

ESTUDO AB-INITIO DA α -ALANINA EM MEIO AQUOSO**Júlio Ricardo Sambrano**

Departamento de Matemática - UNESP - CP 473 - 17030-360 - Bauru - SP

Aguinaldo Robinson de Souza

Departamento de Química - UNESP - CP 473 - 17030-360 - Bauru - SP

Joaquim Josep Queralt e Juan Andrés

Departament de Ciències Experimentals - Universitat Jaume I - Apartat 224 - 12080 - Castelló - Spain

Elson Longo

Departamento de Química - UFSCar - CP 676 - 13565-905 - São Carlos - SP

Recebido em 23/4/98; aceito em 3/9/98

AB-INITIO STUDY OF α -ALANINE IN AQUEOUS MEDIUM. Ab initio Hartree-Fock (HF), Density Functional (B3LYP) and electron correlation (MP2) methods have been used to characterize the aqueous medium intramolecular hydrogen bond in α -alanine. The 6-31G* and 6-31++G** were taken from Gaussian⁹⁴ library. We were concerned on the structure of three conformers of α -alanine, in their neutral form plus on the structure of the zwitterionic form (Z). The Z structure is a stationary point at the HF/6-31G* level but it is not when diffuse functions and electron correlation are included. This results shows that the Z form does not exist in the gas phase. The inclusion of solvent effects changed significantly the results obtained in gas phase, therefore this inclusion make the Z form a stationary point within all level of theory, and the relative energy depends dramatically on the level of calculation.

Keywords: ab initio; α -alanine; solvent.

INTRODUÇÃO

As proteínas formam parte dos componentes estruturais e são elementos ativos da célula. Estas biomoléculas tem funções variadas que determinam suas características, como por exemplo nos processos energéticos e na manutenção da arquitetura celular. Em particular formam compostos com diferentes grupos protéicos (enzimas), ácidos nucleicos, hidratos de carbonos (glicoproteínas), graxas (lipoproteínas) e sistemas inorgânicos. Por outro lado, as proteínas são constituídas por amino-ácidos.

O interesse em estudar os aspectos eletrônicos e estruturais destas biomoléculas é devido, principalmente, à correlação entre estes aspectos e a atividade bioquímica destas moléculas. Deste ponto de vista realizou-se um estudo teórico sobre as propriedades conformacionais de alguns conformêros do amino-ácido α -alanina.

Os amino-ácidos são as biomoléculas básicas para a síntese das proteínas e podem existir na forma zwitteriônica quando no estado cristalino ou em solução aquosa¹. Estas biomoléculas podem ser classificadas de acordo com a sua solubilidade em água, devido a influência dos grupos polares localizados nas cadeias laterais. Amino-ácidos hidrofílicos, como a lisina, são encontrados na superfície das proteínas, mantendo-as solúveis em água, enquanto os amino-ácidos hidrofóbicos estabilizam-se em agregados, formando o núcleo destas biomoléculas. A polaridade dos amino-ácidos é a principal força de interação responsável pela estabilização da estrutura terciária e do enovelamento das proteínas².

A α -alanina (H_2NCHCH_3COOH) é o amino-ácido mais abundante nas proteínas e talvez o mais versátil, podendo ser encontrado tanto no interior como na superfície destas biomoléculas.

Estudos teóricos recentes³, utilizando a metodologia Hartree-Fock (HF), para esta molécula apontam para treze conformêros da α -alanina em fase gasosa. Existe uma tendência geral para uma superestimativa das energias relativas de todos os conformêros da α -alanina. No entanto, esta superestimativa não é

sistemática. De acordo com o modelo teórico utilizado, não é possível a determinação precisa das diferenças de energia entre as pontes de hidrogênio N-H...O e O-H...N. Entretanto, estas são as principais ligações responsáveis pela estabilização dos conformêros de menor energia na α -alanina.

As ligações de ponte hidrogênio O-H...N contribuem com o maior efeito de estabilização, enquanto que a contribuição da ligação N-H...O é somente metade da anterior, mesmo no caso de ligações de hidrogênio bifurcadas, sendo a ligação bifurcada N-H...OH considerada a mais fraca³.

