Tabela 8 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutatona reduzida com telúrio.

Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	123.0	122.9	123.0	122.7	122.3	118.9	123.0	122.3	122.9	123.5
O(2)-C(1)-C(2)	112..0	111.9	111.9	112.9	112.2	121.2	111.9	112.3	111.9	111.9
O(1)-C(1)-C(2)	124.9	125.0	125.0	124.3	125.5	119.9	125.0	125.4	125.0	124.6
C(1)-C(2)-N(1)	111.0	110.9	110.9	112.3	112.3	109.6	110.9	112.4	110.9	110.0
C(2)-N(1)-C(3)	121.9	122.0	122.0	121.5	121.3	122.0	122.0	121.3	122.0	121.7
N(1)-C(3)-C(4)	116.7	116.6	116.6	116.3	116.6	116.6	116.7	116.4	116.6	116.1
N(3)-H-H	104.5	104.3	104.3	104.3	104.3	104.3	104.3	104.3	104.3	105.5
N(1)-C(3)-O(3)	122.8	122.8	122.8	123.1	123.1	122.8	122.8	122.9	122.8	122.8
C(4)-C(5)- Te	112.4	112.4	112.4	112.4	112.5	111.4	112.4	112.4	112.4	112.0
O(3)-C(3)-C(4)	120.6	120.6	120.6	120.7	120.5	120.6	120.6	120.6	120.6	121.0
C(3)-C(4)- C(5)	110.7	110.8	110.8	112.2	111.3	112.0	110.7	110.9	110.8	110.7
N(2)-C(4)-C(5)	116.0	116.0	116.1	114.8	115.7	116.1	116.0	115.9	116.0	110.5
N(2)-C(6)-O(4)	124.6	120.3	121.3	124.2	124.6	117.5	124.3	124.4	124.3	118.3
N(2)-C(6)-C(7)	114.9	114.8	114.8	114.8	115.2	124.4	114.8	114.7	114.8	122.0
C(4)-N(2)-C(6)	124.1	123.9	124.0	123.6	123.9	124.8	123.9	124.0	124.0	126.3
C(6)-C(7)-C(8)	111.8	114.1	114.1	114.0	111.8	114.1	114.0	114.1	114.1	115.6
C(7)-C(8)-C(9)	112.7	112.7	112.7	112.8	112.9	112.7	112.7	112.9	112.7	114.9
C(8)-C(9)-N(3)	109.5	109.9	109.9	109.9	109.8	109.9	109.9	110.2	109.9	111.4
C(8)-C(9)-C(10)	112.8	112.3	112.3	112.3	113.1	112.3	112.3	112.5	112.3	111.9
O(4)-C(6)- C(7)	120.5	120.9	120.9	120.9	120.3	120.9	120.9	120.9	120.9	119.7
C(9)-C(10)-O(5)	111.2	111.3	111.3	111.4	111.4	111.3	111.3	111.3	111.3	111.1
C(9)-C(10)-O(6)	126.4	125.5	125.6	125.6	125.4	125.6	125.5	126.3	125.6	126.5
C(10)-C(9)-N(3)	109.5	110.5	110.5	110.6	110.3	110.6	110.5	110.8	110.5	110.0
O(5)-C(10)-O(6)	122.5	123.2	123.1	123.1	123.2	123.2	123.1	122.4	123.1	122.4

5.3 Forma Oxidada

Conforme o levantamento bibliográfico realizado, verificou-se que os parâmetros geométricos para a glutatona oxidada contendo selênio (GSeSeG) ou telúrio (GTeTeG) ainda não foram obtidos experimentalmente ou teoricamente. Entretanto, os compostos de referência com os dados disponíveis para as comparações estruturais estão limitados a GSSG [57], cistina [62,63] e aos calcogêneos com hidretos simples como H_2S_2 , H_2Se_2 e H_2Te_2 [64,65], que são análogos do peróxido de hidrogênio. Três conformeros para a glutatona oxidada estruturalmente semelhantes, um para cada calcogênio, obtidos através da modelagem computacional, utilizando o método clássico MM+, foram orientados de uma maneira comparável. Os cálculos foram efetuados em analogia com a forma reduzida. Os modelos correspondentes estão representadas na Figura 11, que mostra as porções superiores e inferiores da glutatona sob consideração. Nas tabelas 9 e 10 constam as distâncias interatômicas relacionadas (Å) e energia potencial mínima (kcal/mol) calculadas para a parte superior e inferior das GSSG, GSeSeG e GTeTeG.

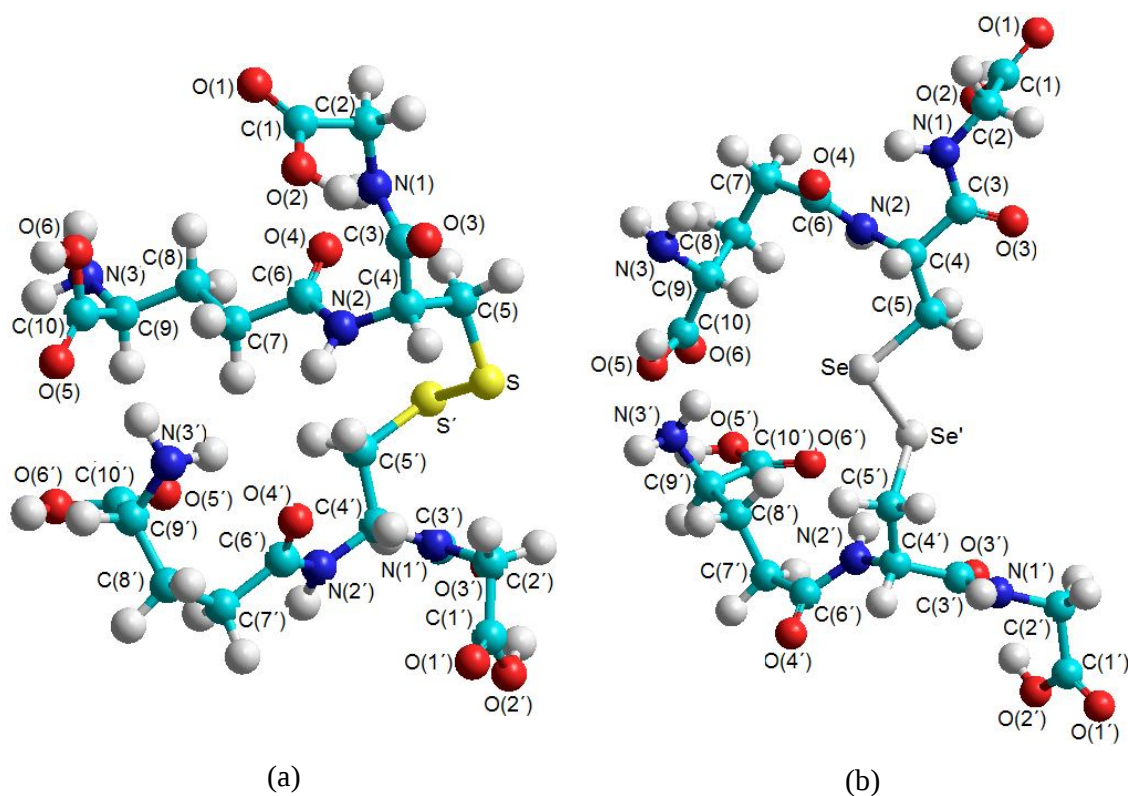


Figura 11. Modelos estruturais propostos para a Glutatona oxidada. (a) GSSG; (b) GSeSeG; (c) GTeTeG. (Continua . . .)

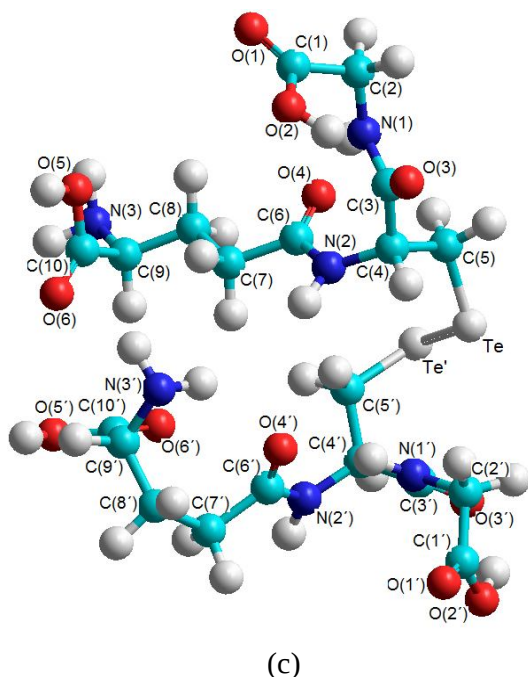


Figura 11. Modelos estruturais propostos para a Glutathiona oxidada. (a) GSSG; (b) GSeSeG; (c) GTeTeG.

Como pode ser observado na Tabela 9 e 10, as distâncias interatômicas em ambas as partes das moléculas praticamente coincidem umas com as outras, e simultaneamente com a porção da glutathiona reduzida, incluindo as distâncias de Ch-C(5). Para os ângulos, as coincidências não são tão marcantes, mas este fato pode ser facilmente explicado pela existência de um número de isômeros conformacionais ainda maior do que na forma reduzida. De maior interesse naturalmente é a ponte recém-formada Ch-Ch que conecta as moléculas iniciais. Essas distâncias (médias calculadas pelo MM+), obtidas neste trabalho são 2,02, 2,35 e 2,72 Å para GSSG, GSeSeG e GTeTeG, respectivamente. O comprimento da ligação da ponte S-S como determinado a partir de difração de raios-X para a glutathiona na forma oxidada é 2,043 Å [57]. Além disso, a mesma distância no H_2S_2 foi calculada utilizando o software computacional Gaussian obtendo 2,065 Å, assim o nosso valor obtido para a GSSG está correto. No que se refere aos valores calculados para GSeSeG e GTeTeG no presente trabalho, eles são similares as correspondentes distâncias determinadas experimentalmente para oito membros homocíclicos S_8 e Se_8 , que são estruturas comuns dos calcogênios [66], bem como para um número de compostos orgânicos relacionados [67], isto é 2,34 Å para o Se-Se e 2,704 Å para Te-Te, respectivamente. Isto permite concluir que as distâncias Ch-Ch são essencialmente independente dos substituintes na maioria dos compostos de calcogênicos a partir da glutathiona oxidada elementar.

Tabela 9 - Distâncias interatômicas selecionadas (Å) e energia potencial mínima (Kcal/mol) calculadas para a parte “superior” das GSSG, GSeSeG e GTeTeG.

Campo de Força	MM+			PM3		
	S	Se	Te	S	Se	Te
<i>Energias</i>	-34.63	-34.76	-34.60	-7118.1	-7186.6	-7150.6
<i>Distâncias</i>						
O(1)-C(1)	1.20	1.20	1.20	1.21	1.21	1.21
O(2)-H	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96
O(2)-C(1)	1.33	1.33	1.33	1.34	1.34	1.34
C(1)-C(2)	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52
C(2)-N(1)	1.44	1.44	1.44	1.47	1.47	1.48
C(3)-N(1)	1.37	1.37	1.37	1.41	1.40	1.37
C(3)-C(4)	1.53	1.53	1.53	1.54	1.53	1.52
C(3)-O(3)	1.20	1.20	1.20	1.22	1.23	1.26
C(4)-C(5)	1.54	1.54	1.54	1.52	1.51	1.51
S/Se/Te-C(5)	1.82	1.93	2.13	1.82	1.94	2.19
C(4)-N(2)	1.45	1.45	1.45	1.48	1.48	1.48
N(2)-C(6)	1.37	1.37	1.37	1.41	1.42	1.42
N(3)-H	1.01	1.01	1.01	0.99	0.99	0.99

Tabela 10 - Distâncias interatômicas selecionadas (Å) e energia potencial mínima (Kcal/mol) calculadas para a parte “inferior” da GSSG, GSeSeG e GTeTeG.

Campo de força Parâmetros	MM+			PM3		
	S	Se	Te	S	Se	Te
Energias	-34.63	-34.76	-34.60	-7118.1	-7186.6	-7150.6
<i>Distâncias</i>						
O(1')-C(1')	1.20	1.20	1.20	1.21	1.21	1.21
O(2')-H	0.97	0.97	0.97	0.95	0.95	0.95
O(2')-C(1')	1.33	1.33	1.33	1.35	1.34	1.35
C(1')-C(2')	1.52	1.52	1.52	1.51	1.52	1.51
C(2')-N(1')	1.44	1.44	1.44	1.47	1.48	1.47
C(3')-N(1')	1.37	1.37	1.37	1.42	1.37	1.39
C(3')-C(4')	1.53	1.53	1.53	1.54	1.53	1.54
C(3')-O(3')	1.20	1.20	1.20	1.21	1.26	1.25
C(4')-C(5')	1.53	1.53	1.53	1.53	1.51	1.50
S/Se/Te-C(5')	1.82	1.96	2.14	1.83	1.97	2.20
C(4')-N(2')	1.45	1.45	1.45	1.49	1.48	1.49
N(2')-C(6')	1.38	1.38	1.38	1.44	1.44	1.43
N(3')-H	1.01	1.01	1.01	0.99	0.99	1.00

A partir das Tabelas 9 e 10 constata-se que as principais distâncias interatômicas em ambas as partes dos modelos são idênticas. Também deve ser lembrado que, após a condensação este sistema é provido de um novo grau de liberdade devido à rotação livre em torno da ligação Ch-Ch. Isto permite que a parte superior da glutathiona oxidada tenha a possibilidade de isomerismo cis-trans em relação à outra metade (parte inferior) de Glutathiona. Naturalmente, esta capacidade torna disponível uma grande população de confôrmeros intermediários, representados graficamente nas figuras 15, 16 e 17 a seguir. Assim, nossos dados preenchem a lacuna em características estruturais das selenoglutationas e teluroglutationas.

Na Figura 12, estão representados os confôrmeros obtidos para a glutatona na forma oxidada para o caso do enxofre. Conformações similares também foram obtidas utilizando o método PM3 (observar o Apêndice B na página 100).

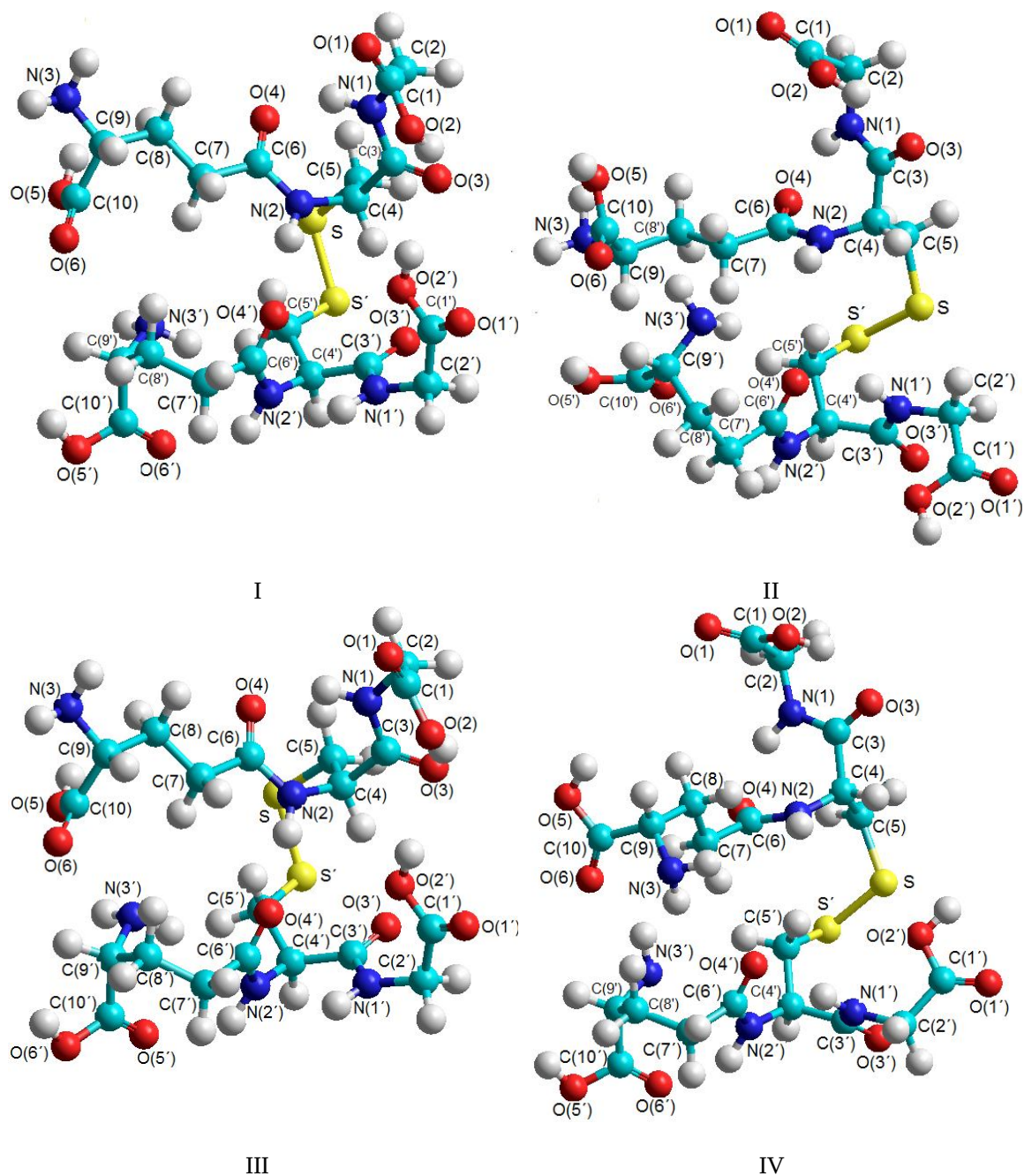


Figura 12 - Dez conformações de glutatona na forma oxidada com enxofre, obtidas usando o método MM+. (Continua . . .)

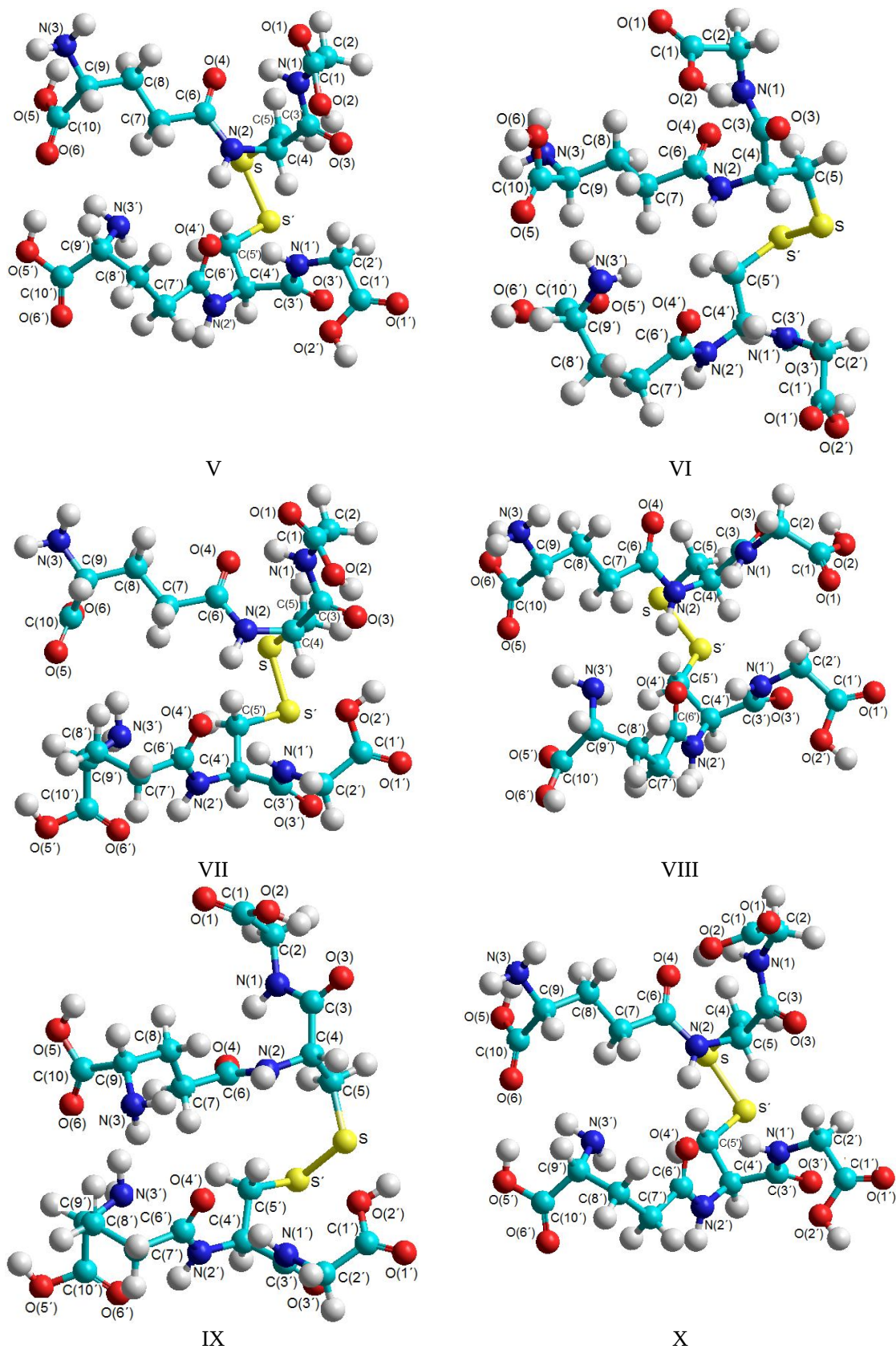


Figura 12 - Dez conformações de glutatona na forma oxidada com enxofre, obtidas usando o método MM+.