Cálculos aplicando a teoria do funcional de densidade (DFT) ao amino-ácido glicina⁴ sugerem que esta técnica pode ser utilizada na caracterização do comportamento conformacional destas biomoléculas. O uso de um conjunto de funções de base relativamente expandido pode ser uma via de acesso aos estudos de moléculas de tamanho médio, como oligopeptídeos e seus análogos. Até o momento não foram realizados estudos sobre os conformêros da α -alanina incluindo os efeitos do solvente. A análise do efeito solvente sobre as propriedades energéticas e conformacionais de biomoléculas é de fundamental importância, visto que o solvente pode participar ativamente em diversos processos químicos e bioquímicos, como por exemplo, no equilíbrio químico, mecanismos de reações e também, nas propriedades moleculares⁵.

O principal interesse em incluir o efeito do meio é que este pode provocar alterações energéticas e estruturais quando comparadas com as propriedades calculadas na fase gasosa. Para determinadas reações isto pode ser um fator fundamental para alterar o mecanismo de uma reação.

O objetivo deste trabalho será de apresentar um estudo sobre o efeito da inclusão do solvente nas propriedades conformacionais e energéticas do amino-ácido α -alanina e a comparação destes resultados com os estudos na fase gasosa. Dos treze conformêros descritos por Császár³ escolheu-se apenas aqueles que podem favorecer a transferência intramolecular do próton entre a fase neutra e zwitteriônica. Estes conformêros são em número de três incluindo também o

conformero relativo à forma zwitteriônica da α -alanina. A conformação dos tautômeros neutros são equivalentes às estruturas representadas na Figura 1 do trabalho de Császár³ com a nomenclatura IIA, IIIA e VII.

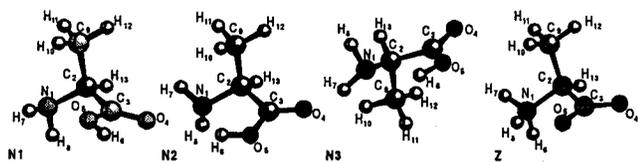


Figura 1.

Apresentar-se-á, também, um estudo comparativo entre as metodologias HF, correlação eletrônica⁶ (MP2) e a Teoria DFT na descrição das propriedades moleculares da α -alanina no vácuo e com a inclusão do efeito do solvente. A metodologia DFT inclui efeitos de correlação eletrônica, porém tem um custo computacional comparável aos métodos de correlação tradicional. Estes efeitos dependem diretamente da maneira de como o funcional de correlação é descrito. A forma precisa do funcional de densidade é desconhecida, assim sendo muitos funcionais foram propostos com o objetivo de obter uma melhor aproximação do funcional exato⁷. Dentre os vários funcionais propostos o funcional híbrido B3LYP⁸⁻¹¹ é o mais usado e geralmente tem produzido bons resultados na análise de inúmeros problemas da química¹²⁻¹⁹. Por esta razão optou-se em aplicar o método híbrido B3LYP neste trabalho.

MODELO E MÉTODO

A análise mecânico quântica foi realizada utilizando o pacote computacional GAUSSIAN94²⁰ e a subrotina SCRFAC²¹ introduzida no GAUSSIAN94.

A simulação computacional em nível *ab initio* HF e DFT com o método híbrido B3LYP foi desenvolvida aplicando os conjuntos de funções de base 6-31G* e 6-31++G**. A inclusão da correlação eletrônica em nível MP2 foi estudada utilizando somente a base 6-31++G**. A superfície de energia potencial (SEP) foi analisada com detalhes para identificar três conformeros da α -alanina (N1, N2 e N3) na forma neutra e a estrutura zwitteriônica (Z), que se encontram na Figura 1. A seleção destes conformeros foi feita não só com o intuito de estudar o efeito do solvente nas propriedades energéticas e estruturais destas moléculas, mas também fornecer uma comparação qualitativa entre os métodos teóricos aplicados e os resultados obtidos na tentativa de sugerir uma metodologia a ser aplicada nestes estudos. A escolha destes tautômeros é justificada pela característica geométrica que favorece a transferência do próton intramolecular, entre a forma neutra e a zwitteriônica.

Em trabalho recente, o estudo do estado de transição entre a forma neutra e a zwitteriônica, para a transferência intramolecular do átomo de hidrogênio, foi realizada em nível HF/6-31G*, HF/6-31++G** e MP2/6-31++G** em meio aquoso²². Deste trabalho concluímos que a barreira energética associada com a variação conformacional na α -alanina é maior do que a associada com o processo de transferência do átomo de hidrogênio.

No presente trabalho o solvente foi considerado como um contínuo em que se aplica o Campo de Reação Auto Consistente (SCRF) desenvolvido inicialmente por Tapia^{23,24}. Esta escolha deve-se, principalmente, à viabilidade de sua aplicação e aos vários trabalhos já realizados utilizando esta metodologia.

As aproximações SCRF diferem na definição da cavidade do solvente e do campo de reação. Esta metodologia consiste em envolver o soluto em uma cavidade em que o meio (solvente) é tratado como um contínuo. Este contínuo é representado pela constante dielétrica, que é incorporada ao Hamiltoniano do soluto como uma perturbação. A distribuição eletrônica do soluto

polariza o contínuo, que por sua vez, gera um campo elétrico dentro da cavidade. Deste modo o soluto recebe o mesmo efeito do solvente, resultando assim na estabilidade do soluto. Na simulação do efeito solvente utilizou-se o modelo contínuo de Rivail²⁵⁻²⁷ baseado no uso de uma cavidade elíptica com uma expansão multipolar de ordem 6. A simulação do contínuo (meio aquoso) foi aplicada utilizando a constante dielétrica $\epsilon = 78,4$.

A otimização total, via gradientes, foi aplicada inicialmente em fase gasosa para todos os modelos. A otimização, via DFT e MP2, foi aplicada a partir da geometria HF. Na inclusão do solvente em nível HF reotimizou-se a geometria dos mínimos obtidos em fase gasosa, o mesmo procedimento foi utilizado para a análise DFT e MP2.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise conformacional concentra-se em três conformeros da α -alanina (N1, N2 e N3) na sua forma neutra e na estrutura zwitteriônica (Z); estas espécies estão ilustradas na Figura 1. A otimização destas estruturas foi realizada inicialmente em fase gasosa em todos os níveis de cálculo, exceto para a conformação (Z) que é um ponto estacionário somente em nível HF/6-31G*. Quando se realizou a otimização, via DFT, a partir da geometria HF notou-se um sensível acréscimo do custo computacional, porém com relação aos efeitos de correlação (MP2) este custo é bem menor. Na inclusão dos modelos em solução reotimizou-se todas as estruturas para todos os níveis da teoria.

As energias totais e relativas dos pontos estacionários encontram-se na Tabela 1. Os parâmetros geométricos relevantes dos três conformeros e da espécie zwitteriônica estão apresentados na Tabela 2.

Os resultados obtidos no vácuo mostram que os cálculos para Z são dependentes do nível de sofisticação da teoria aplicada. A espécie Z é um ponto estacionário quando efetuamos a simulação em nível HF/6-31G*, no entanto, não é um mínimo quando se aplica uma base polarizada com funções difusas (6-31++G**). O mesmo ocorre quando os efeitos de correlação eletrônica e a teoria DFT são incluídos. Os cálculos sugerem que o zwitteriônico não deva ser encontrado no vácuo e que o uso de funções difusas em nível HF e um alto nível de teoria são fundamentais para obter estes resultados. Pode-se observar também que a energia relativa entre N1, N2 e N3 varia com o nível de cálculo aplicado. Quando se inclui funções difusas (HF/6-31++G**) a espécie N1, torna-se a mais estável em relação a N2 e N3. Por outro lado, quando a correlação eletrônica é incluída (MP2/6-31++G**) a espécie N2 permanece como o mínimo global, porém a espécie N3 torna-se mais estável que a espécie N1, mostrando claramente a influência do conjunto de funções de base empregados na obtenção dos mínimos de energia.

Na análise DFT (B3LYP/6-31++G**) observa-se a mesma tendência apresentada no cálculo MP2, com funções difusas, exceto para o fato que as energias de N2 e N3 são praticamente iguais (ver Tabela 1). Entretanto a inclusão do efeito solvente mudou significativamente os resultados obtidos em fase gasosa. Aplicando esta metodologia o zwitteriônico é um ponto estacionário em todos os níveis de teoria, caracterizando a influência do meio na estabilização desta espécie ionicamente carregada. Neste ponto a energia relativa depende drasticamente do nível de cálculo aplicado. Na inclusão de funções difusas (HF/6-31++G**) a espécie N1 é um mínimo global, mas o zwitteriônico se torna mais estável que as espécies N2 e N3. Por outro lado, os resultados obtidos com HF/6-31G* a espécie Z é a menos estável. A inclusão de funções difusas (MP2/6-31++G**) mostra que esta espécie é a mais estável, isto também se verifica para os cálculos B3LYP/6-31++G**.