Tabela 11 - Distâncias obtidas da glutathione oxidada com enxofre calculada pelo método MM+ (Parte superior)

[illegible]

Tabela 12 - Distâncias obtidas da glutathiona oxidada com enxofre calculada pelo método MM+ (Parte inferior)

Conformação	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Distâncias (Å)										
O(1)-C(1)	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.22	1.20	1.20	1.20	1.20
O(2)-H	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97
O(2)-C(1)	1.32	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.32	1.33	1.33	1.33
C(1)-C(2)	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.51	1.51	1.52	1.52	1.52
C(2)-N(1)	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44
C(3)-N(1)	1.38	1.37	1.37	1.37	1.37	1.37	1.39	1.37	1.37	1.37
C(3)-C(4)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.52	1.53	1.53	1.53
C(3)-O(3)	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.23	1.20	1.20	1.20
C(4)-C(5)	1.54	1.54	1.54	1.53	1.54	1.54	1.53	1.53	1.54	1.54
S -C(5)	1.82	1.82	1.82	1.82	1.79	1.82	1.79	1.82	1.82	1.79
C(4)-N(2)	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45
N(2)-C(6)	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38
N(3)-H	1.01	1.01	1.02	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01
C(6)-C(7)	1.52	1.52	1.51	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52
C(7)-C(8)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.54	1.53	1.53
C(8)-C(9)	1.53	1.54	1.53	1.53	1.54	1.54	1.53	1.55	1.53	1.54
C(9)-N(3)	1.44	1.43	1.43	1.44	1.43	1.43	1.43	1.44	1.43	1.43
C(9)-C(10)	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	1.55	1.51	1.51
C(10)-O(5)	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33
C(10)-O(6)	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.25	1.20	1.20

Tabela 13 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutatona oxidada com enxofre (parte superior)

Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	123.0	123.0	123.0	122.3	123.0	122.9	122.8	123.2	123.0	122.8
O(2)-C(1)-C(2)	111.9	111.8	111.9	111.9	111.8	111.8	113.0	111.7	111.8	112.6
O(1)-C(1)-C(2)	125.0	125.0	125.0	125.7	125.0	125.1	124.0	125.0	125.1	124.6
C(1)-C(2)-N(1)	110.6	110.5	110.6	112.3	110.6	110.5	110.4	109.4	110.0	111.8
C(2)-N(1)-C(3)	121.8	121.8	121.8	121.0	121.9	121.9	121.6	121.7	121.7	122.0
N(1)-C(3)-C(4)	116.3	117.0	116.5	116.7	116.8	117.0	116.5	120.3	117.1	119.6
N(3)-H-H	1.01	105.1	104.4	104.3	104.3	106.9	104.4	104.3	104.4	104.3
N(1)-C(3)-O(3)	122.7	122.7	122.7	122.7	122.8	122.7	123.2	118.7	122.7	120.4
C(4)-C(5)-S	113.7	111.8	113.9	110.6	114.0	111.7	114.8	114.2	110.2	114.1
O(3)-C(3)-C(4)	120.8	120.2	120.8	120.6	120.2	120.2	120.2	120.9	120.1	119.9
C(3)-C(4)-C(5)	110.6	111.0	110.7	112.5	111.6	111.1	110.5	114.2	111.6	112.1
N(2)-C(4)-C(5)	117.0	116.9	116.9	113.6	115.8	116.8	116.2	113.9	116.2	115.2
N(2)-C(6)-O(4)	124.1	123.7	124.1	124.5	123.8	123.6	123.8	122.8	123.9	124.5
N(2)-C(6)-C(7)	114.8	115.2	114.8	115.6	115.1	115.3	114.6	114.9	115.7	114.8
C(4)-N(2)-C(6)	124.1	123.7	124.1	124.5	123.8	123.6	124.0	121.6	123.5	123.4
C(6)-C(7)-C(8)	113.6	114.1	113.8	114.8	113.8	114.0	113.8	114.1	112.2	113.8
C(7)-C(8)-C(9)	113.1	112.8	113.0	116.3	112.9	112.9	112.6	112.5	113.9	112.9
C(8)-C(9)-N(3)	109.5	109.8	109.3	110.2	109.7	110.6	109.7	109.8	110.5	109.7
C(8)-C(9)-C(10)	113.8	113.0	115.1	112.2	112.9	113.2	112.7	112.3	112.3	112.9
O(4)-C(6)-C(7)	121.6	121.0	121.7	120.2	121.0	120.9	121.5	122.2	120.3	120.7
C(9)-C(10)-O(5)	111.4	110.9	121.6	111.7	111.2	111.3	120.8	111.2	111.7	111.2
C(9)-C(10)-O(6)	125.6	126.6	120.9	125.6	125.8	126.4	121.6	125.7	125.4	125.8
C(10)-C(9)-N(3)	109.8	110.7	109.2	110.5	110.0	110.9	109.6	110.2	110.2	110.0
O(5)-C(10)-O(6)	122.9	122.4	117.3	122.6	122.9	122.3	117.5	123.0	122.7	122.9

Tabela 14 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutathiona oxidada com enxofre (parte inferior)

Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	122.5	122.2	122.4	123.0	122.2	122.8	122.9	122.3	122.3	122.3
O(2)-C(1)-C(2)	112.2	112.3	112.2	111.8	112.1	113.0	110.7	111.7	112.0	112.2
O(1)-C(1)-C(2)	125.3	125.3	125.3	125.2	125.5	124.0	126.3	125.9	125.5	125.4
C(1)-C(2)-N(1)	112.5	112.5	112.3	110.0	112.6	110.4	111.1	112.4	112.5	112.7
C(2)-N(1)-C(3)	121.3	120.9	121.3	121.8	120.9	121.5	122.0	120.8	121.0	120.9
N(1)-C(3)-C(4)	116.5	116.9	116.6	117.0	117.5	116.6	118.7	118.2	116.6	117.6
N(3)-H-H	104.2	104.4	104.1	104.4	104.4	104.4	104.7	104.4	104.3	104.5
N(1)-C(3)-O(3)	121.9	122.8	121.9	122.7	122.5	123.2	120.8	122.0	122.7	122.5
C(4)-C(5)-S	114.3	111.6	114.4	110.4	112.3	111.6	113.1	112.8	110.2	112.5
O(3)-C(3)-C(4)	121.5	120.3	121.4	120.2	119.8	120.0	120.4	119.6	120.6	119.9
C(3)-C(4)-C(5)	118.3	114.5	118.0	111.6	113.3	114.2	114.6	113.5	112.5	113.3
N(2)-C(4)-C(5)	109.7	112.1	109.7	116.4	112.9	112.4	112.6	112.3	113.8	112.7
N(2)-C(6)-O(4)	121.3	123.8	123.0	123.9	123.6	123.8	124.9	123.3	124.1	123.7
N(2)-C(6)-C(7)	116.6	115.0	116.7	115.6	115.2	114.9	115.7	115.0	115.6	115.2
C(4)-N(2)-C(6)	121.2	123.7	121.3	123.6	123.6	123.8	123.8	123.4	124.5	123.6
C(6)-C(7)-C(8)	114.3	116.0	114.3	112.0	115.0	116.4	113.9	116.0	114.9	115.0
C(7)-C(8)-C(9)	116.1	116.9	116.1	113.9	115.2	117.0	115.5	115.7	116.2	115.4
C(8)-C(9)-N(3)	110.3	110.5	110.4	110.4	110.8	110.5	110.0	107.5	110.1	110.8
C(8)-C(9)-C(10)	112.4	113.7	112.4	112.3	113.7	113.7	112.2	106.1	112.2	113.7
O(4)-C(6)-C(7)	120.2	121.0	120.2	120.4	120.9	121.2	119.3	121.6	120.2	120.9
C(9)-C(10)-O(5)	111.9	112.4	111.9	111.7	111.3	112.4	111.3	113.9	111.6	111.3
C(9)-C(10)-O(6)	124.9	124.8	124.8	125.4	126.0	124.9	125.8	120.5	125.6	126.0
C(10)-C(9)-N(3)	110.3	109.7	110.2	110.2	110.0	109.7	110.6	111.3	110.5	110.1
O(5)-C(10)-O(6)	123.1	122.7	123.1	122.7	122.6	122.6	122.8	118.6	122.7	122.6

Na Figura 13, estão representados os confôrmeros obtidos para a glutatona na forma oxidada para o caso do selênio. Conformações similares também foram obtidas utilizando o método PM3 (observar o Apêndice B na página 107).

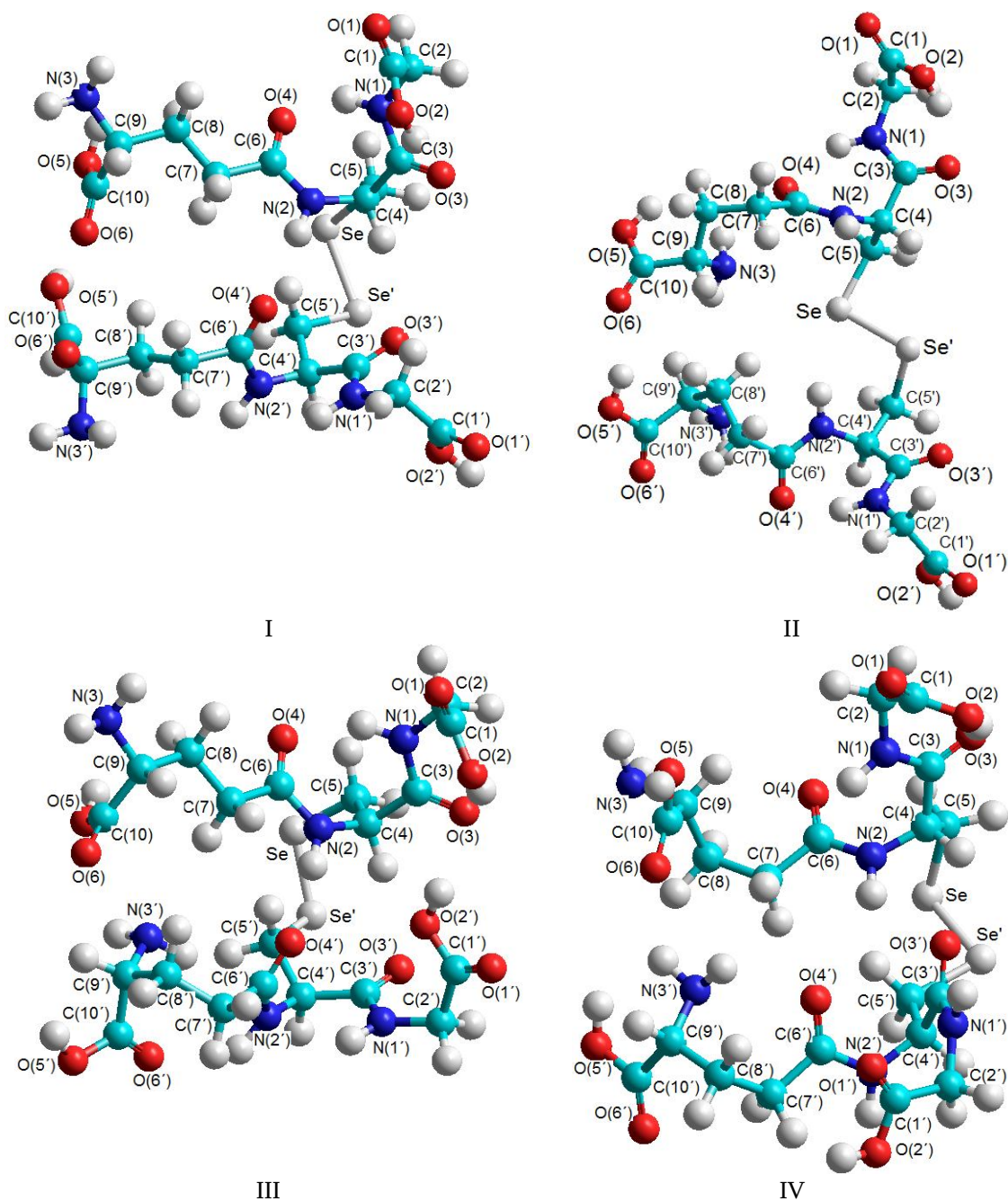


Figura 13 – Dez conformações de glutatona na forma oxidada com selênio, obtidas usando o método MM+. (Continua...)

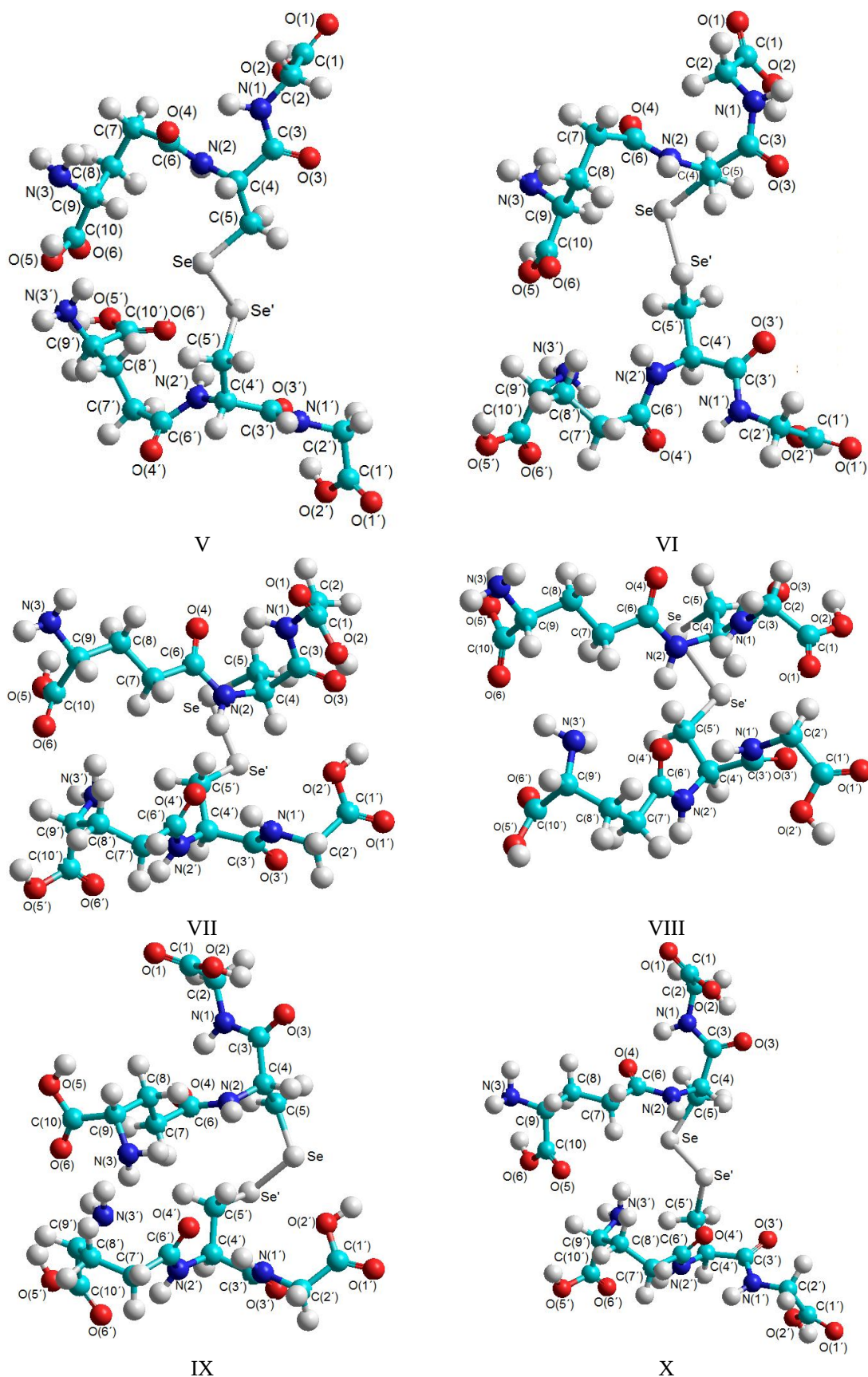


Figura 13 – Dez conformações de glutathiona na forma oxidada com selênio, obtidas usando o método MM+.

Tabela 15 - Distâncias obtidas da glutathiona oxidada com selênio calculada pelo método MM+ (parte superior)

[illegible]

Tabela 16 - Distâncias obtidas da glutathiona oxidada com selênio calculada pelo método MM+ (parte inferior)

Conformação	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Distâncias (Å)										
O(1)-C(1)	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
O(2)-H	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97
O(2)-C(1)	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33
C(1)-C(2)	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.51	1.52	1.52
C(2)-N(1)	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44
C(3)-N(1)	1.38	1.38	1.37	1.38	1.37	1.38	1.38	1.37	1.37	1.38
C(3)-C(4)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.52	1.52	1.53	1.53	1.52
C(3)-O(3)	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
C(4)-C(5)	1.53	1.53	1.54	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.54	1.53
Se -C(5)	1.96	1.96	1.82	1.96	1.96	1.96	1.96	1.93	1.82	1.95
C(4)-N(2)	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45
N(2)-C(6)	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.37	1.37	1.38	1.38	1.38
N(3)-H	1.02	1.02	1.02	1.01	1.01	1.02	1.02	1.01	1.01	1.01
C(6)-C(7)	1.52	1.52	1.51	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52
C(7)-C(8)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.54	1.53	1.53	1.54	1.53	1.53
C(8)-C(9)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.55	1.54	1.53
C(9)-N(3)	1.44	1.44	1.43	1.43	1.44	1.44	1.44	1.44	1.43	1.43
C(9)-C(10)	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	1.55	1.51	1.51
C(10)-O(5)	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33
C(10)-O(6)	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.25	1.20	1.20

Tabela 17 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutatona oxidada com selênio (parte superior).

Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	123.0	123.0	123.0	123.0	122.2	122.7	122.9	123.2	125.2	122.9
O(2)-C(1)-C(2)	112.0	111.9	111.9	112.2	112.4	112.8	113.0	111.7	111.9	111.9
O(1)-C(1)-C(2)	124.9	125.0	125.0	124.7	125.4	124.4	124.0	125.2	125.2	125.0
C(1)-C(2)-N(1)	111.0	110.6	110.6	111.3	112.6	111.8	110.4	109.5	110.2	110.7
C(2)-N(1)-C(3)	121.9	121.9	121.8	121.9	121.2	127.2	121.7	121.7	121.9	121.9
N(1)-C(3)-C(4)	116.5	116.8	116.5	116.5	115.5	123.9	116.3	120.5	117.0	116.6
N(3)-H-H	104.3	105.2	104.4	104.3	104.5	104.5	104.3	104.3	104.6	104.3
N(1)-C(3)-O(3)	122.5	122.9	122.7	122.6	122.9	117.5	123.3	118.8	122.7	122.8
C(4)-C(5)-Se	115.7	112.5	113.9	116.1	110.2	116.3	108.8	113.3	110.2	115.6
O(3)-C(3)-C(4)	120.9	120.4	120.8	120.9	121.6	118.6	120.3	120.7	120.2	120.7
C(3)-C(4)-C(5)	110.5	110.9	110.7	112.6	113.7	111.6	110.5	114.0	111.8	111.0
N(2)-C(4)-C(5)	111.6	115.5	117.0	115.6	109.2	121.5	116.2	113.9	115.9	116.5
N(2)-C(6)-O(4)	124.0	124.0	124.1	123.2	123.6	125.8	123.9	123.0	123.9	124.2
N(2)-C(6)-C(7)	114.9	115.2	114.8	115.0	115.3	114.6	114.7	114.7	115.8	114.5
C(4)-N(2)-C(6)	124.1	123.8	124.1	122.2	122.8	126.5	124.0	121.8	123.5	124.0
C(6)-C(7)-C(8)	113.6	114.8	113.9	114.9	112.0	111.9	113.6	114.4	112.8	114.2
C(7)-C(8)-C(9)	113.0	113.2	113.0	113.6	113.5	113.6	112.8	112.4	113.7	112.6
C(8)-C(9)-N(3)	109.6	111.5	109.3	109.1	110.4	110.6	109.5	109.9	110.7	109.9
C(8)-C(9)-C(10)	112.5	114.0	115.2	112.9	112.9	113.6	113.5	112.4	112.4	111.9
O(4)-C(6)-C(7)	121.0	120.7	121.7	121.8	121.2	119.6	121.4	122.3	120.2	121.4
C(9)-C(10)-O(5)	111.2	111.8	121.7	110.8	111.3	111.3	121.1	111.3	111.8	111.4
C(9)-C(10)-O(6)	125.9	125.0	120.9	126.9	125.9	125.9	121.5	125.8	125.4	125.8
C(10)-C(9)-N(3)	109.9	110.0	109.2	109.5	110.6	110.5	109.6	110.3	110.2	110.5
O(5)-C(10)-O(6)	122.8	123.0	117.3	122.2	122.8	122.8	117.4	123.0	122.8	122.9

Tabela 18 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutathiona oxidada com selênio (parte inferior).

Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	122.1	122.4	122.4	122.4	123.1	122.4	122.9	122.4	122.4	122.3
O(2)-C(1)-C(2)	112.4	112.2	112.2	110.9	112.2	112.2	110.8	111.7	112.0	112.3
O(1)-C(1)-C(2)	125.4	125.4	125.4	126.7	124.7	125.4	126.2	125.8	125.6	125.4
C(1)-C(2)-N(1)	112.5	112.6	112.3	110.5	110.9	112.4	111.4	112.5	112.5	112.4
C(2)-N(1)-C(3)	121.1	121.0	121.3	126.3	121.6	121.2	122.0	120.8	120.9	121.4
N(1)-C(3)-C(4)	115.7	115.6	116.6	121.4	115.7	115.4	118.5	117.9	116.5	115.9
N(3)-H-H	103.6	103.2	104.1	103.3	103.9	103.0	104.9	104.2	104.0	104.9
N(1)-C(3)-O(3)	122.2	122.4	121.9	118.3	122.8	122.8	120.9	122.3	122.9	122.8
C(4)-C(5)-Se	114.6	113.1	114.4	112.8	110.9	111.5	112.9	112.4	110.1	111.9
O(3)-C(3)-C(4)	122.0	121.9	121.4	120.4	121.5	121.8	120.5	119.8	120.7	121.0
C(3)-C(4)-C(5)	117.1	114.3	118.0	115.3	112.6	115.3	114.0	112.8	112.2	116.6
N(2)-C(4)-C(5)	110.1	112.9	109.8	110.4	109.5	110.6	112.9	113.1	114.4	114.3
N(2)-C(6)-O(4)	123.6	123.0	123.0	122.7	124.4	122.7	123.9	123.4	124.3	123.9
N(2)-C(6)-C(7)	115.7	116.1	116.7	114.9	114.0	115.7	115.7	114.8	115.4	116.3
C(4)-N(2)-C(6)	120.7	122.0	121.3	121.2	122.9	122.6	123.8	123.7	124.5	123.2
C(6)-C(7)-C(8)	111.2	115.0	114.4	116.0	110.6	114.3	113.8	116.3	115.3	114.9
C(7)-C(8)-C(9)	113.9	114.8	116.1	115.3	112.9	114.8	115.3	115.9	117.9	115.7
C(8)-C(9)-N(3)	109.5	110.0	110.4	110.3	109.8	110.4	110.0	113.3	110.2	109.8
C(8)-C(9)-C(10)	112.9	112.8	112.4	113.5	112.7	113.2	112.2	106.2	114.8	112.4
O(4)-C(6)-C(7)	120.8	120.7	120.2	122.4	121.5	121.2	119.3	121.7	120.4	119.8
C(9)-C(10)-O(5)	111.8	111.7	111.9	111.1	110.9	111.5	111.4	120.9	111.4	111.3
C(9)-C(10)-O(6)	125.2	125.3	124.9	126.3	126.0	125.6	125.9	120.5	126.3	125.7
C(10)-C(9)-N(3)	110.3	110.6	110.2	110.4	109.4	110.5	110.7	111.3	109.9	110.8
O(5)-C(10)-O(6)	123.0	122.9	123.2	122.6	123.0	122.9	122.8	118.6	122.4	122.9

Na Figura 14, estão representados os confôrmeros obtidos para a glutaciona na forma oxidada para o caso do telúrio. Conformações similares também foram obtidas utilizando o método PM3 (observar o Apêndice B na página 114).