De maneira geral, na análise HF não existem variações significativas nas distâncias e ângulos de ligação com exceção para a distância N1 - H6 nos modelos para as espécies N2 e N3 e para o ângulo de ligação $\langle C_2, N_1, H_6 \rangle$ para a espécie N3

Tabela 1. Energia total (Hartree) e energia relativa (kcal/mol).

Modelo	Fase Gasosa					Solvente				
	HF 6-31G*	HF 6-31++G**	B3LYP 6-31G*	B3LYP 6-31++G**	MP2 6-31++G**	HF 6-31G*	HF HF6-31++G**	B3LYP 6-31G*	B3LYP 6-31++G**	MP2 6-31++G**
N1	-321,865589 0,00	-321,896456 0,00	-321,737333 1,77	-323,774665 1,17	-322,856286 0,61	-321,881736 0,00	-321,915235 0,00	-323,751108 1,93	-323,792570 3,15	-322,873102 4,03
N2	-321,863896 1,06	-321,894648 1,13	-323,739505 0,40	-323,776534 0,00	-322,857265 0,00	-321,880603 0,71	-321,913105 1,34	-323,754178 0,00	-323,793833 2,35	-322,873665 3,67
Z	-321,825890 24,91	-	-	-	-	-321,875437 3,95	-321,913899 0,84	-323,750042 2,60	-323,797593 0,00	-322,879517 0,00
N3	-321,864115 0,92	-321,894534 1,21	-323,740153 0,00	-323,776531 0,002	-322,856762 0,32	-321,880602 0,71	-321,913105 1,34	-323,754177 0,00	-323,793831 2,36	-322,873666 3,67

Tabela 2. Parâmetros geométricos (Å) das espécies N₁, N₂, N₃ e Z.

Parâmetro	Fase Gasosa					Solvente				
	HF 6-31G*	HF 6-31++G**	B3LYP 6-31G*	B3LYP 6-31++G**	MP2 6-31++G**	HF 6-31G*	HF 6-31++G**	B3LYP 6-31G*	B3LYP 6-31++G**	MP2 6-31++G**
						N1				
r(O ₅ ,H ₆)	0,953	0,948	0,976	0,976	0,973	0,958	0,955	0,979	0,978	0,978
r(N1,H6)	3,706	2,819	3,708	3,767	3,746	3,763	3,773	3,807	3,825	3,801
<(C2,N1,H6)	58,818	7,746	60,048	57,948	58,044	57,694	57,710	57,275	57,406	55,271
t (N1,C2,C3,O5)	321,946	315,711	347,678	317,344	316,243	306,747	304,864	303,794	302,667	303,898
t (C ₂ ,C ₃ ,O ₅ ,H ₆)	182,372	181,878	181,307	181,857	182,519	181,480	181,339	180,1636	180,278	180,965
						N2				
r(O ₅ ,H ₆)	0,956	0,952	0,992	0,988	0,985	0,960	0,956	1,005	1,002	0,998
r(N1,H6)	2,474	2,051	1,885	1,893	1,924	2,034	2,067	1,806	1,813	1,838
<(C2,N1,H6)	81,887	81,983	83,816	84,078	83,272	81,861	81,755	84,593	84,904	84,416
t (N1,C2,C3,O5)	339,017	340,798	344,868	348,150	341,790	334,434	334,524	344,566	344,972	340,430
t (C ₂ ,C ₃ ,O ₅ ,H ₆)	4,140	3,815	2,779	2,545	4,265	7,770	7,911	5,648	6,076	7,549
						N3				
r(O ₅ ,H ₆)	0,956	0,952	0,991	0,988	0,985	0,960	0,956	1,005	1,003	0,999
r(N1,H6)	2,020	2,031	1,887	1,893	1,896	2,033	2,066	1,807	1,813	1,837
<(C2,N1,H6)	59,456	82,373	83,542	84,078	84,000	81,875	81,775	84,554	84,895	84,432
t (N1,C2,C3,O5)	338,033	341,841	342,469	348,150	346,831	25,522	25,443	15,784	15,111	19,417
t (C ₂ ,C ₃ ,O ₅ ,H ₆)	5,159	4,136	3,827	2,545	2,256	352,290	352,099	354,207	353,871	352,509
						Z				
r(O ₅ ,H ₆)	1,579	-	-	-	-	3,133	3,144	1,793	2,202	3,172
r(N1,H6)	1,066	-	-	-	-	1,014	1,013	1,053	1,028	1,028
<(C2,N1,H6)	97,514	-	-	-	-	107,306	109,785	100,718	107,446	108,084
t (N1,C2,C3,O5)	4,267	-	-	-	-	324,421	318,273	338,078	319,720	318,140
t (C ₂ ,C ₃ ,O ₅ ,H ₆)	358,073	-	-	-	-	18,930	20,581	13,886	22,503	21,958