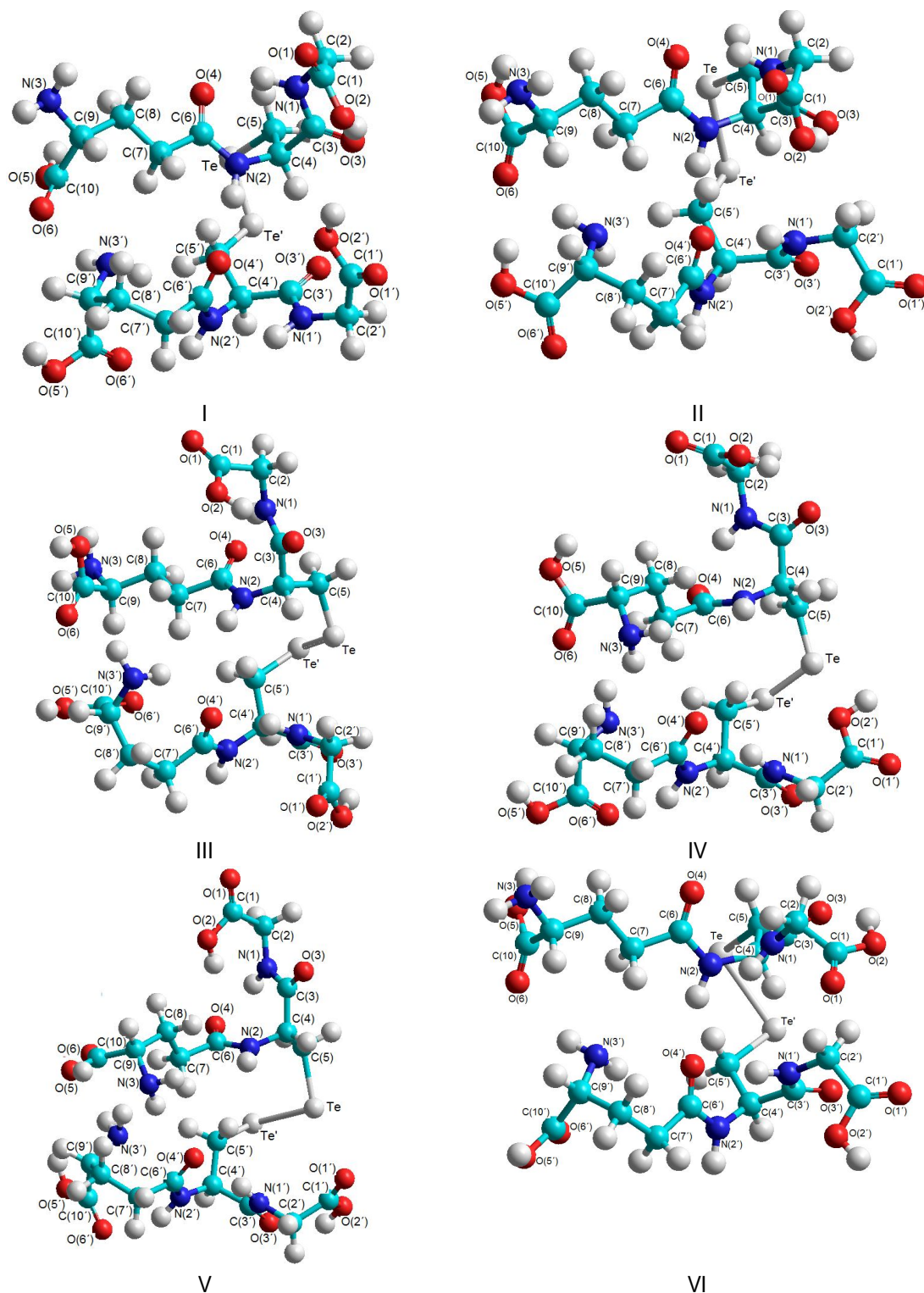


Figura 14 – Dez conformações de glutaciona na forma oxidada com telúrio, obtidas usando o método MM+. (Continua...)

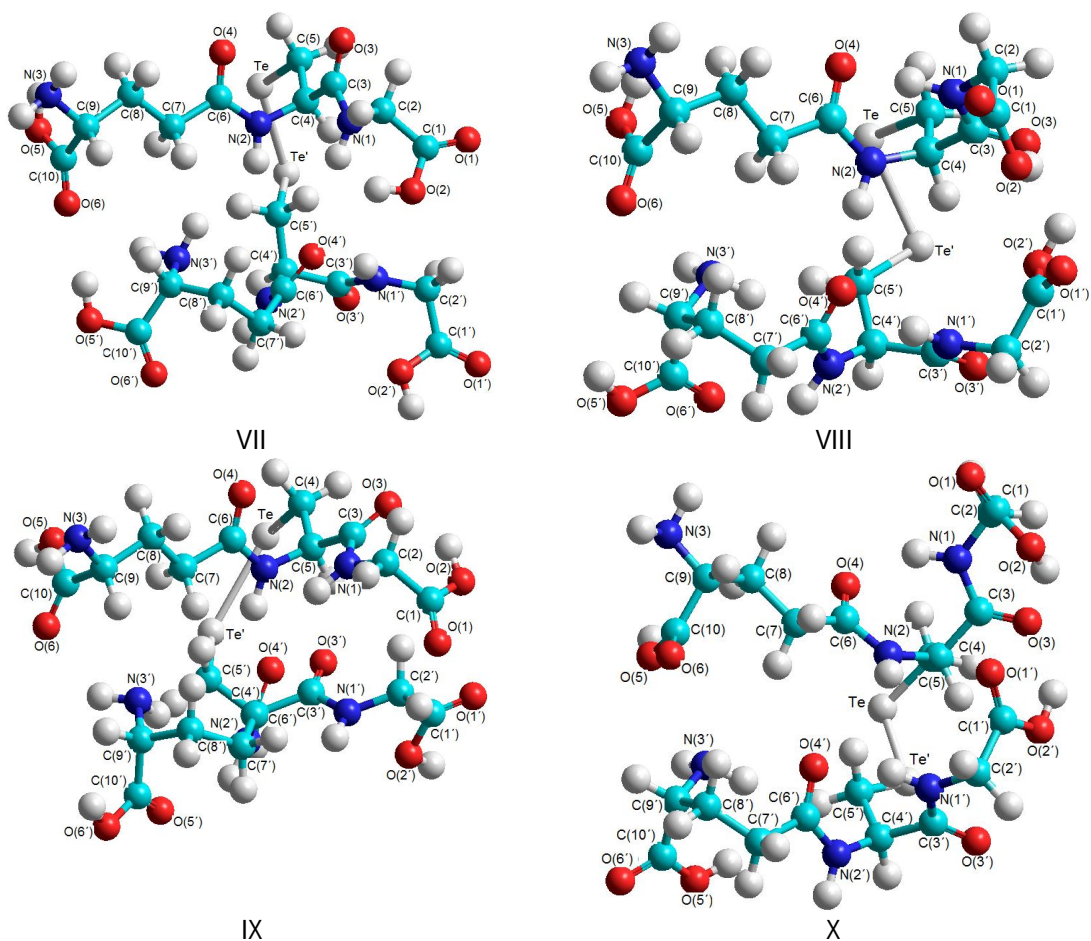


Figura 14 – Dez conformações de glutatona na forma oxidada com telúrio, obtidas usando o método MM+.

Tabela 19 - Distâncias obtidas da glutathiona oxidada com telúrio calculada pelo método MM+ (parte superior)

[illegible]

Tabela 20 - Distâncias obtidas da glutatona oxidada com telúrio calculada pelo método MM+ (parte inferior)

Conformação	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Distâncias (Å)										
O(1)-C(1)	1.20	1.20	1.22	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.22
O(2)-H	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97
O(2)-C(1)	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33
C(1)-C(2)	1.52	1.52	1.51	1.52	1.51	1.52	1.52	1.51	1.52	1.50
C(2)-N(1)	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44
C(3)-N(1)	1.37	1.37	1.37	1.37	1.37	1.37	1.37	1.37	1.37	1.37
C(3)-C(4)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.52	1.53	1.52	1.53	1.53	1.53
C(3)-O(3)	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
C(4)-C(5)	1.54	1.53	1.54	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.52	1.54
Te -C(5)	1.82	2.13	1.82	2.14	2.13	2.13	2.13	2.14	2.13	1.82
C(4)-N(2)	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45
N(2)-C(6)	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38
N(3)-H	1.02	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.02	1.01	1.01	1.01
C(6)-C(7)	1.51	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.51	1.51
C(7)-C(8)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.54	1.53	1.53	1.53	1.53
C(8)-C(9)	1.53	1.54	1.54	1.53	1.54	1.55	1.54	1.53	1.53	1.55
C(9)-N(3)	1.43	1.43	1.43	1.43	1.43	1.44	1.44	1.43	1.43	1.44
C(9)-C(10)	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	1.55	1.52	1.51	1.51	1.54
C(10)-O(5)	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.36
C(10)-O(6)	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.25	1.20	1.20	1.20	1.23

Tabela 21 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutatona oxidada com telúrio (parte superior).

Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	123.0	123.0	122.9	122.9	122.8	123.2	123.1	123.0	123.1	122.8
O(2)-C(1)-C(2)	111.8	111.9	111.8	111.7	112.3	111.6	112.0	112.1	111.8	113.1
O(1)-C(1)-C(2)	125.0	125.0	125.0	125.2	124.8	125.2	124.8	124.7	125.0	124.0
C(1)-C(2)-N(1)	110.6	110.6	110.5	109.9	111.3	109.7	112.8	110.6	109.6	110.4
C(2)-N(1)-C(3)	121.8	121.9	121.8	121.8	122.2	121.9	123.3	121.7	121.8	121.3
N(1)-C(3)-C(4)	116.4	116.8	117.0	116.9	117.3	120.5	112.6	117.3	114.7	116.4
N(3)-H-H	104.4	104.3	106.9	104.5	104.2	104.3	104.2	104.3	104.5	104.4
N(1)-C(3)-O(3)	122.8	122.9	122.7	122.8	121.5	118.6	127.9	122.7	122.9	123.4
C(4)-C(5)-Te	113.9	111.2	111.8	110.3	112.3	112.6	111.0	115.4	110.6	113.9
O(3)-C(3)-C(4)	120.8	120.3	120.3	120.2	121.1	120.8	119.4	119.9	121.9	120.3
C(3)-C(4)-C(5)	110.7	111.8	111.0	111.6	119.4	114.0	116.2	110.4	116.8	109.2
N(2)-C(4)-C(5)	117.0	115.5	116.8	116.4	112.8	113.6	116.0	116.9	113.4	117.7
N(2)-C(6)-O(4)	123.5	123.9	123.7	124.0	124.6	122.9	120.9	124.0	123.2	122.8
N(2)-C(6)-C(7)	114.7	114.9	115.3	115.6	114.9	114.8	118.8	114.9	115.4	115.9
C(4)-N(2)-C(6)	124.1	123.9	123.6	123.5	123.5	121.9	123.5	124.0	122.3	123.5
C(6)-C(7)-C(8)	113.9	113.8	114.0	111.8	111.9	114.2	108.4	113.5	114.5	114.0
C(7)-C(8)-C(9)	112.9	112.9	112.8	113.9	114.0	112.5	112.3	113.3	112.5	112.9
C(8)-C(9)-N(3)	109.3	109.7	110.6	110.5	110.5	109.8	109.9	109.5	109.6	109.6
C(8)-C(9)-C(10)	115.3	112.7	113.0	112.3	112.6	112.4	112.8	113.9	114.2	114.1
O(4)-C(6)-C(7)	121.7	121.0	120.9	120.3	120.3	122.3	120.2	121.4	121.4	121.1
C(9)-C(10)-O(5)	121.7	111.2	111.3	111.7	111.6	111.2	111.2	111.4	111.3	120.8
C(9)-C(10)-O(6)	120.9	125.8	126.4	125.5	125.6	125.8	125.7	125.6	126.3	121.2
C(10)-C(9)-N(3)	109.2	110.0	111.0	110.2	110.2	110.2	110.6	109.8	109.6	109.5
O(5)-C(10)-O(6)	117.3	122.9	122.3	122.7	122.8	122.9	123.0	122.9	122.3	117.8

Tabela 22 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutatona oxidada com telúrio (parte inferior).

Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	122.4	122.3	122.8	122.3	122.2	122.4	122.3	122.9	122.3	123.4
O(2)-C(1)-C(2)	112.1	125.6	113.0	112.0	111.5	111.7	112.2	111.4	112.0	112.3
O(1)-C(1)-C(2)	125.4	125.6	124.0	125.6	126.3	125.8	125.4	125.7	125.5	124.2
C(1)-C(2)-N(1)	112.1	112.6	110.4	112.5	111.3	112.5	112.5	110.9	112.8	110.4
C(2)-N(1)-C(3)	121.3	121.0	121.4	121.0	121.7	120.7	120.9	121.9	120.9	121.7
N(1)-C(3)-C(4)	116.5	116.8	116.7	116.6	116.5	118.0	116.7	117.8	116.8	117.2
N(3)-H-H	104.1	104.4	106.9	104.4	103.8	104.3	106.5	104.0	104.0	104.8
N(1)-C(3)-O(3)	121.9	122.8	123.2	122.7	123.3	122.2	122.9	122.4	121.0	123.3
C(4)-C(5)-Te	114.4	112.3	111.7	116.0	113.3	113.2	112.3	116.4	115.6	111.8
O(3)-C(3)-C(4)	121.4	120.3	120.0	120.6	120.3	119.8	120.4	119.7	121.9	119.5
C(3)-C(4)-C(5)	118.1	111.4	114.2	112.6	112.0	113.3	111.8	114.5	121.3	113.9
N(2)-C(4)-C(5)	109.7	113.4	112.4	113.7	113.2	112.4	113.8	111.4	107.8	111.6
N(2)-C(6)-O(4)	123.0	123.9	123.8	124.2	124.3	123.3	124.3	124.3	122.8	124.0
N(2)-C(6)-C(7)	116.7	115.4	114.9	115.6	115.4	115.5	116.0	116.2	116.8	115.9
C(4)-N(2)-C(6)	121.2	123.7	123.8	124.5	124.2	123.3	123.9	123.8	121.3	123.6
C(6)-C(7)-C(8)	114.3	114.3	116.3	114.8	115.3	115.0	113.1	113.9	114.6	113.1
C(7)-C(8)-C(9)	116.2	114.9	117.0	116.2	117.8	115.0	116.6	115.8	116.3	115.6
C(8)-C(9)-N(3)	110.4	110.7	110.5	110.2	110.1	107.5	111.7	110.5	109.9	106.1
C(8)-C(9)-C(10)	112.4	113.6	113.7	112.2	114.8	105.7	112.2	112.4	112.6	116.6
O(4)-C(6)-C(7)	120.1	120.6	121.2	120.2	120.2	121.0	119.7	119.5	120.3	119.9
C(9)-C(10)-O(5)	111.9	111.4	112.4	111.7	111.0	120.9	111.6	111.8	112.2	122.0
C(9)-C(10)-O(6)	124.8	126.0	124.9	125.6	126.4	120.5	125.4	125.1	124.8	119.7
C(10)-C(9)-N(3)	110.2	110.0	109.7	110.6	109.9	111.2	109.9	110.4	110.1	111.6
O(5)-C(10)-O(6)	123.2	122.6	122.6	122.7	122.5	118.5	122.8	123.0	123.0	118.2

6. CONCLUSÕES

1. A modelagem estrutural comparativa da glutathione reduzida e oxidada, bem como seus derivados contendo selênio e telúrio forneceu informações detalhadas sobre os comprimentos e ângulos de ligação, preenchendo a lacuna nas características estruturais destes tri-peptídeos.

2. O campo de força MM+ parametrizado no programa Hyperchem 7.5 provou ser um instrumento adequado para o estudo das composições bioativas contendo os calcogênios Se e Te.

3. A boa concordância com a difratometria de Raios-x para os compostos conhecidos, permite inferir que a informação obtida nesse trabalho realmente reflete o arranjo estrutural dos compostos a serem sintetizados futuramente.

4. Confirmou-se que as distâncias intercalcogenicas no bloco estrutural Ch-Ch são essencialmente independentes dos substituintes.

5. Mostrou-se que comprimentos de ligação Ch-H e Ch-C cresce rigorosamente em paralelo com o aumento do raio iônico dos calcogênios Se e Te.

REFERÊNCIAS

- [1] DAVID, C. Y. Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems, John Wiley & Sons, Inc. 2001.
- [2] JAMES, E. M. Physical Properties of Polymers Handbook, Springer Science & Business Media, LLC, 2007.
- [3] THOMAS, G. Medicinal Chemistry: An Introduction, Wiley: Chichester, 2000.
- [4] SANT'ANNA, C. M. R. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: Uma introdução, Rev. Virtual Quim.,1 (1), 49-57, 2009.
- [5] HINCHLIFFE, A. Molecular Modelling for Beginners, 2 edition, A John Wiley and Sons, Ltd, Publication, 2008.
- [6] MELNIKOV, P.; NASCIMENTO, V. A.; ZANONI C. L. Z. Thermal decomposition of gallium nitrate hydrate and modeling of thermolysis products. J. Therm. Anal. Calorim. (Online), v. 135, p. 177, 2011.
- [7] NASCIMENTO, V. A.; MELNIKOV, P.; ZANONI, C. L. Z. . Computerized modeling of adenosine triphosphate, adenosine triarsenate and adenosine trivanadate. Molecules (Basel. Online), v. 17, p. 9489-9495, 2012.
- [8] ANDRADE, C. H.; TROSSINI, G. H. G.; FERREIRA, E. I. Modelagem molecular no ensino de química farmacêutica. Rev Eletrônica Farm. V. 1, n. 1, p 1-23, 2010.
- [9] JENSEN, F. Introduction to Computational Chemistry. 2 edition, John Wiley & Sons Ltd. The Atrium, Southern Gate, 2007.
- [10] GUIDO, Rafael V. C.; ANDRICOPULO, Adriano D.; OLIVA, Glaucius. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. Estud. av., São Paulo , v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

- [11] FORESMAN, J. B.; FRISCH, Æ. Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods 2.ed. Pittsburgh, Gaussian, Inc. 1996.
- [12] LEACH, A. Molecular Modelling - Principles and Applications. Pearson Education Limited, II ed., 2001.
- [13] RODRIGUES, C.R. Processos modernos no desenvolvimento de fármacos: Modelagem molecular 2001. Disponível em <<http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/modelag.pdf>> Acesso em: 20 de setembro de 2014.
- [14] THOMAS, G. Fundamentals of Medicinal Chemistry. Chichester: John Wiley & Sons, 2003.
- [15] COUTINHO, K.; MORGON, N. H. Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. 1ª ed . São Paulo: Da Física, p. 423-450, 2007.
- [16] BURKE, K.; Werschnik J.; Gross E. K. U. Time-dependent density functional theory: Past, present, and future. J. Chem. Phys.123:062206-9, 2005.
- [17] SILVA, T. H. A. Modelagem molecular com auxílio de computador. Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006.
- [18] MASELLA, R.; MAZZA, G. Glutathione and Sulfur Amino Acids in Human Health and Disease. Wiley, 2009.
- [19] HOPKINS, F. G. On an Autoxidisable Constituent of the Cell. Biochem. J., 16, 286-305, 1921.
- [20] HOPKINS, F. G.; Harris, L. J. On Glutathione: A Reinvestigation. Biochem J. 84:269-320, 1929.
- [21] KENDALL, E. C.; MCKENZIE B. F.; MASON H. L. A Study of Glutathione I - Its preparation in Crystalline Form and its identification. Biochem, J. 84:657-674, 1929.
- [22] CALVIN, M. Proceedings of the Symposium held in 1953 at Ridgefield Connecticut, p.21. New York: Academic Press, 1954.

- [23] WRIGHT, W. B. Crystal Structure of Glutathione, *Acta Cryst.* 11, 626, 1958.
- [24] ROVER JÚNIOR, L.; Höehr, N. F.; Vellasco, A. P. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutathione associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo, *Quím. Nova.* v. 24, n. 1, p 112-119, 2001.
- [25] DAVID L.; NELSON, M. M. Cox, *Princípios da Bioquímica de Lehninger*, 5 edição, Sarvier, 2009.
- [26] NAVARRO, J.; OBRADOR E.; CARRETERO J.; PETSCHEN I.; AVINO. J.; PEREZ, P.; ESTRELA, J.M. Changes in glutathione status and the antioxidant system in blood and in cancer cells associate with tumour growth in vivo. *Free Rad. Biol. Med.*, 26, 410, 1999.
- [28] HUBER, P. C.; ALMEIDA, W. P.; Glutathione e enzimas relacionadas: Papel biológico e importância em processos patológicos. *Quím. Nova* vol 31, n 5 1170-1179, 2008.
- [29] CHAUDIERE, J.; WILHELMSSEN, E. C.; TAPPEL, A. L. Mechanism of Selenium-Glutathione Peroxidase and Its Inhibition by Mercaptocarboxylic Acids and Other Mercaptans. *J. Biol. Chem*, 259, N.2 1043-1050, 1984.
- [30] FORSTROM, J. W.; ZAKOWSKI, J. J.; TAPPEL, A. L.; *Biochemistry*, 17, 2639, 1978.
- [31] HAWKES, W. C.; CRAIG, K. A.; *Anal. Biochem*, 186, 46, 1990.
- [32] MEISTER, A.; ANDERSON, M. E.; *Ann. Rev. Biochem.*, 52, 711, 1983.
- [33] LAURENCE, P. R.; THOMSON C.; A Theoretical Investigation of Preferred Conformations of Glutathione and Its Constituent Amino Acid Residues. *Theoret. Chim. Acta (berl.)* 57, 25-41, 1980.
- [34] BLUMENFELD, M. P.; HIKICHI, N.; HANSZ, M.; VENTURA, O. N. Molecular modelling of glutathione: A comparison with crystallographic data. *J. Mol. Struct. (Theochem)* 210: 467-475, 1990.

- [35] LAMPELA, O.; JUFFER, A. H.; RAUK, A. Conformational Analysis of Glutathione in Aqueous Solution with Molecular Dynamics. *J. Phys. Chem A.* 107:9208-9220, 2003.
- [36] DING, V. Z. Y.; DAWSON, S. S. H.; LAU, L. W. Y.; LEE, D. R.; GALANT, N. J.; SETIADI, D. H.; JÓRJÁRT, B.; SZÖRI, M.; MUCSI, Z.; VISKOLCZ, B; JENSEN, S. J. K.; ZSIZMADIA, I. G. A computational study of glutathione and its fragments: N-acetylcysteinyglycine and γ -glutamylmethanamide. *Chem. Phys. Lett.* 507 168–173, 2011.
- [37] KERR K. N.; ASHIMORE, J. P. Structure and conformation of orthorhombic L-cysteine, *Acta Cryst. Sec. B* 29 (1973), 2124-2127. G. H. Gorbitz, B. Dalhus, L-Cysteine, Monoclinic Form, Redetermination at 120K, *Acta Cryst C* 52, 1756-1759, 1996.
- [38] GUILLOT, R.; MUZET N.; DAHAOU, S.; LECOMPTE, C.; JELSCH, C. Experimental and theoretical charge density of DL-alanyl-methionine, *Acta Cryst B* 57, 567-578, 2001.
- [39] AZEVEDO, F. A; SHASIN, A. A. M. *Metais Gerenciamento da Toxidade*. Atheneu, 2003.
- [40] IP, C.; HAYES, C.; BUDNICK, R. M.; GANTHER, H. E.; *Cancer Res.*, 51, 595, 1991.
- [41] NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. *Chem. Rev.* 104, 6255–6285, 2004.
- [42] CHASTEEN, T. G.; BENTLEY, R. Biomethylation of selenium and tellurium: microorganisms and plants. *Chem Rev*, 103: 1-25, 2003.
- [43] NYSKA, A.; WANER, T.; PIRAK, M.; ALBECK, M; SREDNI, B. Toxicity study in rats of a tellurium based immunomodulationg drugs, AS-101: a potential drug for AIDS and cancer patients. *Arch Toxicol*, 63: 386-393, 1989.
- [44] ROGERS, D. W. *Computational Chemistry Using the PC*, 3 edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2003.