no vácuo. No primeiro caso incluiu-se funções difusas no vácuo e as diferenças são de 2,474 Å (HF/6-31G*) para 2,051 Å (HF/6-31++G**). Entretanto, na inclusão da correlação eletrônica este comprimento de ligação diminuiu para 1,924 Å, e aplicando-se a teoria DFT a ligação varia de 1,885 Å (B3LYP/6-31G*) para 1,893 Å (B3LYP/6-31++G**). Na espécie N3 este comportamento somente ocorre na aplicação das metodologias MP2/6-31++G** e B3LYP com as mesmas funções de base. O ângulo $\langle C_2, N_1, H_6 \rangle$ diminui de 80° para 60° aproximadamente, ao nível de cálculo HF/6-31G*. Por outro lado, este ângulo é praticamente invariante nos demais níveis de cálculo.

Também encontra-se alterações dos ângulos diedros com relação aos resultados em fase gasosa com os resultados incluindo o solvente. Na espécie N1, $\tau(N_1, C_2, C_3, O_5)$ decresce de 11° a 15° na presença do solvente; em N3, o diedro $t(N_1, C_2, C_3, O_5)$ varia de 33° a 48°, e $t(N_2, C_3, C_5, O_6)$ de 10° a 12°, com a inclusão do solvente ao nível de cálculo HF, MP2 e DFT. Para o zwitteriônico esta diferença aumenta, provavelmente devido aos resultados geométricos obtidos em HF/6-31G* na fase gasosa. Obviamente a estrutura encontrada para o zwitteriônico na fase gasosa decorre das limitações do método teórico em conjunção com as funções de base para descrever adequadamente o sistema. Na inclusão da espécie Z em meio aquoso, em nível DFT, observou-se que a distância de ligação $r(O_5, H_6)$ diminui de aproximadamente 1 Å em comparação com os demais níveis de cálculo.

De uma maneira geral as metodologias, incluindo o solvente, em nível MP2/6-31++G**, B3LYP/6-31G* e B3LYP/6-31++G** apresentam resultados qualitativamente semelhantes. Estes resultados indicam a grande potencialidade da metodologia DFT em comparação aos outros métodos de correlação eletrônica. Observe que a metodologia MP2 não é um referencial para métodos de correlação eletrônica e sim um primeiro passo no sentido de corrigir estes efeitos.

A distribuição de cargas foi calculada usando a análise populacional de Mulliken (M) que particiona a carga total entre os átomos de uma molécula e pela análise NBO^{28,30} (Natural Bond Orbital), em termos de unidades localizadas de pares eletrônicos. Os valores das cargas atômicas relevantes encontram-se na Tabela 3. Em todos os níveis de cálculo, os métodos M e NBO apresentaram um comportamento qualitativamente similar, mas quando comparamos M com NBO, o último apresenta resultados numéricos superiores. Por este motivo só apresentamos os resultados para as cargas obtidas com as funções de base 6-31++G** para todos os níveis de cálculo e HF/6-31G*.

Pode-se observar um aumento na densidade de carga quando se passa do modelo na fase gasosa para o modelo com a inclusão do efeito do solvente. Este comportamento é observado para os conformeros N1, N2 e N3. Para a espécie Z (zwitteriônico) obteve-se o mesmo resultado, sugerindo assim que a espécie Z não deva existir na fase gasosa.