- [45] SZABO, A.; OSTLUND, N. S.; Introduction to Advanced Eletronic Structure Theory. Dover Publications, Inc., Mineola, New York. 1996.
- [47] FRISCH, A.M.J.; DENNINGTON, R.D.; II KEITH, T.A.; MILLAM, J.; NIELSEN, A.B.; HOLDER, A.J.; HISCOCKS, J. Gaussview, 4.1.2; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2004.
- [48] HYPERCHEM for Windows, Tools for Molecular Modeling, Release 7.5; Hypercube Inc; 1115 4th Street, Gainsville, Florida, 32601; USA, 2003.
- [49] MARK, J. E. Physical Properties of Polimers Handbook, 2nd ed. Springer, 2007.
- [50] CUNDARI, T. R.; FU, W. Inorg. Chim. Acta, 113(300), 2000.
- [51] HOCQUET, A.; LANGGARD, M. An evaluation of the MM+ force filed. J. Mol. Model. 4, p 94-112, 1998.
- [52]. LEACH, A. R. Molecular modelling: principles and applications. Harlow, England. Longman, 1998.
- [53]. ATKINS, P. W.; FRIEDMAN, R. S. Molecular quantum mechanics. Oxford: Oxford, 1997.
- [54] CRAMER, C. J. Essentials of computational chemistry: theories and models. 2nd ed. Chichester: Wiley, 2004.
- [55]. STEWART, J. J. P . Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. J. Comp. Chem., v. 10, n. 2, p. 209-220, 1989.
- [56] WRIGHT, B.H. The crystal structure of glutathione. Acta Cryst., 11, 632-642, 1958.
- [57] JELSH, C.; DIDIERJEAN, C. The oxidized form of glutathione. Acta Cryst., C55, 1538-1540, 1999.
- [58] Gorbitz, C.H. A redetermination of the crystal and molecular structure of glutathione (γ -L-glutamyl-L-cysteineglycine) at 120K. Acta Chem. Scand. B., 41, 362-368, 1987.

- [59] NASCIMENTO, V.A.; MELNIKOV, P.; ZANONI, L.Z. Comparative structural modeling of cysteine and selenocysteine. *J. Solids. Struct.*, 5, 153-161, 2011.
- [60] NIST Chemistry WebBook, NIST standard reference database, <<http://webbook.nist/chemistry>>. Acessado em 10 de Novembro de 2014.
- [61] PIDD: Database for Protein Interatomic Distance Distribution, <<http://www.math.iastate.edu/pidd>>. Acessado em 12 de Novembro de 2014.
- [62] JELSH, C.; DIDIERJEAN, C. The oxidized form of glutathione. *Acta Cryst.*, C55, 1538-1540, 1999.
- [63] CHANEY, M.O.; STEINRAUF, L.K. The crystal and molecular structure of tetragonal L-cystine. *Acta Cryst. B.*, 30, 711-716, 1974.
- [64] YAMECKA, H.; JENSEN, J.O.; ONG, K.K.; SAMUELS, A.C.; VLAHACOS, C.P. Fluorescence of cysteine and cysteine. *J. Phys. Chem. A.*, 102, 361-367, 1998.
- [65] BOYD, R.J.; PERKYNS, J.S.; RAMANI, R. Conformations of simple disulfides and L-cystine. *Can. J. Chem.*, 61, 1082-1085, 1983.
- [66] STEUDEL, R. Elemental sulfur and sulfur-rich compounds II.; Springer, Berlin, 2003.
- [67] DEVILLANOVA, F. A. Handbook of Chalcogen Chemistry. New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium, Ed. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2007.

APÊNDICE A – Confôrmeros obtidos da glutatona reduzida com o método PM3

Este apêndice possui os resultados obtidos para a glutatona reduzida e suas substituições com selênio e telúrio. Para cada glutatona reduzida como também para as respectivas substituições, obtivemos dez confôrmeros através do método PM3. As figuras 15, 16 e 17 esboçam o modelo tridimensional da glutatona reduzida contendo enxofre, selênio e telúrio. Os resultados obtidos para as distâncias e ângulos de cada confôrmeros constam nas tabelas 19, 20, 21, 22, 23 e 24. Conforme podemos observar os resultados não sofrem alterações significativas, entretanto, o que modifica em cada uma destas conformações são os ângulos entre átomos. Porém esses resultados, apesar de serem relevantes, não foram tão próximos aos resultados experimentais obtidos com o método MM+.

Na Figura 15, estão representados os confôrmeros obtidos para a glutatona na forma reduzida para o caso do enxofre.

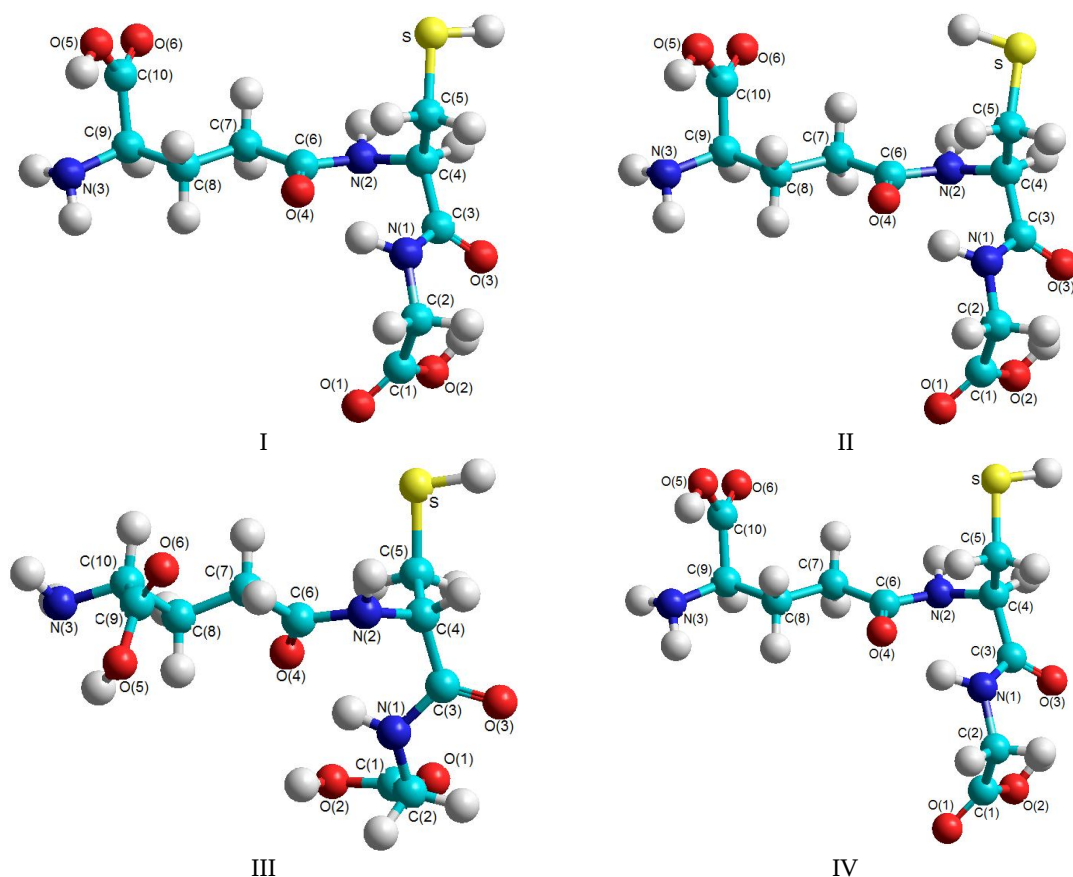


Figura 15 – Dez conformações de glutatona na forma reduzida com enxofre, obtidas usando o método PM3. (Continua . . .)

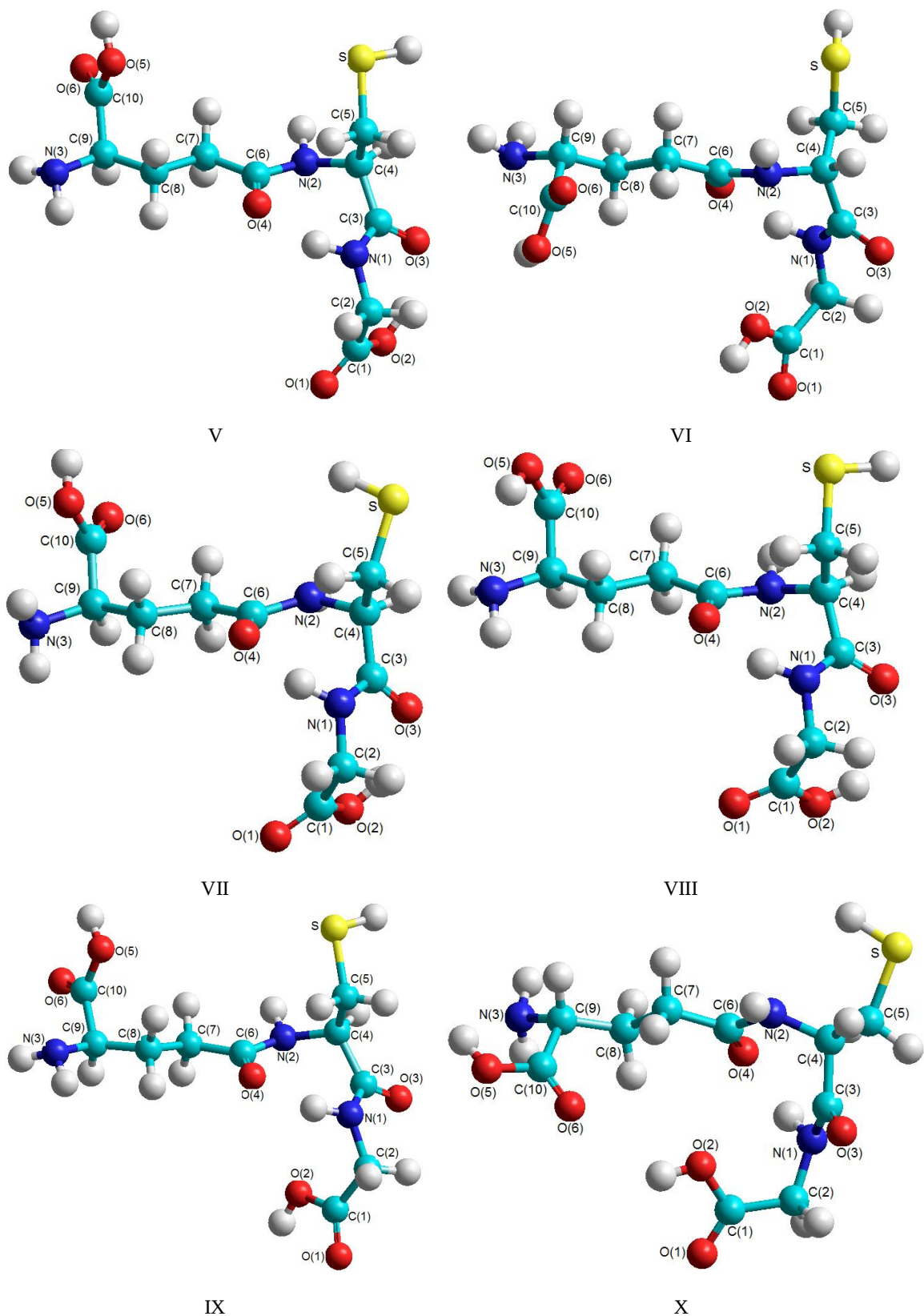


Figura 15 – Dez conformações de glutationa na forma reduzida com enxofre, obtidas usando o método PM3.

Tabela 23 - Distâncias obtidas da glutatona reduzida com enxofre calculada pelo método PM3

Conformação	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Energias (kcal/mol)	-3549.8	-3454.8	-3598.4	-3598.8	-3619.9	-3626.7	-3749.3	-3563.1	-3579.0	-3716.5
Distâncias (Å)										
O(1)-C(1)	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21	1.23	1.21	1.21	1.22	1.22
O(2)-H	0.96	0.96	0.95	0.96	0.96	0.95	0.97	0.95	0.95	0.95
O(2)-C(1)	1.34	1.34	1.35	1.34	1.34	1.33	1.34	1.35	1.35	1.35
C(1)-C(2)	1.53	1.53	1.52	1.53	1.53	1.51	1.53	1.52	1.51	1.52
C(2)-N(1)	1.48	1.48	1.47	1.48	1.47	1.47	1.48	1.47	1.47	1.47
C(3)-N(1)	1.40	1.40	1.42	1.41	1.40	1.42	1.41	1.41	1.41	1.42
C(3)-C(4)	1.54	1.54	1.54	1.54	1.53	1.54	1.54	1.54	1.54	1.54
C(3)-O(3)	1.23	1.23	1.22	1.23	1.23	1.22	1.23	1.22	1.22	1.22
C(4)-C(5)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53
S -C(5)	1.82	1.82	1.82	1.82	1.82	1.82	1.82	1.87	1.82	1.82
C(4)-N(2)	1.49	1.51	1.49	1.49	1.49	1.51	1.49	1.50	1.49	1.49
N(2)-C(6)	1.43	1.42	1.42	1.43	1.43	1.42	1.42	1.42	1.42	1.43
N(3)-H	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	1.00	0.99	0.99	1.00	0.99
S -H	1.30	1.31	1.31	1.31	1.31	1.31	1.31	1.31	1.31	1.31
C(6)-C(7)	1.51	1.51	1.51	1.52	1.52	1.52	1.51	1.51	1.52	1.52
C(7)-C(8)	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52
C(8)-C(9)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.54	1.54	1.53	1.53	1.53
C(9)-N(3)	1.49	1.49	1.49	1.49	1.49	1.48	1.48	1.48	1.49	1.49
C(9)-C(10)	1.54	1.54	1.54	1.53	1.53	1.54	1.53	1.53	1.53	1.53
C(10)-O(5)	1.35	1.35	1.35	1.34	1.35	1.34	1.35	1.35	1.33	1.35
C(10)-O(6)	1.22	1.23	1.22	1.21	1.22	1.22	1.22	1.21	1.22	1.21

Tabela 24 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutathiona reduzida com enxofre

Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	112.3	112.3	110.8	112.3	123.5	115.3	112.2	111.1	115.1	116.1
O(2)-C(1)-C(2)	121.6	121.6	121.9	121.6	121.5	117.7	121.5	122.1	117.7	116.8
O(1)-C(1)-C(2)	126.1	126.1	127.4	126.1	114.9	127.0	126.3	126.7	127.1	127.1
C(1)-C(2)-N(1)	114.8	114.7	112.5	111.8	109.4	116.8	114.5	113.4	116.7	115.7
C(2)-N(1)-C(3)	120.8	120.7	121.2	120.8	120.9	120.4	120.8	120.3	120.5	120.4
N(1)-C(3)-C(4)	119.2	119.0	119.5	119.2	119.3	118.3	118.9	118.9	118.5	118.4
N(3)-H-H	109.6	109.6	109.6	109.6	109.8	109.6	109.5	109.6	109.8	109.4
N(1)-C(3)-O(3)	119.5	119.5	119.9	119.5	119.5	120.3	119.7	119.7	120.4	120.2
C(4)-C(5)-S	114.6	113.8	114.7	114.6	108.3	109.7	114.5	114.7	114.6	114.8
O(3)-C(3)-C(4)	121.1	121.3	120.5	121.1	121.0	121.3	121.4	121.2	120.9	121.2
C(3)-C(4)-C(5)	110.9	110.8	108.7	110.9	111.7	110.3	111.3	110.8	110.6	111.1
N(2)-C(4)-C(5)	115.4	115.8	115.1	115.4	115.4	115.6	112.5	115.6	115.4	113.3
N(2)-C(6)-O(4)	119.6	119.4	120.5	119.6	121.4	119.8	119.3	119.6	119.8	119.4
N(2)-C(6)-C(7)	115.9	116.0	116.3	115.9	118.8	115.9	115.9	115.9	116.1	116.2
C(4)-N(2)-C(6)	114.2	124.7	120.4	112.1	110.8	124.6	124.4	114.2	124.5	123.9
C(6)-C(7)-C(8)	112.7	112.8	112.8	112.8	112.8	112.8	112.8	112.7	112.7	112.6
C(7)-C(8)-C(9)	111.3	111.1	111.2	111.3	111.2	111.3	111.4	111.3	111.2	111.6
C(8)-C(9)-N(3)	110.5	110.7	110.5	110.5	110.6	110.6	113.9	110.5	110.6	113.3
C(8)-C(9)-C(10)	109.9	109.6	109.9	110.0	112.8	110.0	110.3	110.0	112.8	112.2
O(4)-C(6)-C(7)	124.3	124.4	124.1	124.4	124.5	124.2	124.7	124.4	124.0	124.4
C(9)-C(10)-O(5)	122.7	122.7	122.7	122.7	117.5	122.6	116.6	122.7	117.5	121.4
C(9)-C(10)-O(6)	125.9	125.9	125.9	125.9	126.7	125.9	127.5	125.9	126.7	127.9
C(10)-C(9)-N(3)	108.0	108.1	108.0	108.0	106.7	107.9	109.2	107.9	106.7	107.8
O(5)-C(10)-O(6)	111.4	111.3	111.4	111.4	115.8	111.4	115.9	111.4	115.8	110.8

Na Figura 16, estão representados os confôrmeros obtidos para a glutationa na forma reduzida para o caso do selênio.

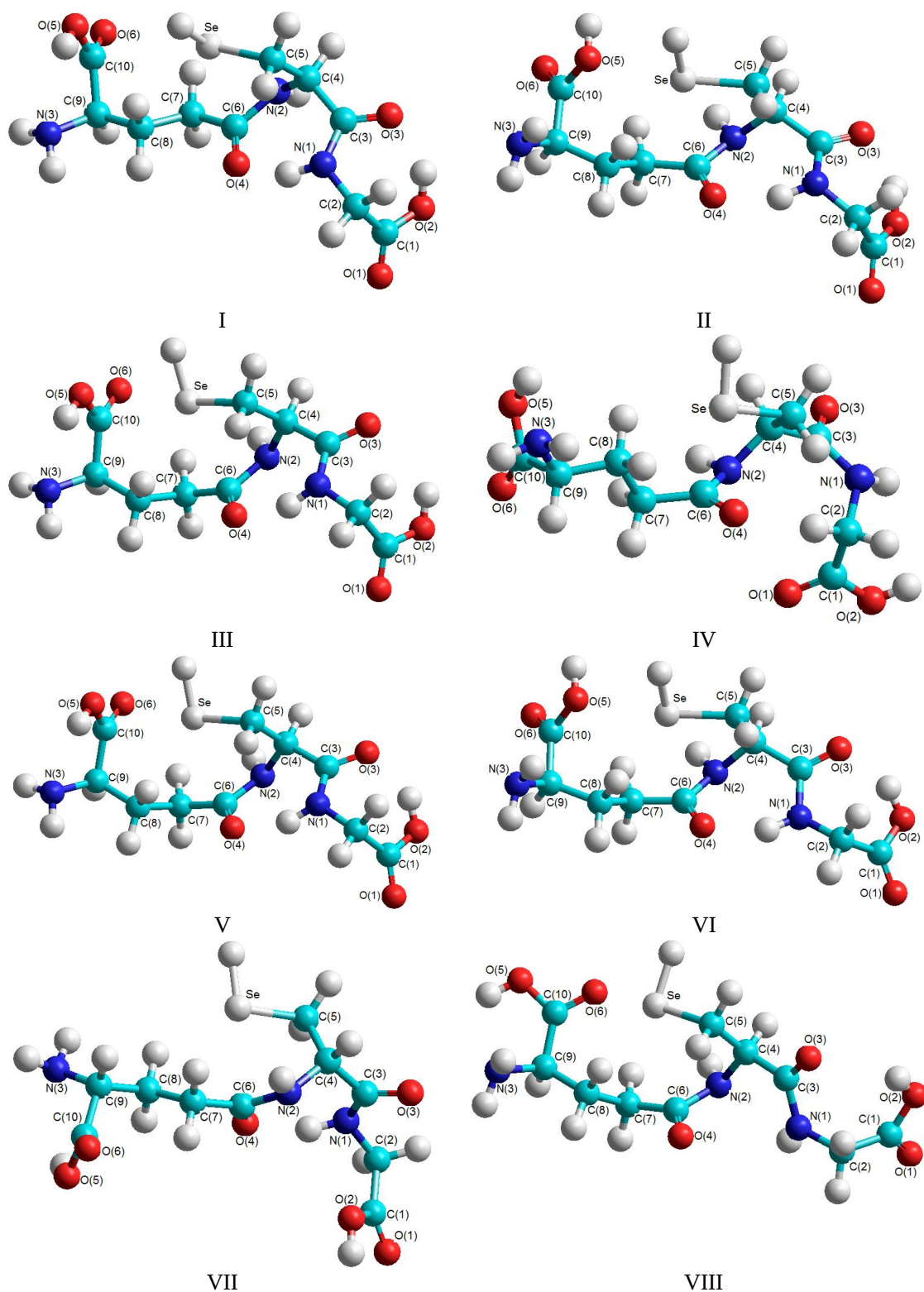


Figura 16 – Dez conformações de glutationa na forma reduzida com selênio, obtidas usando o método PM3. (Continua . . .)

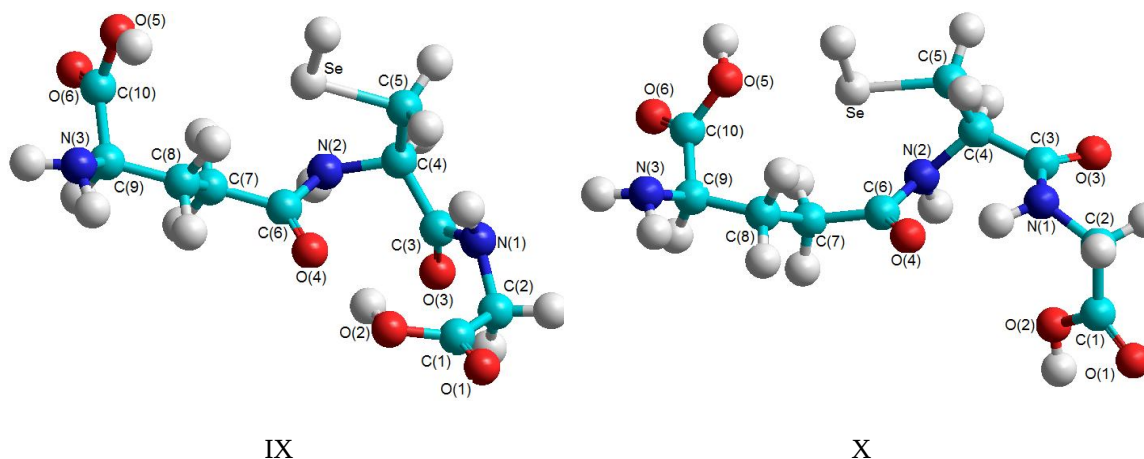


Figura 16 – Dez conformações de glutathiona na forma reduzida com selênio, obtidas usando o método PM3.

Tabela 25 - Distâncias obtidas da glutathiona reduzida com selênio calculada pelo método PM3

Conformação	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Energias (kcal/mol)	-3771.0	-3578.8	-3678.5	-3537.4	-3624.7	-3473.5	-3426.4	-3850.9	-3861.4	-3765.2
Distâncias (Å)										
O(1)-C(1)	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21	1.22	1.21	1.21	1.22
O(2)-H	0.96	0.96	0.95	0.95	0.96	0.96	0.95	0.95	0.96	0.95
O(2)-C(1)	1.35	1.34	1.35	1.35	1.35	1.34	1.35	1.35	1.35	1.34
C(1)-C(2)	1.53	1.53	1.52	1.53	1.53	1.53	1.51	1.53	1.52	1.51
C(2)-N(1)	1.48	1.48	1.47	1.48	1.48	1.47	1.47	1.47	1.48	1.47
C(3)-N(1)	1.40	1.40	1.41	1.43	1.41	1.39	1.42	1.41	1.42	1.42
C(3)-C(4)	1.54	1.54	1.54	1.54	1.54	1.54	1.54	1.53	1.54	1.54
C(3)-O(3)	1.23	1.23	1.23	1.22	1.23	1.23	1.22	1.23	1.22	1.22
C(4)-C(5)	1.52	1.52	1.52	1.51	1.52	1.52	1.52	1.51	1.52	1.52
Se -C(5)	1.97	1.97	1.96	1.96	1.95	1.96	1.97	1.97	1.97	1.97
C(4)-N(2)	1.48	1.49	1.49	1.50	1.48	1.49	1.49	1.49	1.49	1.49
N(2)-C(6)	1.46	1.45	1.44	1.44	1.42	1.43	1.44	1.45	1.46	1.47
N(3)-H	0.99	0.99	1.00	0.99	0.99	1.00	0.99	0.99	0.99	0.99
Se -H	1.47	1.47	1.48	1.46	1.46	1.47	1.46	1.49	1.47	1.48
C(6)-C(7)	1.53	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.51	1.52	1.51	1.52
C(7)-C(8)	1.52	1.52	1.53	1.53	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52
C(8)-C(9)	1.53	1.54	1.53	1.53	1.53	1.54	1.53	1.53	1.53	1.53
C(9)-N(3)	1.49	1.48	1.49	1.49	1.49	1.48	1.49	1.49	1.49	1.49
C(9)-C(10)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53
C(10)-O(5)	1.35	1.36	1.35	1.35	1.35	1.36	1.35	1.34	1.35	1.35
C(10)-O(6)	1.22	1.22	1.22	1.22	1.22	1.22	1.21	1.23	1.21	1.22

Tabela 26 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutathiona reduzida com selênio

Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	112.3	112.3	111.2	110.8	116.6	112.4	115.5	111.3	111.0	115.1
O(2)-C(1)-C(2)	121.6	121.7	122.2	121.6	127.9	121.9	117.6	122.2	123.9	117.7
O(1)-C(1)-C(2)	126.2	126.1	126.7	127.6	115.4	125.7	127.0	126.6	125.2	127.3
C(1)-C(2)-N(1)	114.8	114.9	113.7	113.1	112.4	112.5	116.5	113.2	114.2	116.5
C(2)-N(1)-C(3)	120.9	121.1	120.7	122.9	121.2	120.9	120.6	121.3	120.8	120.5
N(1)-C(3)-C(4)	119.5	119.1	118.7	124.1	119.0	120.6	118.3	120.3	120.4	118.6
N(3)-H-H	109.6	109.6	109.7	109.5	109.7	109.6	109.7	109.4	109.6	109.8
N(1)-C(3)-O(3)	119.4	119.6	119.8	114.7	119.5	119.0	120.6	117.8	119.1	120.0
C(4)-C(5)-Se	102.9	104.2	104.1	102.6	103.2	104.4	103.3	106.0	103.2	103.8
O(3)-C(3)-C(4)	121.1	121.2	121.6	120.8	121.5	120.5	120.9	122.0	120.4	121.3
C(3)-C(4)-C(5)	112.5	111.5	111.7	111.6	109.4	109.6	110.9	111.5	117.1	111.9
N(2)-C(4)-C(5)	109.1	113.4	112.7	115.6	112.7	113.0	113.5	111.4	106.7	110.3
N(2)-C(6)-O(4)	120.8	118.4	117.9	118.5	116.0	118.1	118.1	118.8	120.3	121.2
N(2)-C(6)-C(7)	113.7	116.7	118.3	118.8	119.9	116.9	117.1	118.0	114.0	113.2
C(4)-N(2)-C(6)	121.8	120.9	118.8	121.5	119.0	120.8	120.9	117.6	119.7	121.2
C(6)-C(7)-C(8)	111.6	111.9	111.1	109.7	111.1	112.0	111.8	110.4	111.4	112.2
C(7)-C(8)-C(9)	111.3	111.7	111.5	111.3	111.5	111.7	111.4	111.8	111.3	111.0
C(8)-C(9)-N(3)	110.4	113.6	111.3	110.4	111.3	113.6	110.4	113.3	110.4	110.7
C(8)-C(9)-C(10)	110.3	111.5	108.9	109.9	108.9	111.5	110.4	111.9	110.3	112.4
O(4)-C(6)-C(7)	125.7	124.7	123.8	122.4	123.8	124.8	124.7	123.3	125.7	125.6
C(9)-C(10)-O(5)	122.5	116.8	123.7	122.5	123.7	116.8	122.7	123.0	122.5	117.6
C(9)-C(10)-O(6)	126.1	128.1	125.8	126.2	125.8	128.0	125.9	127.8	126.1	126.8
C(10)-C(9)-N(3)	107.9	107.9	108.3	107.9	108.3	107.9	107.9	108.0	107.8	107.0
O(5)-C(10)-O(6)	111.5	115.2	110.7	111.3	110.7	115.1	111.5	109.3	111.5	115.7

Na Figura 17, estão representados os confôrmeros obtidos para a glutatona na forma reduzida para o caso do telúrio.

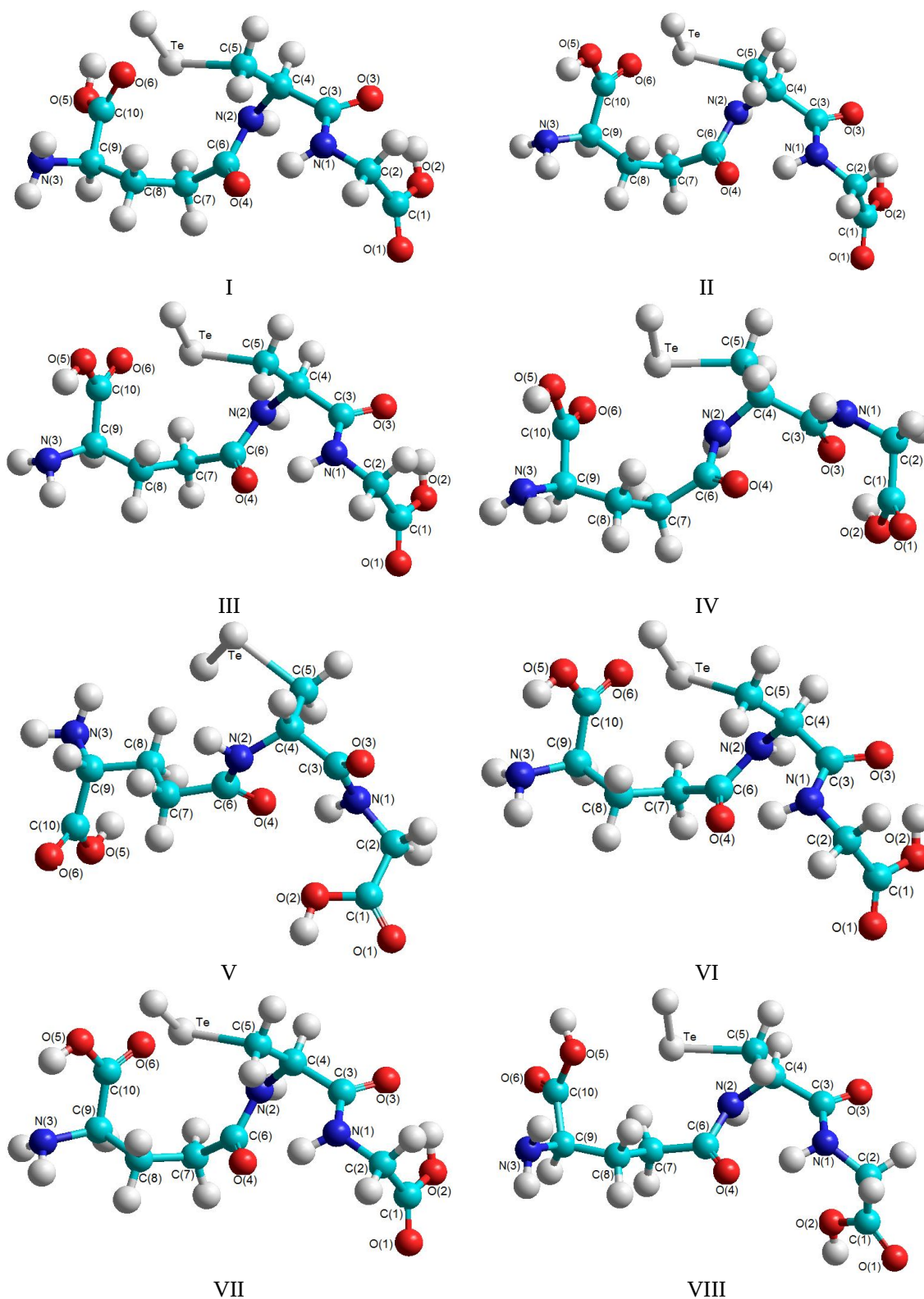


Figura 17 – Dez conformações de glutatona na forma reduzida com telúrio, obtidas usando o método PM3. (Continua . . .)

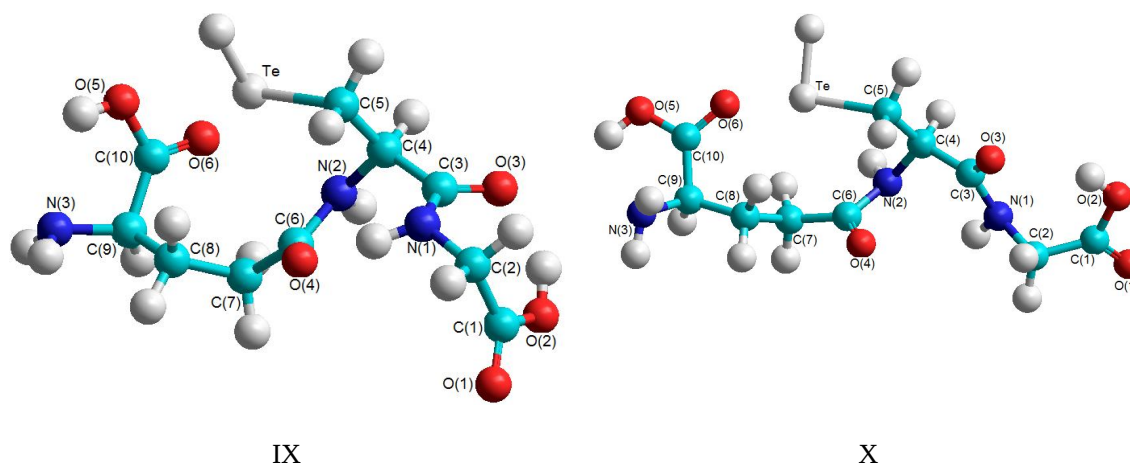


Figura 17 – Dez conformações de glutathiona na forma reduzida com telúrio, obtidas usando o método PM3.

Tabela 27 - Distâncias obtidas da glutathiona reduzida com telúrio calculada pelo método PM3

Conformação	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Energias (kcal/mol)	-3571.1	-3489.4	-3592.8	-3712.8	-3611.3	-3589.5	-3912.6	-3514.9	-3946.3	-3579.4
Distâncias (Å)										
O(1)-C(1)	1.21	1.21	1.21	1.21	1.22	1.21	1.21	1.22	1.21	1.21
O(2)-H	0.96	0.96	0.96	0.96	0.95	0.96	0.96	0.95	0.96	0.95
O(2)-C(1)	1.35	1.35	1.35	1.34	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35
C(1)-C(2)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.51	1.53	1.53	1.51	1.53	1.52
C(2)-N(1)	1.47	1.48	1.48	1.48	1.47	1.48	1.48	1.47	1.48	1.48
C(3)-N(1)	1.41	1.41	1.41	1.41	1.42	1.41	1.41	1.42	1.41	1.43
C(3)-C(4)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.54	1.53	1.53	1.54	1.53	1.53
C(3)-O(3)	1.23	1.23	1.23	1.23	1.22	1.23	1.23	1.22	1.23	1.22
C(4)-C(5)	1.50	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51
Te -C(5)	2.22	2.23	2.24	2.23	2.22	2.24	2.23	2.24	2.23	2.20
C(4)-N(2)	1.50	1.50	1.49	1.50	1.48	1.49	1.50	1.49	1.50	1.49
N(2)-C(6)	1.45	1.44	1.45	1.45	1.42	1.45	1.44	1.46	1.44	1.44
N(3)-H	0.99	0.99	0.99	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Te-H	1.67	1.67	1.67	1.67	1.67	1.67	1.67	1.67	1.67	1.67
C(6)-C(7)	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52
C(7)-C(8)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.52	1.53	1.53	1.52	1.53	1.53
C(8)-C(9)	1.53	1.54	1.52	1.54	1.53	1.54	1.54	1.53	1.54	1.53
C(9)-N(3)	1.48	1.49	1.49	1.49	1.49	1.49	1.49	1.48	1.49	1.48
C(9)-C(10)	1.52	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53
C(10)-O(5)	1.33	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35	1.36	1.35	1.33
C(10)-O(6)	1.24	1.22	1.23	1.22	1.21	1.23	1.22	1.21	1.22	1.23

Tabela 28 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutatona reduzida com telúrio

Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	112.2	112.3	112.2	112.4	116.5	111.3	112.2	115.0	112.2	111.3
O(2)-C(1)-C(2)	121.6	121.5	121.6	121.5	116.6	122.2	121.5	117.8	121.6	122.2
O(1)-C(1)-C(2)	126.3	126.2	126.2	125.9	126.9	126.5	126.3	127.3	126.3	126.4
C(1)-C(2)-N(1)	114.7	114.6	114.7	115.6	115.5	110.0	114.7	116.6	114.7	110.0
C(2)-N(1)-C(3)	121.3	121.2	121.1	121.5	120.5	119.6	121.2	120.6	121.2	119.6
N(1)-C(3)-C(4)	119.5	119.4	119.5	119.2	118.3	118.1	119.4	118.9	119.4	118.6
N(3)-H-H	109.9	109.8	109.7	109.7	109.6	109.3	109.8	109.7	109.8	109.5
N(1)-C(3)-O(3)	119.0	119.2	119.1	119.0	120.4	117.9	119.2	119.8	119.2	117.3
C(4)-C(5)-Te	102.2	101.2	102.6	101.6	101.9	110.7	101.2	103.6	101.1	110.4
O(3)-C(3)-C(4)	121.5	121.4	121.3	121.7	121.0	123.8	121.4	121.2	121.4	123.6
C(3)-C(4)-C(5)	114.8	114.2	111.1	110.9	107.1	113.1	114.2	113.3	114.2	112.6
N(2)-C(4)-C(5)	108.2	108.4	108.1	107.6	113.4	110.9	108.4	108.9	108.4	110.9
N(2)-C(6)-O(4)	122.0	117.2	121.9	120.4	115.8	118.8	121.1	122.6	121.2	118.8
N(2)-C(6)-C(7)	114.8	115.8	113.6	115.5	120.4	117.7	115.8	112.5	115.8	117.9
C(4)-N(2)-C(6)	122.4	123.0	122.3	120.4	120.6	120.8	123.1	123.0	123.1	118.9
C(6)-C(7)-C(8)	110.5	110.9	111.6	111.0	109.6	109.6	111.0	112.2	111.0	110.9
C(7)-C(8)-C(9)	112.8	111.0	111.6	112.6	111.6	112.6	112.6	111.8	112.6	111.8
C(8)-C(9)-N(3)	113.4	112.4	111.8	112.5	110.2	113.1	112.4	113.6	112.5	113.7
C(8)-C(9)-C(10)	112.0	108.2	108.1	108.3	110.4	109.8	108.2	112.5	108.3	111.9
O(4)-C(6)-C(7)	123.2	123.0	124.4	124.0	122.9	123.5	123.1	124.9	123.1	123.0
C(9)-C(10)-O(5)	116.8	124.3	124.2	124.3	122.6	125.4	124.2	117.2	124.3	123.7
C(9)-C(10)-O(6)	129.3	126.2	125.9	126.3	125.9	124.2	126.3	128.1	126.3	126.5
C(10)-C(9)-N(3)	106.1	108.3	108.2	108.3	107.9	110.1	108.2	107.6	108.3	107.5
O(5)-C(10)-O(6)	114.1	109.4	109.8	109.3	111.4	103.2	109.4	114.8	109.4	109.8

Apêndice B – Confôrmeros obtidos da glutatona oxidada com o método PM3

Este apêndice possui os resultados obtidos para a glutatona oxidada e suas substituições com selênio e telúrio. Para cada glutatona oxidada como também para as respectivas substituições, obtivemos dez confôrmeros através do método PM3. As figuras 18, 19 e 20 esboçam o modelo tridimensional da glutatona oxidada contendo enxofre, selênio e telúrio. Os resultados obtidos para as distâncias e ângulos de cada confôrmeros constam nas tabelas 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 e 36. Conforme podemos observar os resultados não sofrem alterações significativas, entretanto, o que modifica em cada uma destas conformações são os ângulos entre átomos. Porém esses resultados, apesar de serem relevantes, não foram tão próximos aos resultados experimentais obtidos com o método MM+.

Na Figura 18, estão representados os confôrmeros obtidos para a glutatona na forma oxidada para o caso do enxofre.

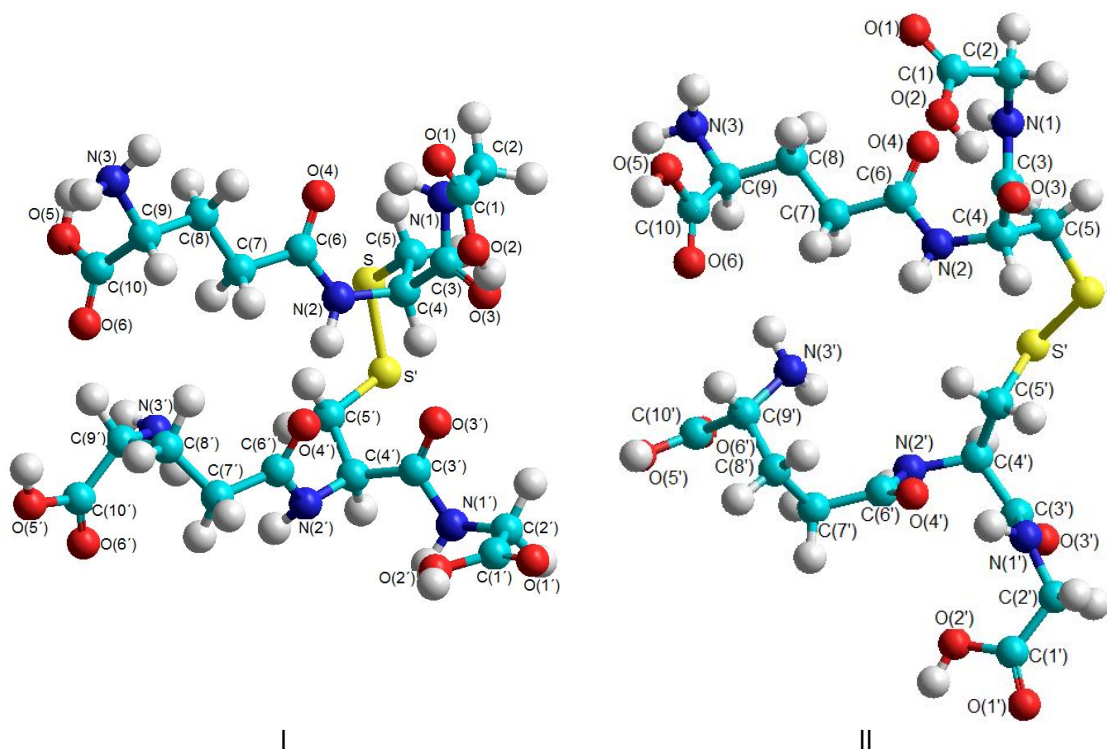


Figura 18 – Dez conformações de glutatona na forma oxidada com enxofre, obtidas usando o método PM3. (Continua . . .)