Como os amino-ácidos, em solução, a pH neutro ou em pH fisiológico, são predominantemente íons dipolares, é fundamental a inclusão do solvente na modelagem de reações em pH fisiológico. Geralmente, o mecanismo de algumas reações enzimáticas é explicado com base no tautomerismo de amino-ácidos carregados presentes no sítio ativo, tal como no mecanismo de ação de proteases da serina³¹. Os resultados deste trabalho mostram que a inclusão do solvente é muito importante para a modelagem dessas reações.

CONCLUSÕES

Apresentou-se um estudo mecânico-quântico *ab initio* para três conformeros da α -alanina em sua forma neutra e zwitteriônica. Os cálculos *ab initio* foram feitos em nível HF, DFT com o conjunto de funções de base 6-31G* e 6-31++G**, com a inclusão da correlação eletrônica em nível MP2 com o conjunto de funções de base 6-31++G**. Considerou-se, também, a inclusão do efeito

Tabela 3. Análise de Mulliken e NBO sobre os átomos de N, O, e H.

Átomo	Fase gasosa						Solvente									
	HF 6-31G*		HF 6-31++G**		MP2 6-31++G**		HF 6-31G*		HF 6-31++G**		B3LYP 6-31++G**		MP2 6-31++G**			
	M	NBO	M	NBO	M	NBO	M	NBO	M	NBO	M	NBO	M	NBO		
N1	-0,827	-0,909	-0,522	-0,912	-0,415	-0,893	-0,515	-0,910	-0,876	-0,933	-0,608	-0,942	-0,499	-0,923	-0,602	-0,942
O5	-0,706	-0,794	-0,541	-0,798	-0,423	-0,729	-0,546	-0,809	-0,711	-0,800	-0,571	-0,801	-0,449	-0,735	-0,575	-0,813
H6	0,467	0,512	0,412	0,523	0,388	0,513	0,413	0,529	0,516	0,549	0,475	0,565	0,452	0,557	0,478	0,571
N2	-0,902	-0,956	-0,685	-0,956	-0,612	-0,939	-0,685	-0,961	-0,924	-0,968	-0,712	-0,968	-0,655	-0,947	-0,729	-0,975
O5	-0,710	-0,781	-0,523	-0,785	-0,391	-0,719	-0,533	-0,800	-0,730	-0,798	-0,549	-0,803	-0,429	-0,743	-0,571	-0,826
H6	0,499	0,528	0,423	0,538	0,409	0,525	0,432	0,545	0,516	0,545	0,447	0,557	0,425	0,534	0,458	0,564
N3	-0,896	-0,950	-0,682	-0,951	-0,654	-0,947	-0,688	-0,958	-0,924	-0,968	-0,713	-0,964	-0,654	-0,947	-0,729	-0,975
O5	-0,714	-0,880	-0,543	-0,784	-0,429	-0,743	-0,551	-0,798	-0,730	-0,798	-0,549	-0,803	-0,429	-0,743	-0,571	-0,826
H6	0,500	0,530	0,429	0,540	0,425	0,534	0,439	0,548	0,516	0,545	0,447	0,556	0,425	0,534	0,458	0,564
Z	-0,904	-0,851	-	-	-	-	-	-	-0,866	-0,799	-0,526	-0,784	-0,516	-0,790	-0,532	-0,804
O5	-0,765	-0,791	-	-	-	-	-	-	-0,786	-0,914	-0,783	-0,927	-0,643	-0,833	-0,801	-0,937
H6	-0,510	0,519	-	-	-	-	-	0,460	0,464	0,389	0,471	0,481	-0,419	0,481	0,389	0,476

solvente, visto que os fenômenos físico-químicos de interesse biológico responsáveis pelas propriedades dos amino-ácidos ocorrem principalmente em meio aquoso.

Os resultados obtidos nestes estudos podem ser resumidos como:

- a) a inclusão do efeito de solvente é de fundamental importância, visto que a análise HF na fase gasosa apresenta algumas diferenças estruturais e eletrônicas, principalmente, com relação ao zwitteriônico. Ficou caracterizado que a forma Z não existe na fase gasosa quando se inclui funções difusas, mas é um mínimo em todos os níveis de cálculo na inclusão do solvente. Esta espécie é um ponto estacionário somente em nível HF/6-31G* na fase gasosa, o que mostra ser simplesmente uma limitação da base e do método teórico em representar adequadamente o sistema;
- b) a análise de cargas de Mulliken e NBO mostraram um comportamento qualitativo similar para todos os níveis de cálculo, porém as cargas obtidas pelo método de Mulliken têm um menor valor quando comparadas com as obtidas pelo método NBO.
- c) Para os estudos estruturais e energéticos deste sistema, a teoria DFT apresenta resultados competitivos quando comparados aos cálculos com correlação eletrônica em nível MP2. Isto sugere que os métodos DFT podem ser utilizados no estudo desta classe de biomoléculas, e no futuro, moléculas maiores.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi financiado pela CAPES/PICD, FUNDESP/UNESP, CNPq, FAPESP e Ministerio de Educación y Ciencia del Gobierno Español (projeto PB93-0661). Todos os cálculos foram realizados no Centro de Informática da Universitat Jaume I, Castellon, Espanha.

REFERÊNCIA

1. Miaskiewicz, K.; Kecki, Z.; *J. Sol. Chem.* **1990**, *19*, 465.
2. Lodish, H.; Baltimore, D.; Berk, A.; Zipursky, S. L.; Matusudaira, P.; Darnell, J.; *Molecular Cell Biology*; Scientific American Books: New York 1995; p 55.
3. Császár, A. G.; *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 3541.
4. Barone, V.; Adamo, C.; Lelj, F.; *J. Chem Phys.* **1995**, *102*, 364.
5. Tomasi, J.; Persico, M.; *Chem Rev.* **1994**, *94*, 2027.
6. Moller, C.; Plesset, M. S.; *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618
7. Ziegler, T.; Folga, E.; Berces, A. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 636.
8. Becke, A. D.; *J. Chem Phys.* **1993**, *98*, 5648.
9. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. J.; *Phys. Rev. B* **1988**, *41*, 785.

10. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. J.; *Phys. Rev. B* **1993**, *98*, 5648.
11. Stevens, P. J.; Devlin, F. J.; Chablowski, C. F.; Frisch, M. J.; *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.
12. Rauhut, G.; Pulay, P.; *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 3093.
13. Holthausen, M. C.; Mohr, M.; Koch, W.; *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *240*, 245.
14. Xu, Y. C.; Lee, S. A.; Freiser, B. S.; Bauschlicher, C. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5413.
15. Baker, J.; Andzelm, J.; Muir, M.; Taylor, P. R.; *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *237*, 53.
16. *Modern Density Functional Theory: A tool for Chemistry*; Elsevier Amsterdam 1995.
17. Galbraith, J. M.; Schaefer, H. F.; *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 862.
18. El-Azhary, A. A.; Suter, H. U.; *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 15056.
19. Lopez, X.; Ugalde, J. M.; Srasola, C.; Cossio, F. P.; *Can J. Chem.* **1996**, *74*, 1032.
20. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Keith, T.; Peterson, G. A.; Montgomery, J. A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Head-Gordon, M.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; GAUSSIAN94, Revision B.1 Gaussian, Inc.; Pittsburgh PA 1995.
21. Rinaldi, R.; Pappalardo, R. R.; SCRFPAC, QCPE, Indiana University: Bloomington, EIN, 1992; Program Number 622.
22. Sambrano, J. R.; Souza, A. R.; Queralt, J. J.; Andrés, J.; Longo, E.; *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *294*, 1.
23. Tapia, O.; Goscinski, O.; *Mol. Phys.* **1975**, *29*, 1653.
24. Tapia, O.; *Theoretical Models of Chemical Bonding*; Maksic, Z. B.; Springer Verlag:Berlin, 435 (1992).
25. Rivail, J. L.; Rinaldi, D.; *Chem. Phys.* **1976**, *18*, 233.
26. Rivail, J. L.; Terryn, D.; Rinaldi, D.; Ruiz-López, M. F.; *J. Mol. Struct.; THEOCHEM* **1985**, *120*, 387.
27. Rinaldi, D.; Rivail, J. L.; Rguini, N. J.; *J. Comp. Chem.* **1992**, *13*, 675.
28. Foster, J. P.; Weinhold, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7211.
29. Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F.; *Chem. Rev.* **1998**, *88*, 899.
30. Carpenter, J. E.; Weinhold, F.; *J. Mol. Struct.; THEOCHEM* **1998**, *169*, 41.
31. Blow, D. M.; Steitz, T. A.; *Ann. Ver. Biochem.* **1970**, *39*, 63.