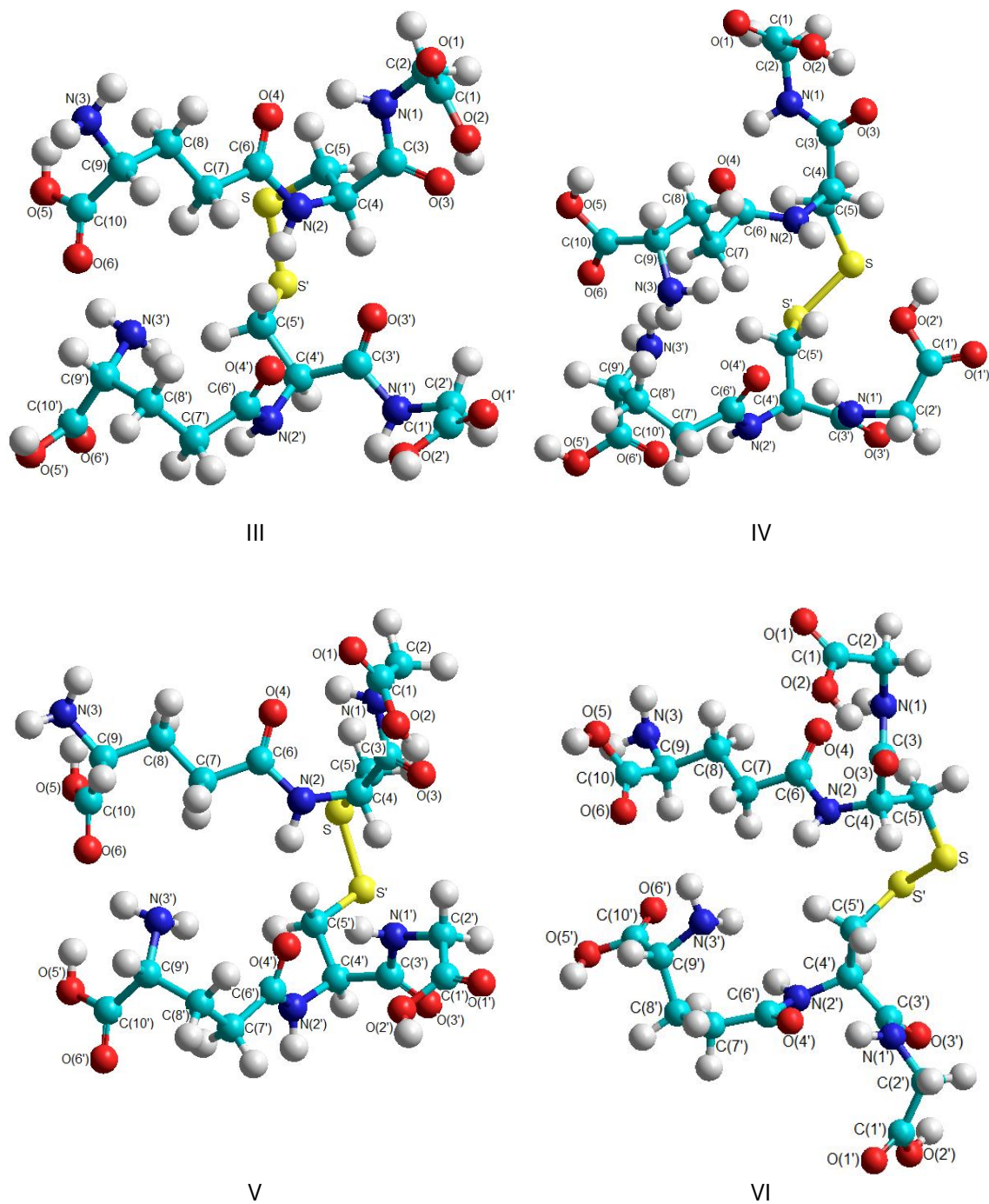
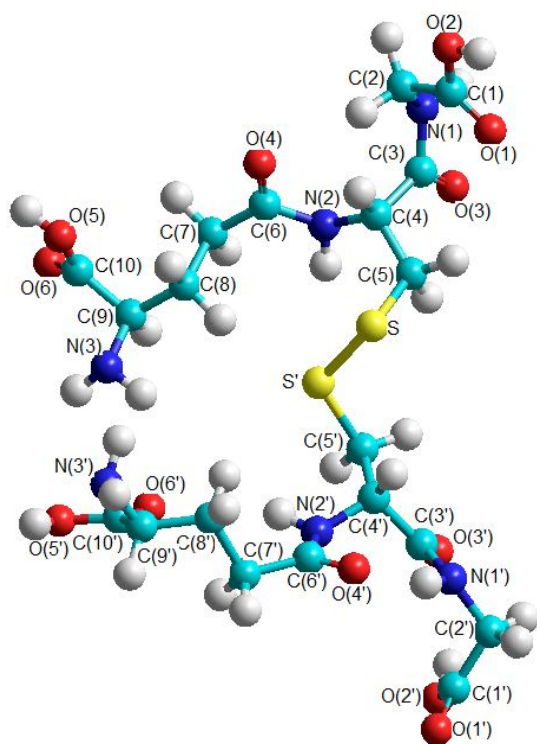
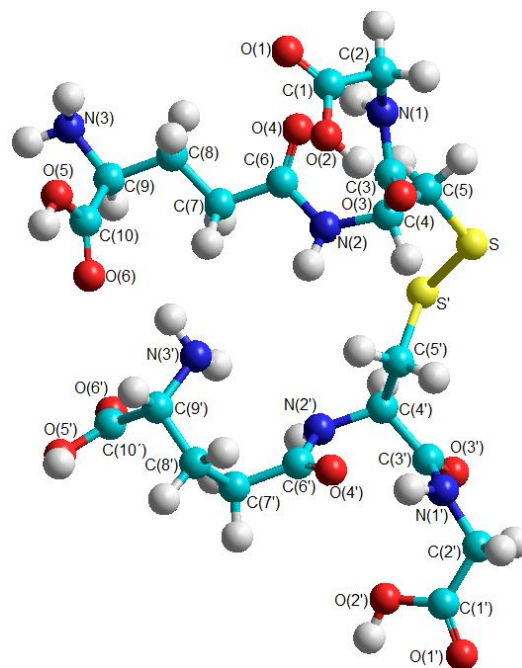


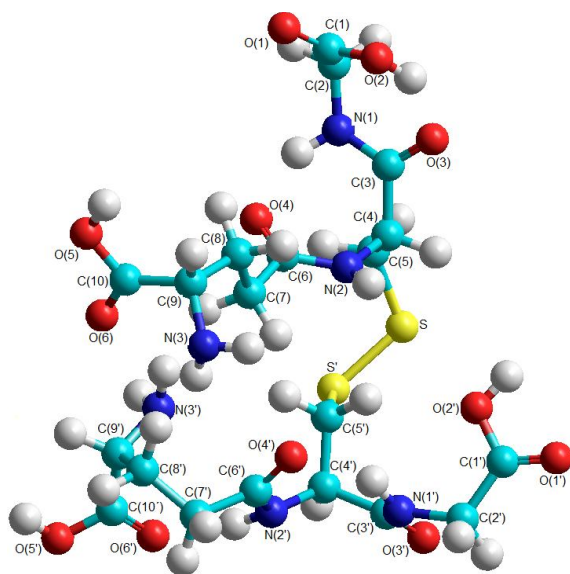
Figura 18 – Dez conformações de glutationa na forma oxidada com enxofre, obtidas usando o método PM3.
(Continua . . .)



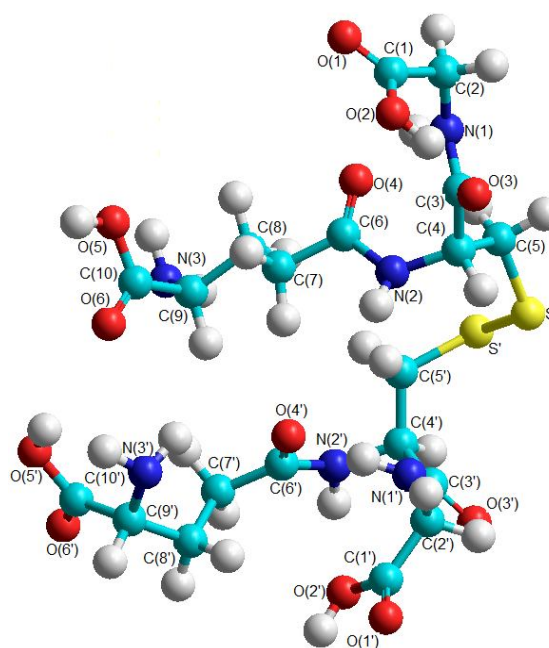
VII



VIII



IX



X

Figura 18 – Dez conformações de glutathiona na forma oxidada com enxofre, obtidas usando o método PM3.

[illegible]

Tabela 30 - Distâncias obtidas da glutathiona oxidada com enxofre calculada pelo método PM3
(Parte inferior)

Conformação	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Distâncias (Å)										
O(1)-C(1)	1.22	1.22	0.12	1.21	1.21	1.21	1.21	1.22	1.22	1.22
O(2)-H	0.95	0.95	0.95	0.96	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95
O(2)-C(1)	1.36	1.36	1.36	1.35	1.35	1.35	1.34	1.36	1.36	1.36
C(1)-C(2)	1.51	1.51	1.52	1.53	1.51	1.53	2.36	1.53	1.51	1.51
C(2)-N(1)	1.47	1.47	1.47	1.48	1.47	1.47	1.47	1.47	1.47	1.47
C(3)-N(1)	1.43	1.42	1.42	1.41	1.42	1.42	1.42	1.42	1.42	1.42
C(3)-C(4)	1.54	1.54	1.54	1.54	1.54	1.54	1.54	1.54	1.54	1.54
C(3)-O(3)	1.22	1.22	1.22	1.23	1.21	1.22	1.22	1.22	1.22	1.22
C(4)-C(5)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53
S -C(5)	1.83	1.84	1.83	1.83	1.83	1.84	1.83	1.84	1.83	1.83
C(4)-N(2)	1.50	1.49	1.49	1.49	1.49	1.49	1.50	1.49	1.49	1.49
N(2)-C(6)	0.14	1.42	1.44	1.41	1.42	1.42	1.42	1.42	1.41	1.42
N(3)-H	1.00	1.00	1.00	1.00	0.99	0.99	1.00	1.00	1.00	1.00
C(6)-C(7)	1.52	1.52	1.52	1.52	1.51	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52
C(7)-C(8)	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.53
C(8)-C(9)	1.54	1.54	1.54	1.54	1.53	1.54	1.53	1.54	1.54	1.53
C(9)-N(3)	1.48	1.48	1.48	1.48	1.48	1.48	1.49	1.48	1.49	1.48
C(9)-C(10)	1.53	1.53	1.53	0.15	1.54	1.53	1.53	1.53	1.53	1.54
C(10)-O(5)	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35
C(10)-O(6)	1.22	1.21	1.22	1.22	1.21	0.12	1.22	1.21	1.22	1.21

Tabela 31 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutatona oxidada com enxofre (parte superior).

Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	112.2	112.2	112.3	114.6	112.3	112.2	116.3	112.2	112.2	112.3
O(2)-C(1)-C(2)	121.6	121.5	121.7	117.9	121.5	121.6	114.9	121.5	121.4	121.5
O(1)-C(1)-C(2)	126.3	126.3	126.1	127.6	126.2	126.3	128.8	126.3	126.5	126.3
C(1)-C(2)-N(1)	114.6	114.5	114.9	116.4	114.6	114.6	113.9	114.6	114.1	114.6
C(2)-N(1)-C(3)	120.6	120.8	120.7	121.0	120.6	120.8	121.4	120.8	120.6	120.8
N(1)-C(3)-C(4)	112.5	118.9	118.8	118.4	119.2	119.0	120.2	118.9	119.1	119.1
N(3)-H-H	109.6	110.0	109.6	109.7	109.7	110.0	109.7	110.0	109.7	109.6
N(1)-C(3)-O(3)	119.0	119.8	119.1	119.6	119.7	119.8	116.1	119.8	119.7	119.8
C(4)-C(5)-S	119.1	115.7	118.7	112.2	117.8	115.3	115.3	115.7	113.9	113.8
O(3)-C(3)-C(4)	122.1	121.3	122.0	121.9	121.2	121.3	123.6	121.3	121.2	121.2
C(3)-C(4)-C(5)	110.0	111.8	109.5	110.1	110.9	111.3	108.7	111.8	111.6	111.1
N(2)-C(4)-C(5)	114.4	112.0	116.6	113.9	116.5	112.2	113.8	112.0	112.6	112.6
N(2)-C(6)-O(4)	119.8	119.4	119.7	120.8	119.4	119.7	118.5	119.3	119.9	119.6
N(2)-C(6)-C(7)	116.4	116.2	115.8	117.1	115.9	115.3	116.9	116.2	117.0	116.2
C(4)-N(2)-C(6)	125.5	124.5	126.2	123.4	124.9	124.3	121.0	124.5	125.3	125.3
C(6)-C(7)-C(8)	112.3	112.7	112.8	113.3	112.8	113.1	111.2	112.7	110.6	111.3
C(7)-C(8)-C(9)	112.0	111.3	111.7	117.1	111.4	111.7	111.5	111.3	114.0	112.2
C(8)-C(9)-N(3)	110.6	110.0	110.4	111.4	110.7	109.5	110.7	110.0	115.9	113.5
C(8)-C(9)-C(10)	110.7	109.9	111.2	111.6	110.2	109.7	112.5	109.9	110.0	112.3
O(4)-C(6)-C(7)	123.9	124.4	124.4	122.1	124.6	124.9	124.6	124.4	123.0	124.2
C(9)-C(10)-O(5)	122.9	116.5	122.7	121.5	123.1	116.9	117.6	116.5	121.8	116.7
C(9)-C(10)-O(6)	126.2	127.8	126.3	128.3	125.8	127.8	126.9	127.8	127.7	127.1
C(10)-C(9)-N(3)	107.2	114.1	107.2	108	107.7	114.6	106.9	114.2	109.4	107.8
O(5)-C(10)-O(6)	111.0	115.7	111.1	110.2	111.2	115.4	115.6	115.7	110.6	116.3

Tabela 32 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutathiona oxidada com enxofre (parte inferior)

Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	115.5	115.0	115.6	112.1	115.1	111.2	111.2	115.0	114.7	115.2
O(2)-C(1)-C(2)	117.3	117.8	116.9	121.4	117.6	122.2	122.1	117.8	117.9	117.5
O(1)-C(1)-C(2)	127.3	127.4	127.5	126.4	127.4	126.7	126.7	127.3	127.5	127.4
C(1)-C(2)-N(1)	116.5	116.7	116.2	114.1	116.9	113.6	113.5	116.7	116.5	116.4
C(2)-N(1)-C(3)	120.8	120.6	120.8	120.6	120.3	120.2	120.6	120.6	121.0	120.3
N(1)-C(3)-C(4)	115.3	118.1	116.1	119.1	118.4	118.7	115.7	118.1	118.3	118.4
N(3)-H-H	109.3	109.5	109.4	109.7	109.6	109.4	109.5	109.5	109.7	109.4
N(1)-C(3)-O(3)	118.6	120.4	119.2	119.7	120.6	119.8	120.0	120.4	119.7	120.3
C(4)-C(5)-S	116.3	107.6	112.4	113.8	112.3	109.1	115.0	107.5	111.3	114.5
O(3)-C(3)-C(4)	126.0	121.5	124.4	121.2	121.1	121.5	124.2	121.4	121.9	121.3
C(3)-C(4)-C(5)	116.6	112.6	113.4	111.6	114.6	113.3	110.9	112.6	110.0	113.8
N(2)-C(4)-C(5)	111.3	111.8	111.2	112.6	109.5	113.7	111.2	111.8	114.2	110.7
N(2)-C(6)-O(4)	120.0	119.4	118.6	119.9	119.1	119.2	118.8	119.4	120.8	118.8
N(2)-C(6)-C(7)	117.1	117.5	117.3	117.1	115.9	116.6	117.2	117.5	117.1	117.7
C(4)-N(2)-C(6)	122.5	123.8	120.4	125.5	123.9	123.9	120.0	123.8	123.5	123.6
C(6)-C(7)-C(8)	112.1	112.3	112.8	110.4	109.9	114.1	110.8	112.3	113.4	112.9
C(7)-C(8)-C(9)	115.5	115.1	115.9	114.1	115.9	115.6	111.3	115.2	117.1	114.8
C(8)-C(9)-N(3)	111.8	111.5	111.9	115.9	111.6	111.4	113.7	111.5	111.3	111.4
C(8)-C(9)-C(10)	109.5	109.9	110.1	110.1	112.2	110.7	111.8	110.0	111.6	111.2
O(4)-C(6)-C(7)	122.9	123.1	123.9	123.1	125.1	123.9	123.9	123.1	122.1	123.4
C(9)-C(10)-O(5)	121.8	121.9	121.9	121.8	122.8	122.2	121.6	121.9	121.5	123.3
C(9)-C(10)-O(6)	127.1	127.3	127.2	127.7	127.2	127.0	127.6	127.3	128.3	126.5
C(10)-C(9)-N(3)	113.2	113.0	113.1	109.5	114.7	112.9	107.8	113.0	108.4	115.7
O(5)-C(10)-O(6)	111.2	110.9	111.0	110.6	110.1	110.9	110.8	110.9	110.3	110.2

Na Figura 19, estão representados os confôrmeros obtidos para a glutathiona na forma oxidada para o caso do selênio.

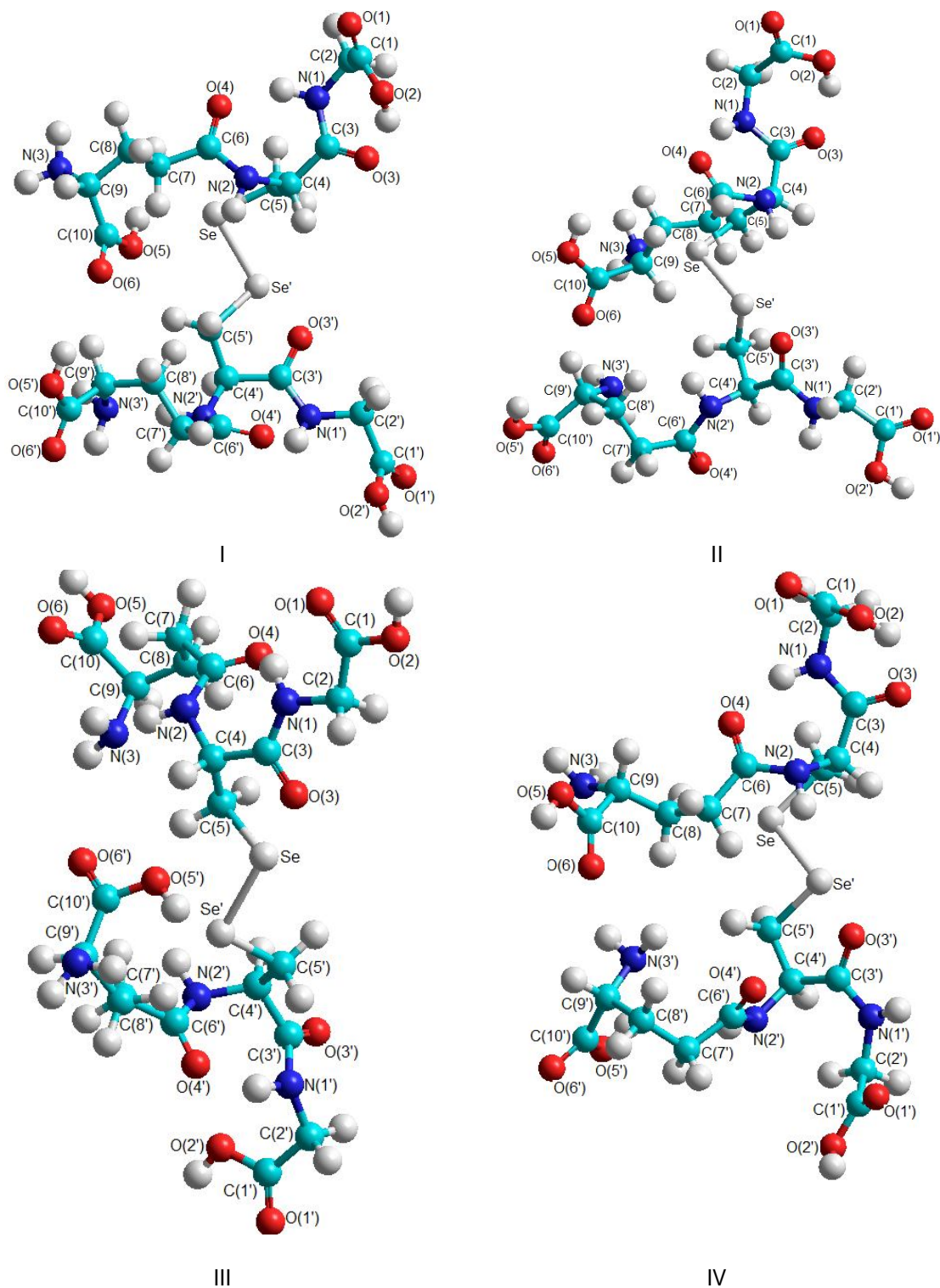


Figura 19 – Dez conformações de glutathiona na forma oxidada com selênio, obtidas usando o método PM3. (Continua . . .)

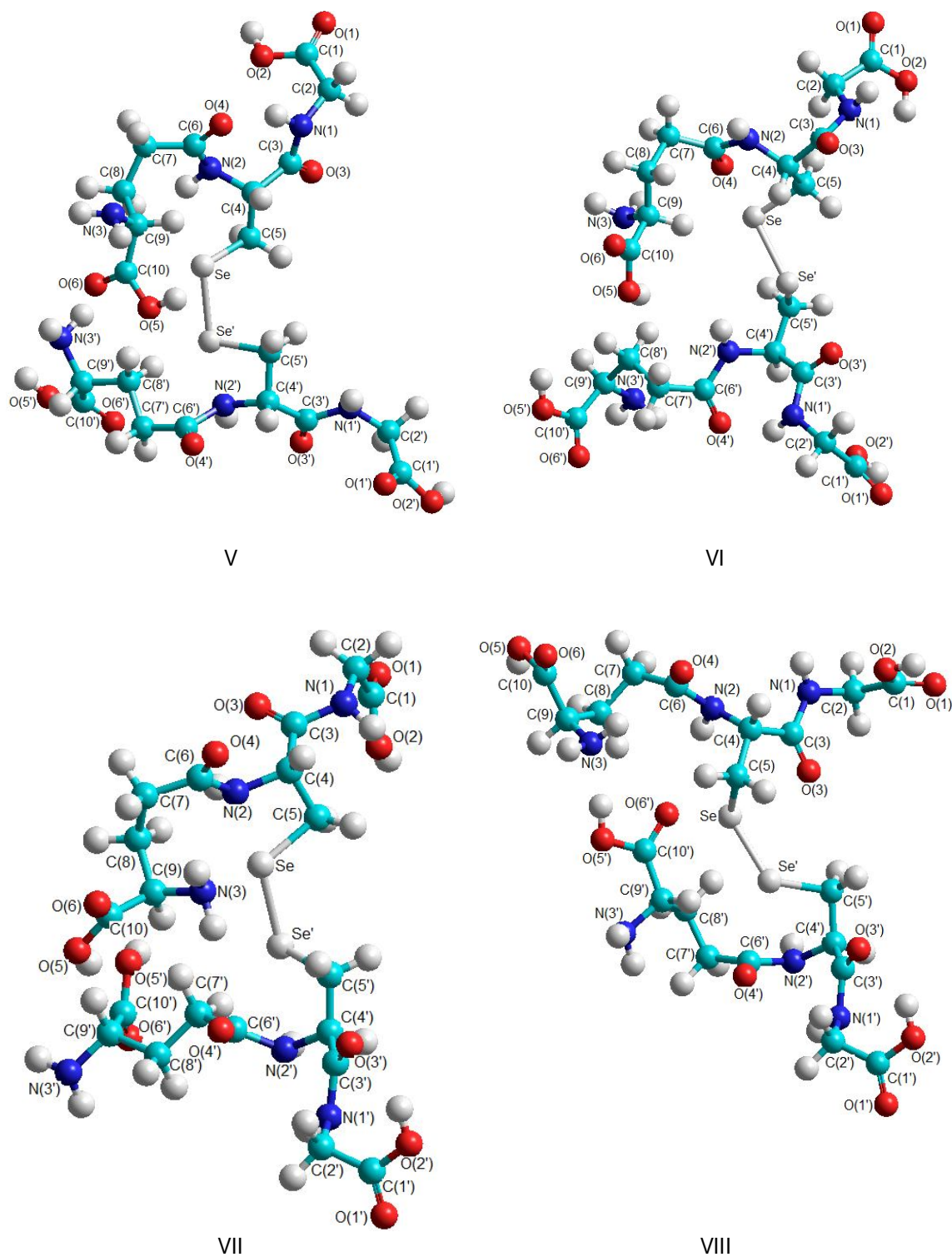


Figura 19 – Dez conformações de glutathiona na forma oxidada com selênio, obtidas usando o método PM3.
(Continua . . .)

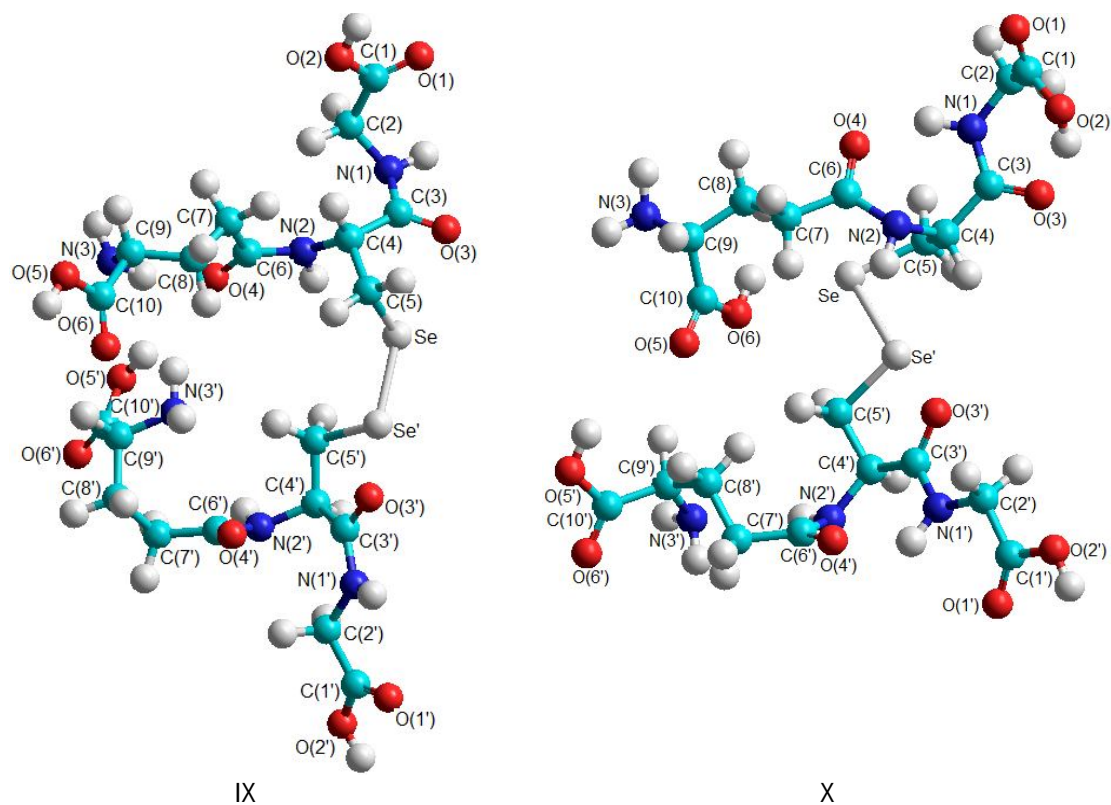


Figura 19 – Dez conformações de glutathiona na forma oxidada com selênio, obtidas usando o método PM3.

Tabela 33 - Distâncias obtidas da glutatona oxidada com selênio calculada pelo método PM3
(parte superior)

Conformação	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Energias (kcal/mol)	-7249.5	-7394.0	-7029.1	-7201.4	-7186.6	-7028.8	-7374.8	-7178.0	-7309.4	-7341.7
Distâncias (Å)										
O(1)-C(1)	1.21	1.21	1.22	1.21	1.21	1.21	1.22	1.21	1.22	1.21
O(2)-H	0.96	0.96	0.95	0.95	0.96	0.95	0.95	0.95	0.95	0.96
O(2)-C(1)	1.34	1.34	1.35	1.35	1.34	1.35	1.35	1.35	1.35	1.34
C(1)-C(2)	1.53	1.53	1.51	1.53	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.53
C(2)-N(1)	1.47	1.47	1.48	1.47	1.47	1.48	1.47	1.48	1.47	1.47
C(3)-N(1)	1.40	1.41	1.37	1.41	1.40	1.43	1.42	1.43	1.44	1.40
C(3)-C(4)	1.53	1.53	1.53	1.54	1.53	1.54	1.53	1.53	1.54	1.54
C(3)-O(3)	1.23	1.23	1.27	1.23	1.23	1.22	1.22	1.22	1.22	1.23
C(4)-C(5)	1.52	1.52	1.52	1.52	1.51	1.51	1.51	1.52	1.51	1.52
Se -C(5)	1.95	1.96	1.99	1.94	1.94	1.97	2.01	1.95	1.95	1.95
C(4)-N(2)	1.49	1.49	1.48	1.49	1.48	1.50	1.51	1.49	1.49	1.49
N(2)-C(6)	1.45	1.44	1.42	1.45	1.42	1.40	1.47	1.45	1.41	1.45
N(3)-H	0.99	1.00	0.99	0.99	0.99	0.99	1.01	1.00	1.01	0.99
Se-Se	2.39	2.37	2.38	2.40	2.35	2.37	2.31	2.22	2.36	2.39
C(6)-C(7)	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.51	1.52	1.53	1.52	1.52
C(7)-C(8)	1.52	1.52	1.53	1.53	1.52	1.53	1.52	1.52	1.52	1.52
C(8)-C(9)	1.53	1.53	1.54	1.53	1.53	1.53	1.54	1.54	1.54	1.53
C(9)-N(3)	1.49	1.50	1.48	1.49	1.48	1.48	1.50	1.49	1.49	1.49
C(9)-C(10)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.54	1.53	1.53	1.51	1.53	1.53
C(10)-O(5)	1.34	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35	1.32	1.35	1.34
C(10)-O(6)	1.22	1.22	1.22	1.22	1.22	1.21	1.21	1.26	1.22	1.22

Tabela 34 - Distâncias obtidas da Glutathiona Oxidada com Selênio Calculada pelo método PM3 (parte inferior)

Conformação	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Distâncias (Å)										
O(1)-C(1)	1,21	1,21	1,22	1,22	1,21	1,22	1,21	1,22	1,22	1,22
O(2)-H	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95
O(2)-C(1)	1,35	1,35	1,35	1,35	1,34	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35
C(1)-C(2)	1,52	1,52	1,51	1,52	1,52	1,52	1,53	1,52	0,15	1,51
C(2)-N(1)	1,48	1,48	1,47	1,48	1,48	1,47	1,48	1,47	1,48	1,48
C(3)-N(1)	1,37	1,38	1,42	1,37	1,37	1,42	1,42	1,42	1,37	1,37
C(3)-C(4)	1,53	1,54	1,54	1,53	1,53	1,54	1,53	1,54	1,53	1,53
C(3)-O(3)	1,27	1,25	1,22	1,26	1,26	1,22	1,22	1,22	1,26	1,27
C(4)-C(5)	1,52	1,52	1,52	1,52	1,51	1,51	1,52	1,51	1,52	1,52
Se -C(5)	1,97	1,98	1,95	1,98	1,97	1,96	1,95	1,98	1,98	1,97
C(4)-N(2)	1,48	1,49	1,49	1,49	1,48	1,49	1,49	1,49	1,49	1,49
N(2)-C(6)	1,44	1,44	1,45	1,44	1,49	1,42	1,45	1,43	1,44	1,44
N(3)-H	1,00	0,99	0,99	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	1,01
C(6)-C(7)	1,52	1,52	1,52	1,52	1,51	1,52	1,52	1,52	1,52	1,51
C(7)-C(8)	1,53	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,53
C(8)-C(9)	1,54	1,53	1,53	1,53	1,54	1,53	1,54	1,54	1,53	1,54
C(9)-N(3)	1,49	1,48	1,48	1,49	1,49	1,48	1,48	1,48	1,49	1,48
C(9)-C(10)	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53
C(10)-O(5)	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35
C(10)-O(6)	1,21	1,21	1,22	1,21	1,22	1,21	1,22	1,21	1,22	1,21

Tabela 35 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutatona oxidada com selênio (parte superior).

Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	112.2	112.3	116.9	111.1	115.2	111.6	115.8	111.3	116.1	112.2
O(2)-C(1)-C(2)	121.7	121.6	113.7	122.2	117.8	122.3	116.8	122.3	114.8	121.7
O(1)-C(1)-C(2)	126.1	126.0	129.4	126.8	127.1	126.1	127.4	126.5	129.0	126.1
C(1)-C(2)-N(1)	115.0	115.2	110.8	114.0	117.0	110.2	116.1	110.1	113.9	115.1
C(2)-N(1)-C(3)	121.4	121.1	120.9	120.9	120.7	120.3	120.5	119.1	120.0	121.4
N(1)-C(3)-C(4)	118.7	119.1	124.9	117.9	114.6	123.4	116.0	118.2	120.4	118.8
N(3)-H-H	109.7	108.2	109.5	109.5	109.9	109.6	108.3	109.9	109.5	109.7
N(1)-C(3)-O(3)	119.4	119.2	118.3	119.9	120.8	115.6	120.6	117.6	116.0	119.5
C(4)-C(5)-Se	105.2	109.5	99.3	106.0	101.8	103.0	93.4	103.1	102.6	105.0
O(3)-C(3)-C(4)	121.8	121.7	116.8	122.1	124.5	120.9	123.4	123.8	123.5	121.7
C(3)-C(4)-C(5)	111.9	111.8	106.7	110.7	113.8	112.9	113.3	112.2	109.6	111.4
N(2)-C(4)-C(5)	112.9	114.4	114.0	115.1	109.5	115.4	98.8	111.2	110.6	113.8
N(2)-C(6)-O(4)	117.9	119.8	118.1	117.5	117.6	119.0	119.6	119.7	115.8	117.7
N(2)-C(6)-C(7)	118.5	116.5	118.6	117.8	118.2	120.2	115.6	117.0	121.9	118.8
C(4)-N(2)-C(6)	118.1	120.4	124.1	118.4	117.6	123.9	121.8	121.3	120.6	117.7
C(6)-C(7)-C(8)	111.0	113.9	110.7	112.2	113.1	110.9	115.0	114.2	111.5	110.8
C(7)-C(8)-C(9)	111.5	113.7	115.3	112.2	112.9	114.3	115.3	112.5	113.6	111.2
C(8)-C(9)-N(3)	111.1	112.4	111.0	110.9	110.9	114.9	112.0	111.1	115.2	110.9
C(8)-C(9)-C(10)	110.5	111.4	110.4	111.4	109.8	110.7	109.2	109.7	108.3	110.5
O(4)-C(6)-C(7)	123.4	122.5	123.2	124.1	124.2	120.9	124.9	121.8	122.3	123.1
C(9)-C(10)-O(5)	123.6	124.0	115.3	114.8	122.2	120.8	122.0	123.5	115.0	122.8
C(9)-C(10)-O(6)	125.9	125.4	128.5	129.9	127.9	128.2	126.4	127.2	129.0	126.2
C(10)-C(9)-N(3)	107.0	110.7	113.2	106.0	111.3	107.4	112.2	110.2	106.0	106.4
O(5)-C(10)-O(6)	110.6	110.5	116.3	115.4	109.8	111.2	111.6	109.3	116.0	111.1

Tabela 36 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutatona oxidada com selênio (parte inferior).

Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	117.1	117.0	115.0	117.6	111.5	115.4	111.3	115.8	117.1	117.2
O(2)-C(1)-C(2)	115.1	115.2	117.7	114.2	121.5	117.4	122.2	117.0	113.9	113.7
O(1)-C(1)-C(2)	127.8	127.9	127.1	128.3	127.2	127.3	126.4	127.3	129.0	129.2
C(1)-C(2)-N(1)	109.8	111.0	116.5	112.1	113.5	116.1	110.0	116.4	111.1	110.6
C(2)-N(1)-C(3)	121.3	121.4	120.8	124.8	120.0	121.1	119.9	120.8	123.4	121.4
N(1)-C(3)-C(4)	124.1	121.3	118.2	126.8	116.7	116.8	117.8	117.0	127.1	124.0
N(3)-H-H	109.2	109.4	109.3	108.6	109.4	109.7	109.9	109.3	109.3	109.8
N(1)-C(3)-O(3)	118.8	120.4	120.2	113.3	120.3	120.1	118.0	120.0	113.4	117.9
C(4)-C(5)-Se	102.4	102.8	105.6	106.3	93.5	101.8	105.8	105.3	104.0	103.3
O(3)-C(3)-C(4)	117.1	118.3	121.5	119.6	123.1	123.1	124.0	122.9	119.0	117.9
C(3)-C(4)-C(5)	108.2	107.5	111.3	110.0	113.9	109.3	112.0	109.8	109.5	108.8
N(2)-C(4)-C(5)	112.6	112.6	113.5	113.8	100.3	108.4	113.2	111.6	112.8	112.8
N(2)-C(6)-O(4)	117.8	118.8	118.4	118.4	118.7	119.3	118.6	119.4	118.1	116.8
N(2)-C(6)-C(7)	118.8	117.1	117.6	116.8	115.5	117.3	118.1	117.3	116.7	119.2
C(4)-N(2)-C(6)	120.5	120.1	119.6	121.8	118.9	120.8	118.3	119.6	122.2	121.3
C(6)-C(7)-C(8)	111.5	114.7	111.4	113.0	113.3	113.6	111.1	114.6	113.6	110.8
C(7)-C(8)-C(9)	115.5	115.2	111.7	115.4	111.1	115.1	112.0	116.3	115.4	115.4
C(8)-C(9)-N(3)	111.2	111.4	113.4	111.9	113.2	111.2	109.9	110.4	110.2	111.9
C(8)-C(9)-C(10)	109.6	110.1	110.9	110.0	112.0	111.2	110.2	112.5	112.3	109.4
O(4)-C(6)-C(7)	123.4	123.9	123.7	124.7	125.9	123.4	123.0	123.1	124.8	123.9
C(9)-C(10)-O(5)	121.5	121.7	123.6	123.6	121.9	121.9	115.1	121.8	123.1	121.4
C(9)-C(10)-O(6)	127.5	127.3	126.4	125.9	127.4	127.5	128.7	127.4	126.9	127.2
C(10)-C(9)-N(3)	112.9	113.5	108.3	110.1	108.2	113.6	112.3	113.8	110.6	113.3
O(5)-C(10)-O(6)	111.1	111.1	110.0	110.5	110.8	110.7	116.2	110.9	110.0	111.4

Na Figura 20, estão representados os confôrmeros obtidos para a glutathiona na forma oxidada para o caso do telúrio.

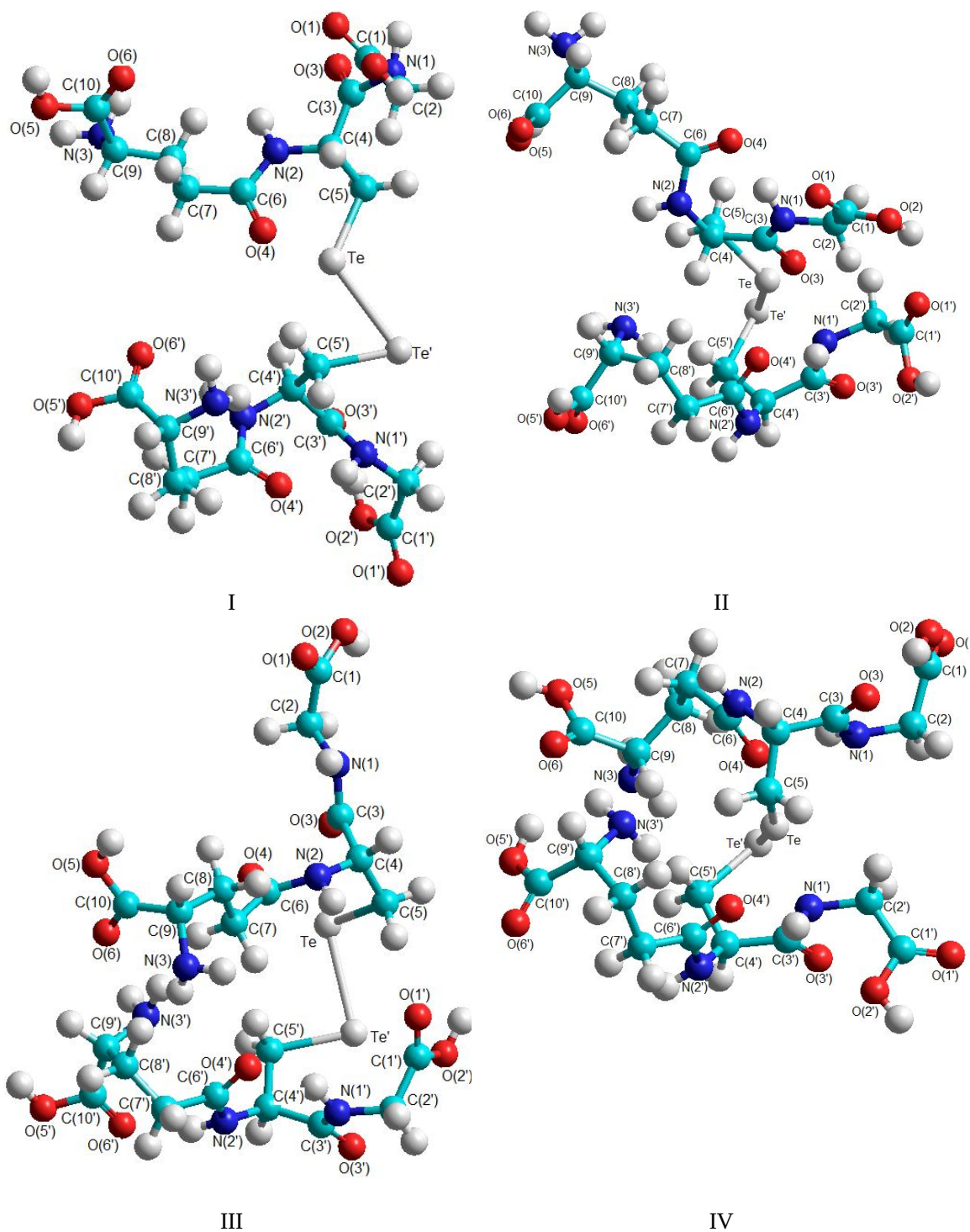


Figura 20 – Dez conformações de glutathiona na forma oxidada com telúrio, obtidas usando o método PM3.
(Continua . . .)

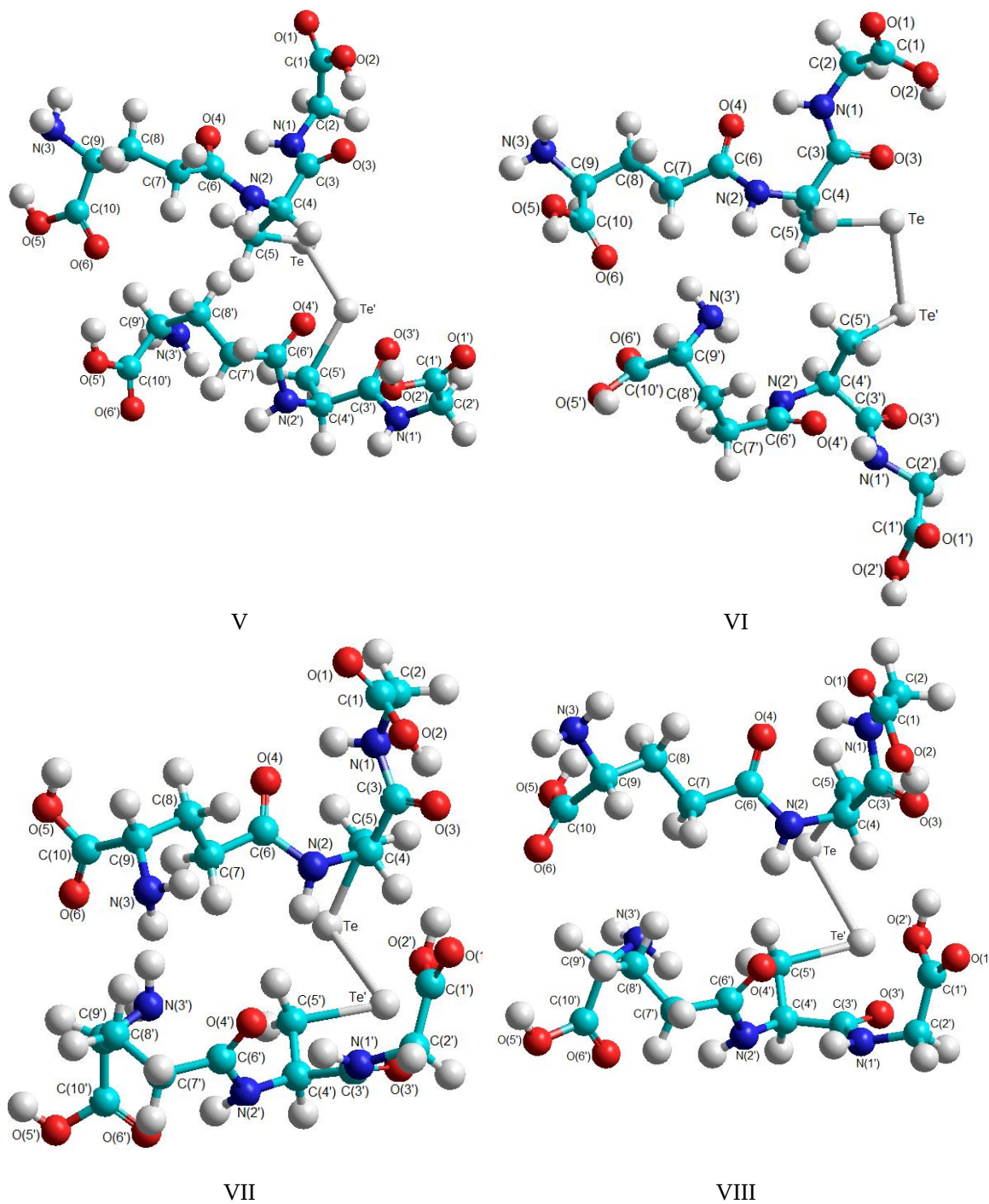
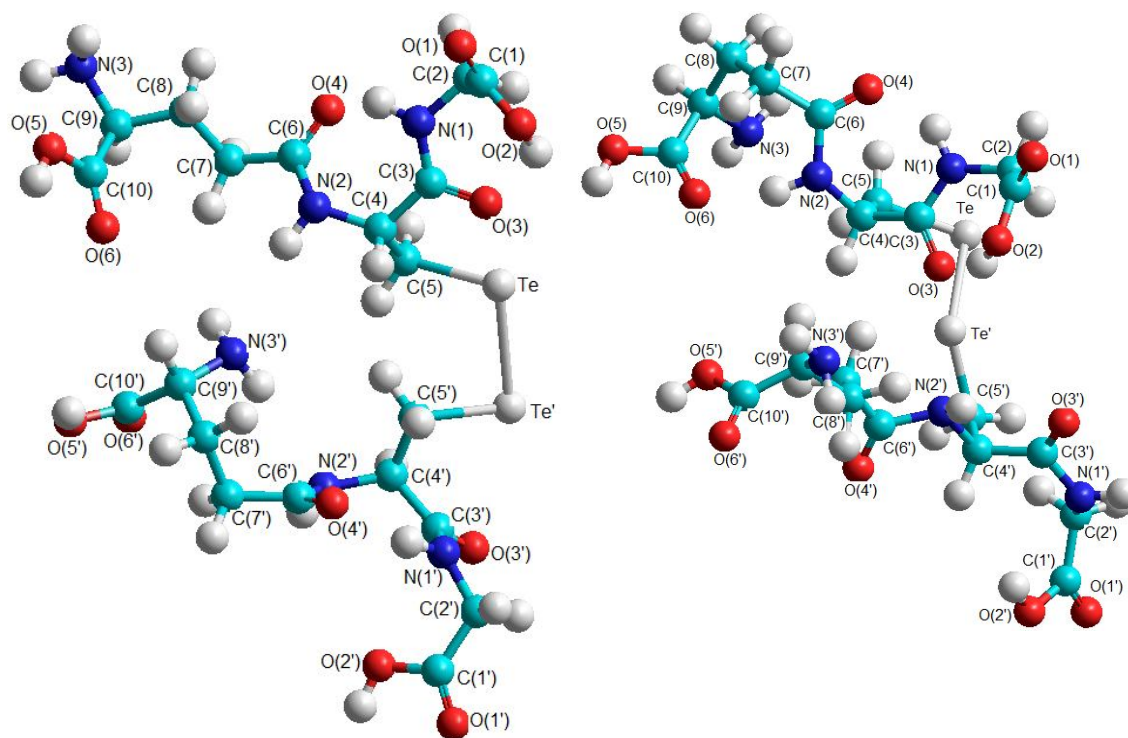


Figura 20 – Dez conformações de glutathione na forma oxidada com telúrio, obtidas usando o método PM3.
(Continua . . .)



IX

X

Figura 20 – Dez conformações de glutathiona na forma oxidada com telúrio, obtidas usando o método PM3.

Tabela 37 - Distâncias obtidas da glutatona oxidada com telúrio calculada pelo método PM3 (parte superior)

Conformação	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Energias	-7246.1	-7342.4	-7017.8	-7369.3	-7150.6	-7045.5	-7154.6	-7456.9	-7368.4	-7264.5
Distâncias (Å)										
O(1)-C(1)	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21
O(2)-H	0.94	0.94	0.94	0.96	0.96	0.95	0.96	0.96	0.95	0.96
O(2)-C(1)	1.35	1.35	1.34	1.34	1.34	1.34	1.34	1.34	1.34	1.34
C(1)-C(2)	1.52	1.51	1.52	1.52	1.52	1.52	1.53	1.52	1.52	1.52
C(2)-N(1)	1.47	1.48	1.48	1.47	1.48	1.47	1.47	1.47	1.48	1.47
C(3)-N(1)	1.42	1.37	1.41	1.41	1.37	1.37	1.40	1.40	1.37	1.35
C(3)-C(4)	1.53	1.53	1.53	1.54	1.52	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53
C(3)-O(3)	1.22	1.26	1.22	1.22	1.26	1.26	1.23	1.23	1.26	1.28
C(4)-C(5)	1.51	1.50	1.50	1.50	1.51	1.51	1.50	1.50	1.51	1.50
Te -C(5)	2.18	2.22	2.21	2.20	2.19	2.23	2.22	2.21	2.23	2.22
C(4)-N(2)	1.49	1.48	1.49	1.49	1.48	1.43	1.49	1.48	1.48	1.49
N(2)-C(6)	1.37	1.42	1.43	1.38	1.42	1.43	1.41	1.41	1.42	1.41
N(3)-H	0.99	0.99	0.99	1.00	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99
Te-Te	2.87	2.88	2.89	2.92	2.87	2.90	2.90	2.90	2.89	2.89
C(6)-C(7)	1.50	1.51	1.51	1.50	1.52	1.51	1.52	1.51	1.51	1.52
C(7)-C(8)	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52
C(8)-C(9)	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53
C(9)-N(3)	1.48	1.48	1.47	1.48	1.48	1.47	1.48	1.49	1.47	1.48
C(9)-C(10)	1.52	1.53	1.53	1.52	1.53	1.52	1.52	1.53	1.52	1.52
C(10)-O(5)	1.35	1.34	1.34	1.34	1.34	1.35	1.34	1.34	1.35	1.34
C(10)-O(6)	1.21	1.21	1.21	1.22	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21	1.22

[illegible]

Tabela 39 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutathiona oxidada com telúrio (parte superior)

Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	111.2	111.3	111.3	112.4	112.1	111.7	112.2	112.3	111.7	112.6
O(2)-C(1)-C(2)	121.1	120.3	121.9	121.5	121.8	122.2	121.6	121.6	122.1	121.6
O(1)-C(1)-C(2)	127.8	128.5	126.8	126.2	126.1	126.3	126.4	126.2	126.2	125.8
C(1)-C(2)-N(1)	114.4	111.1	108.9	114.4	115.9	110.6	114.3	114.7	110.4	113.2
C(2)-N(1)-C(3)	120.4	120.7	119.5	120.7	120.5	122.1	120.8	121.4	122.2	123.3
N(1)-C(3)-C(4)	119.4	125.9	117.2	119.4	118.8	124.2	119.0	119.1	124.5	122.7
N(3)-H-H	110.1	109.6	109.6	110.1	109.6	110.0	109.6	109.8	109.9	110.0
N(1)-C(3)-O(3)	116.6	117.4	118.8	119.2	119.3	118.9	119.6	119.5	118.4	117.4
C(4)-C(5)-Te	102.3	100.2	104.0	109	105.1	97.4	107.5	107.8	97.1	112.3
O(3)-C(3)-C(4)	123.7	116.8	123.9	121.2	121.8	117.0	121.4	121.3	117.1	119.9
C(3)-C(4)-C(5)	109.9	107.3	110.8	110.0	112.8	107.1	114.0	112.6	107.2	109.6
N(2)-C(4)-C(5)	112.7	114.6	113.3	114.1	113.6	114.5	114.5	114.6	114.4	115.5
N(2)-C(6)-O(4)	117.9	119.3	119.8	117.1	120.3	117.5	120.8	119.9	118.3	120.9
N(2)-C(6)-C(7)	121.3	117.5	116.7	120.4	115.6	118.1	116.5	116.2	117.5	117.2
C(4)-N(2)-C(6)	124.2	124.8	123.4	125.5	122.9	122.3	123.5	123.8	124.4	123.4
C(6)-C(7)-C(8)	113.4	110.9	110.1	114.2	112.6	111.4	109.7	112.6	111.3	113.8
C(7)-C(8)-C(9)	111.1	110.7	114.9	113.1	111.3	111.2	114.8	112.3	111.1	117.6
C(8)-C(9)-N(3)	109.3	110.9	115.9	114.3	112.1	110.0	115.5	110.1	109.9	111.9
C(8)-C(9)-C(10)	111.4	109.2	110.0	110.9	109.1	108.9	110.5	111.8	109.1	111.9
O(4)-C(6)-C(7)	120.9	123.0	123.3	122.4	124.0	124.4	122.5	123.7	124.1	121.6
C(9)-C(10)-O(5)	114.5	122.8	121.5	117.3	123.7	116.8	121.6	122.4	116.6	114.8
C(9)-C(10)-O(6)	129.6	125.9	128.1	127.5	125.9	128.1	127.9	126.2	128.1	129.7
C(10)-C(9)-N(3)	112.1	108.4	109.8	107.5	108.1	115.2	109.8	106.3	115.1	107.3
O(5)-C(10)-O(6)	115.9	111.3	110.4	115.3	110.5	115.3	110.5	111.5	115.3	115.6

Tabela 40 - Valores obtidos para os ângulos das dez conformações da glutatona oxidada com telúrio (parte inferior)

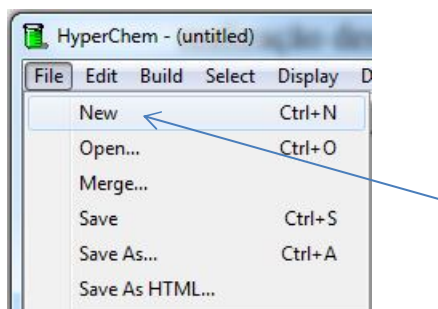
Ângulos(°)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O(1)-C(1)-O(2)	112.0	116.1	115.0	116.2	116.5	116.0	117.4	118.1	114.7	111.0
O(2)-C(1)-C(2)	121.9	115.6	116.1	116.8	116.4	115.6	116.4	116.0	117.9	123.2
O(1)-C(1)-C(2)	126.1	128.4	128.9	127.1	127.2	128.5	126.2	125.9	127.5	125.8
C(1)-C(2)-N(1)	115.8	112.5	113.9	116.8	115.6	108.8	114.5	113.9	116.2	111.3
C(2)-N(1)-C(3)	120.2	118.4	120.0	116.7	122.3	118.9	121.4	121.3	121.2	120.6
N(1)-C(3)-C(4)	116.2	119.6	120.6	118.8	120.6	118.6	126.2	126.5	118.4	120.0
N(3)-H-H	109.8	109.8	109.7	109.2	109.5	109.6	109.6	109.6	109.4	109.8
N(1)-C(3)-O(3)	121.2	118.8	118.8	118.2	118.4	120.7	118.2	117.1	120.3	115.7
C(4)-C(5)-Te	104.0	112.4	105.4	111.2	103.0	101.5	101.4	103.5	101.5	96.4
O(3)-C(3)-C(4)	122.5	121.7	120.7	123.1	120.8	120.8	115.6	116.5	121.1	123.9
C(3)-C(4)-C(5)	111.2	112.0	108.7	112.4	111.6	106.8	105.6	107.8	108.4	111.7
N(2)-C(4)-C(5)	114.6	113.2	115.3	113.8	114.3	112.8	116.1	115.9	112.6	103.1
N(2)-C(6)-O(4)	120.3	118.3	122.0	118.7	118.4	120.5	119.7	118.6	121.1	120.1
N(2)-C(6)-C(7)	116.9	119.2	116.1	118.4	117.0	116.6	117.3	117.4	116.4	115.2
C(4)-N(2)-C(6)	116.8	122.5	124.6	123.7	121.3	124.6	124.5	122.6	124.8	117.0
C(6)-C(7)-C(8)	113.4	113.6	113.4	114.1	113.3	112.3	113.9	113.1	111.7	110.3
C(7)-C(8)-C(9)	116.2	115.5	117.4	116.2	115.5	115.8	117.6	111.0	115.7	111.5
C(8)-C(9)-N(3)	111.4	111.3	111.8	111.5	111.2	111.9	111.2	111.1	112.1	109.6
C(8)-C(9)-C(10)	111.3	111.2	111.5	112.5	110.5	111.2	111.8	110.9	110.6	109.6
O(4)-C(6)-C(7)	122.7	122.3	121.8	122.7	124.4	123.0	122.7	123.7	122.6	124.8
C(9)-C(10)-O(5)	121.9	121.6	121.2	122.6	122.5	121.9	121.7	122.1	121.7	115.6
C(9)-C(10)-O(6)	127.4	127.6	128.8	127.3	126.3	127.3	128.2	126.9	127.4	128.3
C(10)-C(9)-N(3)	113.6	113.9	108.3	114.9	113.0	112.9	108.4	113.2	113.2	112.3
O(5)-C(10)-O(6)	110.8	110.8	110.1	110.1	111.3	110.9	110.2	111.1	110.9	116.1

APÊNDICE C – Utilização do software HyperChem 7.5

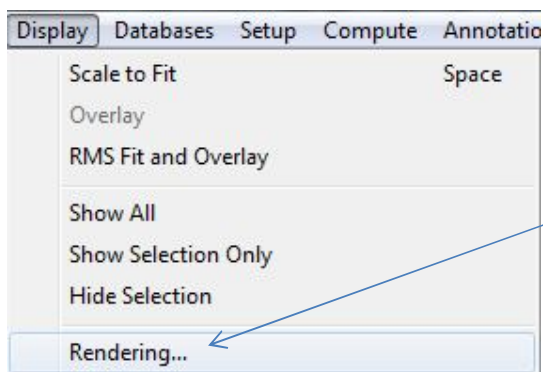
Neste apêndice serão demonstrados os passos que foram utilizados para a realização deste trabalho no software HyperChem.

Primeiro Passo: desenhar a molécula

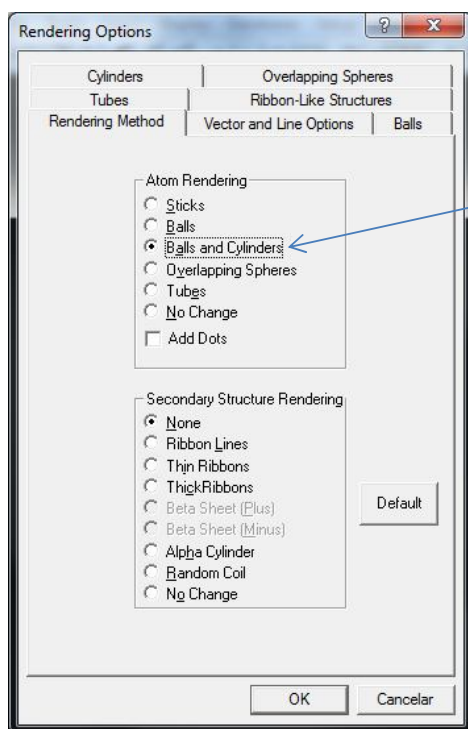
Após o programa ser aberto, ele estará pronto para uso. Contudo, caso esteja com alguma outra molécula aberta pelo programa, vá ao menu **File** e escolha a opção **New** para que seja criado um novo espaço de trabalho.



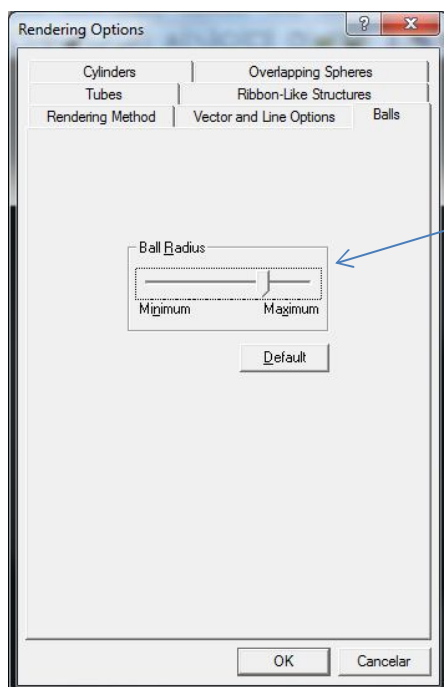
Em seguida, caso deseje, você pode configurar para que a exibição seja no modelo Bola/Bastão. Para configurar, vá ao menu **Display** e escolha a Opção **Rendering**:



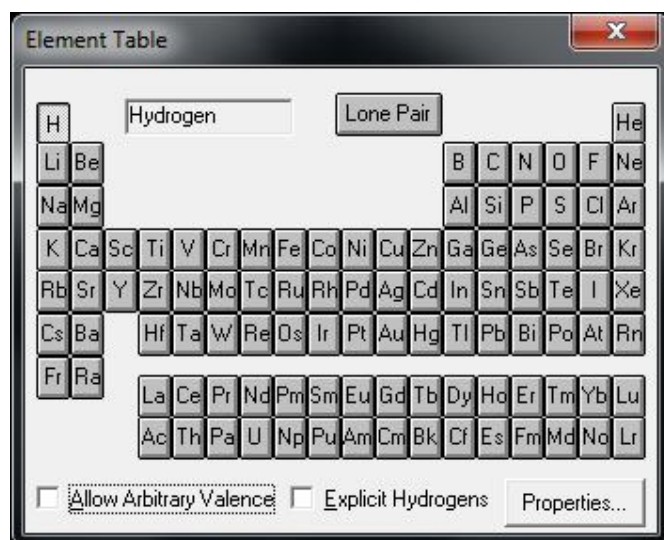
Na tela irá surgir as opções em várias abas. Clique na aba **Rendering Method**, caso ela não esteja selecionada e escolha a opção **Balls and Cylinders**:



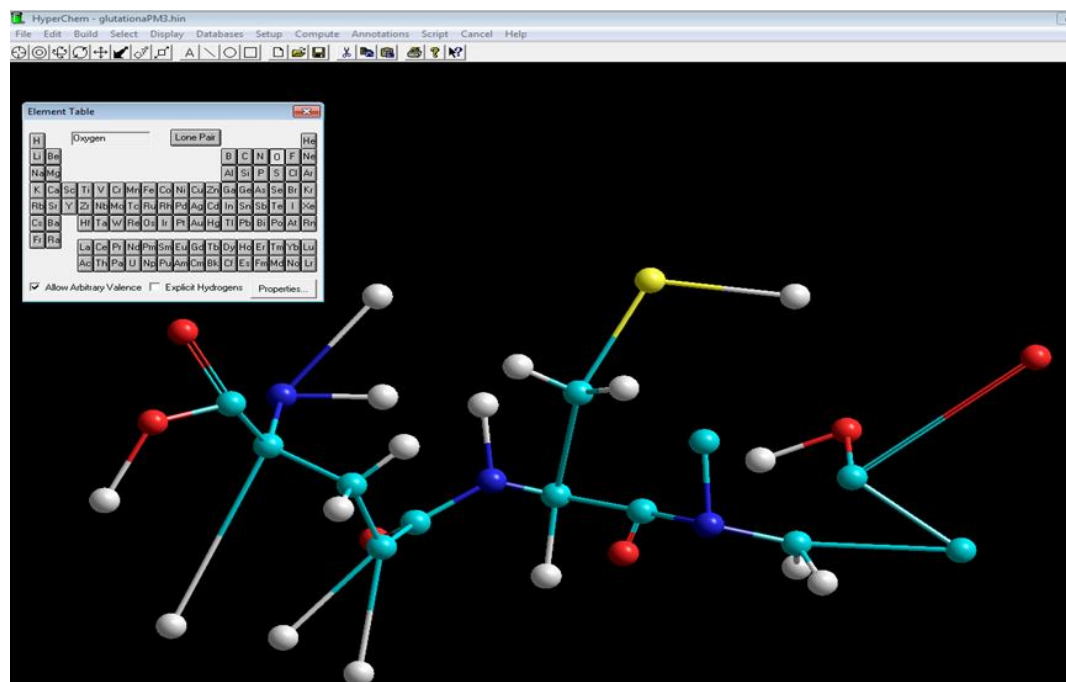
Caso queira configurar o tamanho dos desenhos, escolha a aba **Balls** e ajuste conforme o tamanho apropriado:



Em seguida para desenhar uma molécula, após aberto o novo espaço de trabalho, clique duas vezes no botão Draw , assim surgirá a Tabela Periódica dos elementos:



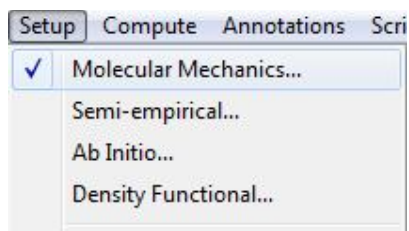
Para criar a estrutura molecular desejada, basta apenas selecionar o elemento e clicar em alguma área do espaço de trabalho, ligando cada átomo através do clicar e arrastar.



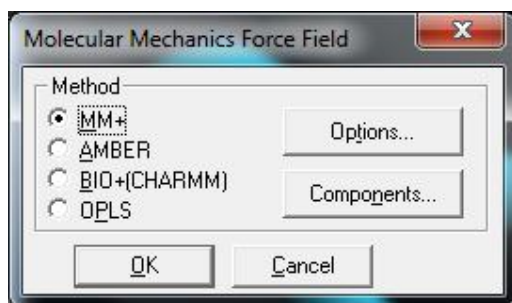
Segundo passo: escolher o método de cálculo

Após ter desenhado sua estrutura e certificado que ela esteja correta, escolha o método de cálculo.

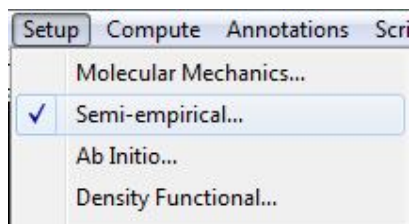
Para o campo de força clássico MM+, por exemplo, clique no menu **Setup** e escolha **Molecular Mechanics**:



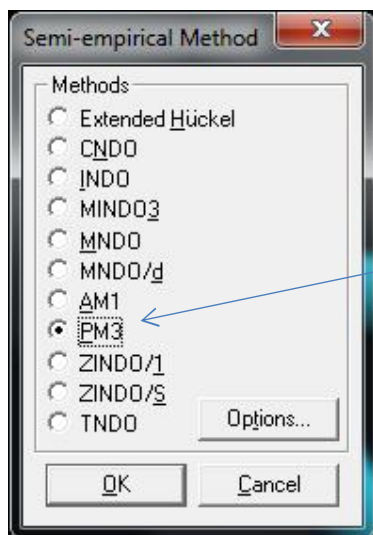
Na tela que abrir escolha a opção desejada e clique no botão **OK**, no exemplo o MM+ foi escolhido:



No entanto, caso seja o método semi-empírico PM3, no menu Setup, escolha Semi-empirical



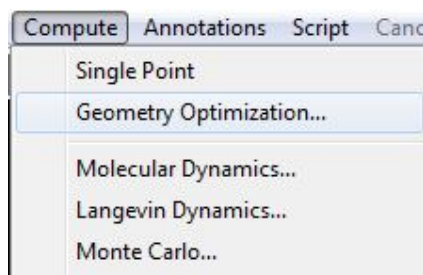
Na tela que abrir seleciona o PM3 e dê **OK**:



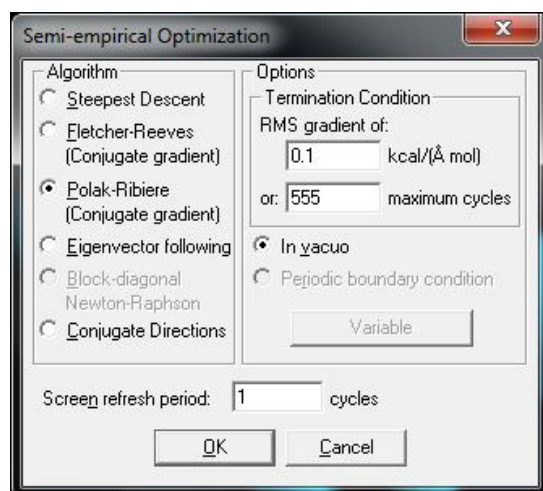
Terceiro passo: realizar os cálculos de minimização

Assim que forem escolhidos os métodos de cálculos, será realizada a etapa final onde serão realizados os cálculos para a otimização geométrica.

No Menu **Compute** escolha **Geometry Optimization**:



Na tela seguinte, para o nosso trabalho foi escolhido o algoritmo de gradiente conjugado Polak-Ribieri:



Após, isso o software irá otimizar a molécula, pode levar alguns minutos. Caso ele não encontre uma minimização energética, repita o passo anterior até que encontre, na barra de status irá mostrar Converged=YES.

Ao final terá o resultado da molécula otimizada, atente para a energia que é exibida na barra de status do programa:

