



Instituto Federal de Brasília

*Campus Gama*

Licenciatura em Química

Sara Maria de Paula Carvalhêdo

**ANÁLISE COMPUTACIONAL DA INSULINA DE ESPÉCIES ANIMAIS:**  
uma Abordagem Termodinâmica e Eletrostática

Gama

2021

Sara Maria de Paula Carvalhêdo

**ANÁLISE COMPUTACIONAL DA INSULINA DE QUATORZE  
ESPÉCIES ANIMAIS:**

uma Abordagem Termodinâmica e Eletrostática

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Licenciatura em Química do Campus  
Gama do Instituto Federal de Brasília como  
requisito parcial para obtenção do grau de  
Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Dr. Elvis Sidnei Böes

Gama

2021

Sara Maria de Paula Carvalhêdo

C376a    Carvalhêdo, Sara Maria de Paula  
          Análise computacional da insulina de espécies animais: uma abordagem  
          termodinâmica e eletrostática / Sara Maria de Paula Carvalhêdo ; orientação Prof. Dr.  
          Elvis Sidnei Bões — Brasília, 2021.

86 f.

Orientador: Prof. Dr. Elvis Sidnei Bões.  
Trabalho de Conclusão do Curso (Graduação — Licenciatura em Química) —  
Instituto Federal de Brasília, Campus Gama, 2021.

1. Insulina. 2. Avogadro. 3. MOPAC. I. Bões, Elvis Sidnei, orient. II. Título.

577.31

Elaborado com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a  
responsabilidade do bibliotecário Daniel R. Guimarães — CRB/1ª 2961.

# **ANÁLISE COMPUTACIONAL DA INSULINA DE QUATORZE ESPÉCIES ANIMAIS:**

uma abordagem termodinâmica e eletrostática

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Licenciatura em Química do Campus  
Gama do Instituto Federal de Brasília como  
requisito parcial para obtenção do grau de  
Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Dr. Elvis Sidnei Böes

Aprovado em

## **BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Elvis Sidnei Böes - Orientador

---

Prof. Me. Rodrigo Fleury Brandão

---

Prof. Me. Rosana de Andrade Araújo Pinto

## RESUMO

O trabalho objetivou: apresentar as diferenças estruturais da insulina de quatorze espécies, a saber: mamíferos (*Homo sapiens*, *Aotus trivirgatus*, *Sus scrofa*, *Ovis aries*, *Bos taurus*, *Felis silvestris catus*), aves (*Gallus domesticus*, *Anas platyrhynchos*), répteis (*Iguana iguana*, *Crotalus atrox*), anfíbios (*Pyxicephalus adspersus*, *Rhinella marina*) e peixes (*Piaractus mesopotamicus* e *Oreochromis nilotica*); Quantificar, por meio do Avogadro® e do MOPAC, propriedades termoquímicas e eletrostáticas; Comparar tais propriedades entre classes e espécies e relacioná-las às características intrínsecas das espécies animais, tais como: peso, alimentação e taxa de metabolismo basal. A metodologia consistiu: no tratamento da estrutura cristalina da pré-pro-insulina humana em resolução de 1,0 Å, a partir do trabalho de Smith, Pangborn e Blessing (2003); Em seguida, a partir dessa insulina e das estruturas primárias, para cada espécie, a partir de Conlon(2001), Halldén et al.(1986) e Seino et al. (1987), foram construídos os polímeros por meio do Avogadro®; Na sequência, o Avogadro® foi utilizado como *plug-in* do MOPAC em termos do método PM7 para os cálculos; Também, em procedimento análogo, energias de solvatação de cadeias laterais de AA foram calculados. Os dados foram analisados de modo interclasse por meio de comparação das médias e em termos de similaridade molecular, a partir da sequência de aminoácidos, e similaridade química com oito parâmetros: massa molecular, entalpias de formação e hidratação, compactação de carga, momento dipolo, potencial de ionização, afinidade eletrônica e dureza. Na abordagem interclasses, por meio das médias, não houve acordo com os pressupostos filogenéticos para: calor de formação, entalpia de hidratação, momento dipolo, afinidade eletrônica e dureza. Para o potencial de ionização houve consonância com o paradigma evolutivo. Houve similaridade molecular, química e biológica entre os pares homem-porco, boi-ovelha e gato-boi. Os pares homem-boi e homem-ovelha não obtiveram semelhança química. Aves apresentaram equivalência molecular, mas não química. Os répteis, anfíbios e peixes foram considerados semelhantes em termos químicos, todavia não em termos moleculares. Constatou-se que a similaridade em termos de energia de solvatação e compactação de carga associam-se a bioatividades congruentes. A TyrB26, em termos de HOMO, contribuiu para aumentar a estabilidade das insulinas humana e porcina. Quanto à abordagem de peso-difusão, a premissa de maior peso, menor energia de hidratação e maior difusão foi aplicável para aves e peixes, inconclusiva para os répteis e inadequada para anfíbios e mamíferos. Nos mamíferos, os carnívoros obtiveram a maior energia de hidratação, os herbívoros valores intermediários e os onívoros os menores módulos dessa energia. Ainda, houve uma relação direta entre metabolismo basal e energia de solvatação para os mamíferos onívoros. Pedagogicamente, o Avogadro®, MOPAC e Jmol© são auxiliares metodológicos e termos de aproximar os níveis macroscópico-microscópico-simbólico do aprendizado em Química e a série de aulas apresentou tal aproximação por meio do tema Diabetes Melito associado aos softwares para visualização de modelos e cálculos de propriedades.

**Palavras-chave:** Insulina. Avogadro. MOPAC. Termodinâmica. Eletrostática.

## ABSTRACT

This work has aimed: to introduce the differences among the primary structure of insulin of fourteen animals species: *mammals (Homo sapiens, Aotus trivirgatus, Sus scrofa, Ovis aries, Bos taurus, Felis silvestris catus)*, *birds (Gallus domesticus, Anas platyrhynchos)*, *reptiles (Iguana iguana, Crotalus atrox)*, *amphibians (Pyxicephalus adspersus, Rhinella marina)* and *fishes (Piaractus mesopotamicus and Oreochromis nilotica)*; To quantify, through Avogadro® and MOPAC, thermochemical and electrostatic properties; To compare these properties among classes and species and to relate these to the intrinsic characteristics of animal species, such as: weight, diet and basal metabolism rate. The methodology has been: first, processing of the crystalline structure of human pre-pro-insulin in a resolution of 1.0 Å, from the work of Smith, Pangborn and Blessing (2003); Then from this insulin and the primary structures for each species, from Conlon(2001), Halldén et. Al. (1986) and Seino et al. (1987), polymers were constructed through Avogadro®; Afterwards, Avogadro® has used as a plug-in of MOPAC in terms of the PM7 method with the appropriate descriptions for calculations; In addition there was the analogous computational processing for the side chains of amino acids into insulin for specific purposes of measure solvation energies; Also, in an analogous procedure, AA side chain solvation energies has been calculated. Data were analyzed in an interclass way by comparing means and in terms of molecular similarity, from the amino acid sequence, and chemical similarity with eight parameters: molecular mass, enthalpies of formation and hydration, charge compaction, dipole moment, ionization potential, electron affinity and hardness. In the interclass approach, there has been no agreement with the phylogenetic theory for: heat of formation, enthalpy of hydration, hardness, dipole moment and electron affinity. For the ionization potential there has been agreement with the evolutionary paradigm. The results have presented molecular, chemical and biological similarity between the man-pig, ox-sheep and cat-ox pairs. The man-ox and man-sheep pairs have brought up no chemical similarity. Birds have shown molecular but not chemical equivalence. Reptiles, amphibians and fish have been considered similar in chemical concept, but not in molecular one. The similarity in terms of solvation energy and load compaction have been associated with matching bioactivities. TyrB26, in terms of HOMO, contributed to increase the stability of human and porcine insulins. As for the weight-diffusion approach, the premise of forward between weight and diffusion and inverse with these and hydration energy has been applicable to birds and fishes, inconclusive for reptiles and inadequate for amphibians and mammals. In mammals, carnivores have exhibited the highest hydration energy, herbivores the intermediate values, and omnivores the lowest modulus of this energy. Furthermore, there was a direct relationship between basal metabolism and solvation energy for omnivorous mammals. Avogadro®, MOPAC and Jmol© are methodological aids to approaching the macroscopic-microscopic-symbolic levels of learning in Chemistry and the series of classes presented this approach through the theme Diabetes Mellitus associated with software for viewing models and calculations of properties.

**Keywords:** Insulin. Avogadro. MOPAC. Thermodynamics. Electrostatics.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.1 - Sequência de Resíduos Aminoácidos da Insulina Humana.....	13
Figura 1.2 - Estruturação Cristalina da Insulina Humana .....	14
Figura 1.3 - Estruturação Secundária e Terciária da Insulina.....	20
Figura 1.4 - Processo Iterativo e Autoconsistente da Teoria do Funcional da Densidade .....	25
Figura 4.1 – LUMO <i>Ovies Aries</i> .....	49
Figura 4.2 – HOMO <i>Ovies Aries</i> .....	50
Figura 4.3 – HOMO da <i>Homo sapiens</i> .....	50
Figura 4.4 - Componentes básicos do Avogadro® .....	53
Figura 4.5 – Insulina Humana: destaque vermelho para região hidrofóbica.....	54

## LISTA DE ABREVIATURAS

A – Alanina

Ala – Alanina

Arg – Arginina

Asn – Asparagina

Asp – Aspartato

C – Cisteína

Cys – Cisteína

D – Aspartato

E – Glutamato

F – Fenilalanina

G – Glicina

Gln- Glutamina

Glu – Glutamato

Gly – Glicina

H – Histidina

His – Histidina

I – Isoleucina

Ile – Isoleucina

K – Lisina

L – Leucina

Leu – Leucina

Lys – Lisina

M – Metionina

Met – Metionina

N – Asparagina

P – Prolina

Phe – Fenilalanina

Pro – Prolina

Q – Glutamina

R – Arginina

S – Serina

Ser – Serina

T- Treonina

Thr – Treonina

Tyr – Tirosina

V – Valina

Val – Valina

Y – Tirosina

## LISTA DE SIGLAS

AA Aminoácido

AE Afinidade Eletrônica

CLOA Combinação Linear de Orbitais Atômicos

DZ Doble- Zeta

HOMO *High Occupied Molecular Orbital*

LUMO *Low Uncoppied Molecular Orbital*

MOPAC *Molecular Orbital PACkage*

PI Potencial de Ionização

PMn Parametric Method n

TIC Tecnologia da Informação e Comunicação

TOM Teoria do Orbital Molecular

## LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 - Comparação de estruturas primárias da cadeia A da insulina em relação à da insulina humana .....	26
Tabela 3.2 - Comparação de estruturas primárias da cadeia B da insulina em relação à da insulina humana .....	27
Tabela 3.3 – Energias de Hidratação das Cadeias Laterais e correspondência em unidade energética de solvatação da Prolina .....	28
Tabela 4.1 - Atomicidade e Massa Molar da insulina por espécie.....	30
Tabela 4.2 - Calor de formação da insulina por espécie .....	34
Tabela 4.3 - Energia de hidratação da insulina por espécie .....	38
Tabela 4.4 - Carga da insulina para cada espécie .....	38
Tabela 4.5 - Dimensões da insulina e razão carga-tamanho por espécie .....	39
Tabela 4.6 - Momento dipolo da insulina para cada espécie .....	44
Tabela 4.7 - Número de orbitais ocupados e energias referentes as orbitais de fronteiras.....	47
Tabela 4.8 - Aminoácidos preponderantes para a formação dos orbitais de fronteira.....	48

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$  Função spin para cima

$\beta$  Função spin para baixo

$c$  Coeficiente de Contribuição Orbitalar

$D$  Coeficiente de Difusão

$E$  Energia

eV Elétron-Volt

$\varepsilon$  Energia do Orbital

$f$  Operador de Fock

$h$  Constante de Plank

$h_n$  Hamiltoniano do n-ésimo elétron

$\eta$  Viscosidade do fluido

$\hbar$  Constante de Plank em termos de  $2\pi$

$\hat{H}$  Operador Hamiltoniano

J Joule

$k_B$  Constante de Botzmann

$\nabla$  Nabla

$\Psi$  Função de Onda Eletrônica Independente do Tempo

$\psi$  Função de Onda do Orbital Molecular

$r$  Raio

$\rho$  Densidade Eletrônica

$v$  Velocidade

$\chi$  Função de Onda do Orbital Atômico

## SUMÁRIO

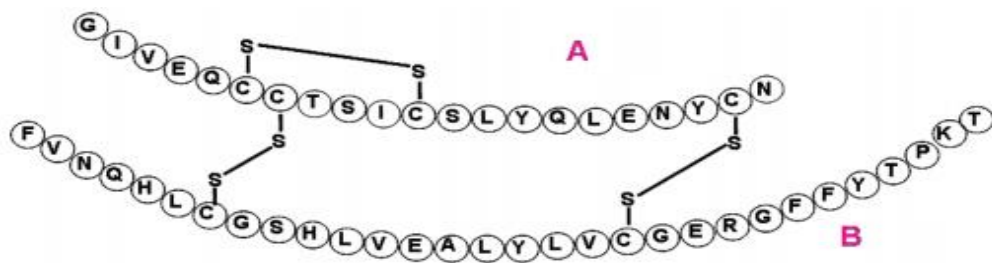
1 INTRODUÇÃO .....	13
1.1 Insulina.....	13
1.2 Fundamentos Teóricos.....	16
2 OBJETIVOS .....	25
2.1 Objetivo Geral .....	25
2.2 Objetivos Específicos.....	25
3 METODOLOGIA.....	26
3.1 Insulinas.....	26
3.2 Energia de Solvatação.....	28
3.3 Análise dos dados.....	29
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	30
4.1 Atomicidade, Massa Molar e Estrutura Primária .....	30
4.2 Calor de Formação .....	33
4.3 Energia de Hidratação .....	35
4.4 Carga Total e Dimensões .....	38
4.5 Momento Dipolar.....	41
4.6 Orbitais Moleculares e Propriedades Correlatas.....	44
4.7 Nicho Ecológico e Características Morfológicas .....	44
4.8 Aplicação Pedagógica.....	52
5 CONCLUSÕES .....	55
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	58
Apêndice A – Nicho Ecológico e Informações Corporais.....	64
Apêndice B – Aula 1 .....	68
Apêndice C – Aula 2 .....	78

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Insulina

A insulina, objeto de estudo desta monografia, é um hormônio proteico sintetizado nas células  $\beta$ -pancreáticas, que possui como um dos papéis fisiológicos o controle da concentração de glicose sanguínea. A insulina bioativa humana, isto é, no estado circulatório, é um monômero com 51 resíduos de aminoácidos, sendo 21 relativos à cadeia A e 30 à cadeia B, veja figura 1.1.

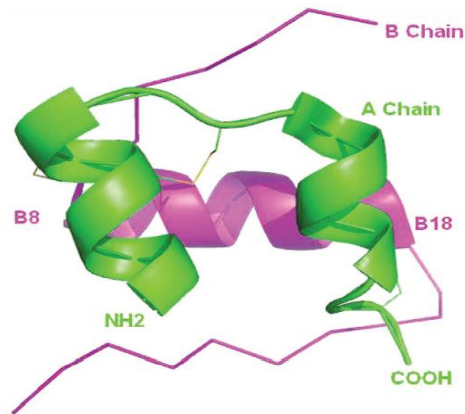
Figura 1.1 – Sequência de Resíduos Aminoácidos da Insulina Humana



Fonte: MAYER, ZHANG E DIMARCHI (2007) adaptada pela autora

Esse hormônio possui três ligações dissulfetos concernentes às cisteínas A6-A11, A7-B7 e A20-B19. Em termos de estruturação secundária, terciária e quaternária da insulina e quanto ao estado de armazenamento pancreático, a insulina é formada pela cristalização 2-Zn e, formalmente, pela conformação de hexâmeros T6. Cada monômero de insulina T possui a cadeia A, moldada em formato de U, dobramento resultante da intra-ligação dissulfeto, alocada próxima ao intervalo entre as cisteínas de B (B8-18) e a cadeia B molda-se na forma estendida-espiral-estendida, conferir figura 1.2 (CRUZ et al.; 2016; BETELHEIM; BROWN, 2010; MAYER, ZHANG E DIMARCHI, 2007; PIERRE, 2004; SMITH; PANGBORN; BLESSING, 2003).

Figura 1.2 - Estruturação Cristalina da Insulina Humana



Fonte: MAYER, ZHANG E DIMARCHI (2007, p. 698)

Conforme Mayer, Zhang e Dimarchi (2007), a história da insulina está atrelada a grandes contribuições para bioquímica, desde o sequenciamento de aminoácidos à bioquímica celular e fisiologia. Divide-se a história dessa proteína em dois extensos períodos: décadas de 1920-1950 e 1960-atualidade. O primeiro período iniciou-se com a descoberta da insulina, em 1921, por Best, Banting e McLeod. Na época, a função exócrina do pâncreas já era conhecida, mas não a endócrina, a qual era o interesse de Banting. Esses pesquisadores desenvolveram um método que consistiu em: atar o ducto pancreático de inúmeros cachorros sem que houvesse o comprometimento das ilhotas de Langerhans; aguardar a degeneração pancreática e, por fim, retirar o pâncreas extraíndo um líquido transparente, o qual, ao ser aplicado nos cães sem pâncreas e com sintomas de Diabetes, evidenciou a redução da concentração de glicose no sangue e da glicosúria. O final desse período deu-se, em 1953, quando Sanger e colegas determinaram a estrutura primária e as ligações dissulfeto da insulina de ovelhas e esse fato foi crucial para a relação entre estrutura e função proteica (Id., 2010; SAHYUN, 1955; Id., 2007).

O segundo período foi marcado pela proposição de técnicas de síntese, semisíntese e biossíntese da insulina. Quanto a sínteses e semisínteses, destacam-se grandes obstáculos encontrados para a conexão das correntes A e B da insulina e a produção de insulina bioativa, o que afirmou a importância das pontes de dissulfeto intercadeias para a função desse hormônio, de fato, sabe-se que a exata conformação estrutural da proteína é que a torna funcional, se houver modificação de sua estrutura tridimensional, secundária, terciária e quaternária, tal que ela não seja mais bioativa, então houve a desnaturação. Acerca da biossíntese, foi iniciada e fomentada a partir

de três justificativas: o primeiro foi a limitada disposição de insulina animal; o segundo, a baixa eficiência, cerca de 1%, nas técnicas de síntese e semissíntese, as quais foram superadas pela biossíntese, a partir da recombinação de DNA de *Escherichia Coli* orientada para a pró-insulina, visto que esse monômero já possui as ligações dissulfeto formadas. A terceira justificativa é de caráter clínico, visto que a insulina de origem animal não é fisiologicamente tão efetiva quanto a humana e é associada grandemente a episódios hipoglicêmicos. Por isso, entre 1990 e 2006, fez-se necessária a biossíntese de insulinas humanas, destacando-se: duas insulinas de ação ultra-rápida: Lispro e Asparte, além de duas de ação prolongada: Glargina e Determir, cujas maiores conquistas foram a maior estabilização e previsibilidade de índices glicêmicos; e a insulina inalável (Id., 2007; PIRES; NELSON; COX, 2014; CHACRA, 2008).

Sabe-se que a relação entre a estrutura e a funcionalidade bioquímica da insulina ainda não é totalmente compreendida. Uma abordagem tradicional rumo à resposta está na comparação de insulinas de diversas espécies e a verificação de aminoácidos primários e secundários, a saber, aqueles que são grandemente variados. Em tal linha, a detecção de semelhanças entre as insulinas distintas que historicamente asseguram o caráter funcional, em termos de ação em humanos, como consequência da estrutura primária da proteína. De acordo com Mayer, Zhang e Dimarchi (2007), um estudo com cerca de 100 vertebrados constatou que o número de aminoácidos é praticamente invariável entre as espécies e que as seis cisteínas não possuem alteração de localização, reafirmando a importância das ligações dissulfeto para a ação dessa proteína. Os outros dez resíduos de aminoácidos invariáveis são glicina (A1, B8, B23), valina (A3, B12), leucina (B6, B11), isoleucina (A2), tirosina (A19) e fenilalanina (B24). Os fragmentos A13, A15-17, B8-16, B18-20 e B22-25 tendem a sofrer substituições por aminoácidos de características relativas à polaridade e à presença de cargas semelhantes. Tais autores, consideram essas regiões de consistência de aminoácidos determinantes para o papel insulínico. Percebe-se que tal construção de pensamento é primariamente voltada para fins terapêuticos em seres humanos. Entretanto, o presente trabalho visa compreender como os níveis de estruturação e propriedades químicas correlatas são eficientes para cada espécie e, principalmente, para cada classe (Id., 2007; Id., 2014).

## 1.2 Fundamentos Teóricos

A Química Computacional representa um dos avanços da definição de Química unicamente como ciência da experimentação para uma ciência Quântica adaptada às realidades da Tecnologia da Informação e Comunicação (TIC). Ela propõe cálculos em vários níveis de acurácia como alternativas à limitação da equação de Schrödinger, a saber, a resolução exata desta ser exclusiva para átomos hidrogenoides. A hierarquia em níveis de confiabilidade de resultados nesse campo segue a ordem crescente de métodos semiempíricos, ab initio e a Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Os cálculos desses métodos possuem relação central ou inicial com o as proposições de Hartree-Fock-Roothaan e detêm algumas aproximações em comum, tais como: a consideração do método das variáveis separáveis para tratamento da equação de Schrödinger independentemente do tempo, para movimentos eletrônicos independentes dos movimentos dos núcleos e independentes entre si; além do uso do sistema de base inicial finito de orbitais atômicos e de funções gaussianas para descrever os orbitais moleculares (MORGON, 2000; ENGEL; REID, 2013; MCQUARRIE, 1987; ATKINS, PAULA, FRIEDMAN, 2011).

Sabe-se que a equação de Schroedinger independente do tempo ( $\Psi$ ) e em três dimensões pode ser escrita em termos do operador hamiltoniano ( $\hat{H}$ ), tal como expresso pelas equações 1.1 e 1.2, nas quais  $\hbar$  é a razão entre a constante de Planck e  $2\pi$ ,  $E$  denota a energia eletrônica do sistema,  $m_e$  a massa do elétron e  $V$  a energia potencial do sistema.

$$\frac{-\hbar^2}{2m_e} \left( \frac{\partial^2 \Psi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \Psi}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \Psi}{\partial z^2} \right) + V(x, y, z) \Psi = E \Psi \quad (1.1)$$

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \quad (1.2)$$

É preciso mencionar a centralidade da adjetivação eletrônica à energia calculada, primeiramente porque os movimentos eletrônicos e nucleares são tratados em separado e, em segundo, pois os núcleos, de massa muito superior que a dos elétrons, apresentam-se em movimento muito lentificado e, por isso, são tidos como fixos e os elétrons se movimentam no campo desses núcleos. Em resumo, a equação de Schrödinger é resolvida em termos das funções de ondas dos elétrons, devido aos núcleos imóveis. Esta consideração é chamada de aproximação de Born

Oppenheimer, cuja velocidade do núcleo é tratada algebricamente como zero. Admite-se que ela é estatisticamente relevante para moléculas em estado fundamental, porém inválida em alguns casos de moléculas poliatômicas excitadas e para estados fundamentais de cátions (Idem, 2011; YOUNG, 2001).

Como citado no primeiro parágrafo, a Teoria de Hartree-Fock é essencial para a Química Computacional, quanto a ela, menciona-se a aproximação de Hartree-Fock também conhecida como a aproximação orbitalar, em outras palavras, a função  $\Psi$  da equação de Schrödinger é descrita pelo produto de funções spinorbitais, isto é, pela ocupação eletrônica em separado das funções orbitales  $\psi_m$ , sendo  $m$  a representação de um dos orbitais moleculares, e as funções de spin  $\alpha$  ou  $\beta$ , as quais descrevem como cada elétron experiencia o campo proporcionado pelos demais elétrons. A fim de que  $\Psi$  obedeça ao caráter antissimétrico quanto à permutação de elétrons, é possível a construção do determinante de Slater, veja equações 1.3 e 1.4, nas quais há um fator de normalização  $\left(\frac{1}{\sqrt{N_e!}}\right)$ , para o qual  $N_e$  é o número total de elétrons; O determinante de Slater é dependente das funções separáveis pré-normalizadas e o número entre parênteses refere-se aos elétrons (Id. 2011; Id., 2013)

$$\Psi(r_1, r_2, \dots) = \frac{1}{\sqrt{N_e!}} \begin{vmatrix} \psi_a^\alpha(1) & \psi_b^\beta(1) \dots & \psi_z^\beta(1) \\ \psi_a^\alpha(2) & \psi_b^\beta(2) \dots & \psi_z^\beta(2) \\ \dots & \dots & \dots \\ \psi_a^\alpha(N_e) & \psi_b^\beta(N_e) \dots & \psi_z^\beta(N_e) \end{vmatrix} \quad (1.3)$$

$$\Psi(r_1, r_2, \dots) = \left(\frac{1}{N_e!}\right)^{1/2} |\psi_a^\alpha(1)\psi_a^\beta(2) \dots \psi_z^\beta(N_e)| \quad (1.4)$$

Os orbitais moleculares,  $\psi_m$ , da função de onda mencionados são algebricamente definidos como combinações lineares de orbitais atômicos,  $\chi_o$  (CLOA), sendo que o índice designa o núcleo ao qual esse orbital é centrado e o número de núcleos limita-se ao número de átomos da molécula em estudo ( $n$ ); Sendo os coeficientes de contribuição de cada função separável denotados por  $c_o$ , ver equação 1.5.

$$\psi_m = \sum_{o=1}^n c_o \chi_o \quad (1.5)$$

A Teoria do Orbital Molecular (TOM) é exatamente essa expressão da função de onda como resultado da interação de orbitais dos vários átomos da molécula. Essa teoria

afirma que, para a molécula de hidrogênio e moléculas diatômicas, a superposição de  $n$  orbitais atômicos leva à formação de  $n$  funções de onda moleculares com  $n/2$  orbitais ligantes e a outra metade dos orbitais antiligantes. Conforme o Princípio Variacional, as combinações lineares de orbitais moleculares,  $\psi_m$ , devem ser tais que os coeficientes proporcionem a energia mais baixa possível, isto é, um valor mínimo para a integral da equação 1.6, na qual o  $E$  é a energia da função de onda e  $\Psi$  a função de onda molecular independente do tempo expressa na equação 1.1 (Id. 2011; Id., 2013).

$$E = \int \Psi^* \hat{H} \Psi \quad (1.6)$$

Considerando a Teoria do Orbital Molecular, a aproximação de Born-Oppenheimer e o método de separação de variáveis em relação à cinesia dos elétrons e núcleos para moléculas, o hamiltoniano torna-se o somatório: da energia cinética dos  $Ne$  elétrons, da energia potencial atrativa entre cada elétron  $i$  e cada núcleo  $I$  dos  $Nm$  núcleos presentes e da energia potencial de repulsão entre cada elétron, vide equação 1.7, na qual  $\hbar$  equivale à razão da constante de Planck por  $2\pi$ ,  $m_e$  é a massa do elétron,  $Z$  é o número atômico,  $r$  é o raio da relação entre núcleo-elétron ou entre elétrons e  $j_0$  é a constante  $e^2/4\pi\epsilon_0$ , para  $\epsilon_0$  igual à permissividade do vácuo.

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^{Ne} \nabla_i^2 - j_0 \sum_i^{Ne} \sum_I^{Nm} \frac{Z_I}{r_{Ii}} + \frac{1}{2} j_0 \sum_{i \neq j}^{Ne} \frac{1}{r_{ij}} \quad (1.7)$$

A complexidade do cálculo é tamanha, principalmente para os fatores relativos à energia potencial, que a Química Computacional propõe métodos que se aproximem dessa complexidade em maior ou menor grau (Id., 2011; ATKINS, 2004).

O procedimento de Hartre-Fock, fundamentado no Princípio Variacional e nos determinantes de Slater, é uma alternativa para calcular as funções  $\psi_m$  otimizadas. Este se baseia em uma equação do tipo Schrödinger, considere a equação 1.8, na qual (1) é o índice do elétron caroço e  $a$  o orbital molecular referente a esse elétron.

$$f_1 \psi_a(1) = \epsilon_a \psi_a(1) \quad (1.8)$$

O operador de Fock para o elétron 1,  $f_1$ , consiste em integrais que retratam a energia cinética do elétron em questão, localizado em um determinado orbital molecular; a interação elétron-núcleo; as repulsões que esse elétron sofre em termos de elétrons posicionados em outros orbitais e a correção de potencial assimétrico de spin. Aponta-se que o Formalismo de Hartree-Fock, mais precisamente o operador de Fock, realiza

uma aproximação de caráter médio em termos de repulsão eletrônica, logo, não há consideração de uma redução de energia intrínseca ao sistema referente à uma minimização da repulsão característica da relação entre todos os elétrons, chamada de correlação eletrônica. Por isso, os resultados são tidos como pouco confiáveis em comparação aos dados experimentais e em relação a outros métodos, tal como os *ab initio*. (Idem, 2011; Id., 2004; YOUNG, 2001).

As dificuldades associadas à necessidade de computadores com maior poder de cálculo, visto a necessidade de valoração dessas complexas integrais, foram tratadas por Roothann, o qual propôs a representação da equação de Hartree-Fork por meio de matrizes, tal como na equação 1.9, para qual todos os componentes são matrizes, respectivamente: de Fock ( $F$ ), de coeficiente lineares dos orbitais atômicos relativos aos núcleos da molécula( $c$ ), de superposição de orbitais atômicos ( $S$ ), de energias dos orbitais moleculares ( $\epsilon$ ).

$$F c = S c \epsilon \quad (1.9)$$

Os elementos de  $F$  consideram a interação dos orbitais atômicos centradas em núcleos ( $o$  e  $o'$ ), isto é os indicativos da base finita escolhida de funções reais e normalizadas de funções de orbitais atômicos  $\chi_o$  e  $\chi_{o'}$  em outras palavras, de dimensões,  $N_b \times N_b$ , onde  $N_b$  equivale ao número de orbitais atômicos; e a energia associada ao elétron em consideração no índice ( $f_1$ ), veja equação 1.10.

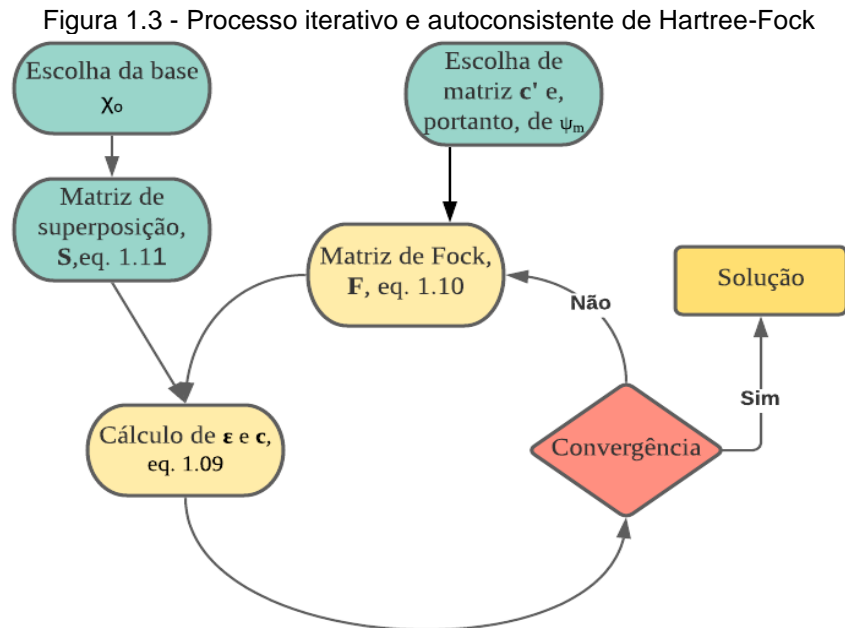
$$F_{oo'} = \int \chi_o(1) f_1 \chi_{o'}(1) d\tau_1 \quad (1.10)$$

Os componentes da matriz  $S$ ,  $N_b \times N_b$ , evidenciam o caráter CLOA, ver equação 1.11. Sabe-se que  $\epsilon$  é uma matriz diagonal das energias dos orbitais moleculares (Idem, 2011).

$$S_{oo'} = \int \chi_o(1) \chi_{o'}(1) d\tau_1 \quad (1.11)$$

O cálculo de Hartree-Fork- Roothan é considerado iterativo, isto é, parte-se de coeficientes de OM hipotéticos,  $c'$ , reveja equação 1.11, calcula-se  $F$  hipotético, por meio da equação 1.10; da escolha de uma base de orbitais atômicos, calcula-se uma matriz  $S$ , assumindo a equação 1.11; de  $F$  e  $S$ , calcula-se  $\epsilon$ , por meio da igualdade da equação 1.09 a zero, cujo determinante  $|F - \epsilon S|$  também é nulo; em seguida, calcula-se a nova matriz  $c$ , de acordo com o princípio variacional; confere-se se a matriz de coeficientes calculada assemelha-se à primeira proposta, senão todo o ciclo é refeito até haver convergência, em outras palavras, se são autoconsistentes e representam

a solução de  $\psi_m$ , considere a figura 1.3. para resumo do procedimento (Idem, 2011; YOUNG, 2001).



Fonte: ATKINS, PAULA, FRIEDMAN, 2011, p. 168 (adaptado)

Um destaque deve ser dado para a escolha do número de orbitais atômicos a serem considerados nos cálculos. As funções que as constituem podem ser muito complexas, por exemplo com três (AB|AC) ou (AB|CD) com quatro centros, a fim de reduzir o número de integrais que equivalem a  $N_b^4$ , houve a proposta de formação de uma base mínima que consiste na contagem de orbitais atômicos de camadas ocupadas de cada átomo da molécula pela Teoria de Ligação de Valência. Uma variação dessa proposta é a Split Valence (SV) que compreende a contagem de uma função orbitalar para cada orbital atômico do caroço e duas funções orbitales de Slater,  $(\chi)$ , para cada orbital da camada de valência, ou seja, considera os orbitais não ocupados a fim de aproximar-se mais da função real. Ainda assim, é preciso mencionar que os cálculos dessas funções de orbitais atômicos são realizados por meio de funções gaussianas, visto que o produto de gaussianas pode representar, por aproximação, uma função de Slater.

Os orbitais atômicos do tipo Gaussiano utilizam coordenadas cartesianas  $(x,y,z)$ , adotam a constante  $\alpha \in \mathbb{R}_+$  e  $(i,j,k) \in \mathbb{Z}_+^3$ , ver equação 1.12. Sabe-se que as gaussianas do tipo s nulificam  $i,j,k$ ; as do tipo p considera a soma dos três termos com resultado unitário; as do tipo d iguala-se a dois.

$$\chi = Nx^i y^j z^k e^{-\alpha r^2} \quad (1.12)$$

Retomando a importância das bases, explica-se a base 6-31G. Ela é um exemplo de base  $m$ -npG, para a qual  $m = 6$ , significa o número de funções gaussianas distintas que combinam-se linearmente para formar um orbital atômico do caroço; o hífen indica o caráter split valence;  $n = 3$  e  $p = 1$  representam o número de gaussianas que compõe a camada de valência, isto é, há uma representação *double – zeta (DZ)* da camada mais externa, sendo o orbital de Slater menor formado por três gaussianas e o maior por uma única gaussiana (Idem, 2011; MCQUARRIE, 1987).

Os cálculos semiempíricos baseiam-se na proposta facilitadora de Hartree-Forck-Roothan para cálculo do hamiltoniano e da função de onda e são conhecidos pelo grande nível de aproximação de dados. Neles, desconsideram-se os movimentos nucleares, realizam a aproximação do caroço congelado, há a nulidade ou substituição de parâmetros experimentais para algumas integrais referentes aos elétrons participantes e o uso de bases mínimas para atenuar os cálculos. Na tentativa de reduzir os impactos dos erros associados às aproximações, há a introdução de parâmetros criados a partir de dados experimentais, tais como dados de espectroscopia ou pelos métodos *ab initio*. Em termos gerais, a vantagem dos métodos semiempíricos frente aos *ab initio* está na velocidade dos cálculos e a desvantagem é que alguns resultados das propriedades podem não ser confiáveis se a molécula em estudo diferir muito das moléculas já presentes em bases de dados tal que alguns parâmetros não sejam corretamente aplicados. Os semiempíricos são recomendados para moléculas orgânicas de baixo requisito computacional, isto é, o tratamento pode ser realizado em computadores pessoais. Algumas das propriedades abordadas pelos métodos são: geometria, energia de formação, momento dipolar e potenciais de ionização (Idem, 2001; Id., 2011; PAVIA, 2009).

Para finalidades específicas, apresenta-se o Molecular Orbital PACkage – MOPAC, um pacote computacional de métodos semiempíricos, recorrentemente usado no estudo de moléculas orgânicas, em especial polímeros, que possibilita o aprendizado acerca de estruturas moleculares e reações químicas. Para fins de cálculos de orbitais moleculares, calor de formação e geometria, o MOPAC utiliza os seguintes métodos: MNDO (Modified of Neglect Diatomic Overlap), AM1 (Austin Model 1) e PM3 (Parametric Method 3), sendo os dois últimos versões mais atuais do primeiro. O MNDO utiliza parâmetros espectroscópicos para integrais de um centro e dois elétrons e para integrais de dois núcleos as interações eletrostáticas coulômbicas, esse método é aplicado de modo diferente para cada classe de

compostos. O MNDO iniciou com abordagens para orbitais s e p e depois passou a considerar orbitais d, o MNDO-d, para metais de transição. O AM1 usa a mesma parametrização centrada em um núcleo, entretanto uma abordagem internuclear diferente, a qual consegue ser sensível às interações químicas entre moléculas; é comumente usado para análise de moléculas orgânicas e, principalmente, o cálculo mais confiável de calor de formação ( $\Delta H_f$ ) a elas associado, uma novidade em relação ao MNDO. Esse método atende de modo significativo os momentos dipolares, potenciais de ionização e geometrias moleculares. O Parametric Method 3 - PM3, apesar de utilizar um hamiltoniano semelhante ao AM1, possui parâmetros diferentes, ainda, é aplicado a moléculas com maior número de átomos que o AM1 e contempla mais propriedades moleculares (Idem, 2001; RAMACHANDRAN; DEEPA; NAMBOORI, 2008; STEWART, 2021; KAHN, 2007).

Quanto aos métodos ab initio, referem-se a não utilização de parâmetros experimentais nem a aproximação de integrais nulas para os cálculos das integrais eletrônicas, em outras palavras, todas as integrais são valoradas a partir dos cálculos computacionais. Assim como já descrito, o método de Hartree-Fock possui limitações e dessas destaca-se a ausência de consideração da correlação eletrônica. Visando sanar os efeitos negativos dessa aproximação, os métodos ab initio fazem uso da Teoria de Perturbação de Mooler-Plesset (MPPT) e da Interação de Configurações. Os métodos ab initio possuem melhores resultados que os semiempíricos, porém são caros em termos computacionais; ainda, é preciso mencionar que os métodos não são exatos, pois aderem à aproximação de Born-Oppenheimer e bases finitas de orbitais atômicos (Id., 2001; Idem, 2011).

A Teoria de Perturbação de Mooler-Plesset (MPPT) propõe um ajuste para o Hamiltoniano da equação de Scrodinger. O ajuste leva em conta as perturbações do sistema teórico em relação à correlação eletrônica, a saber, aborda os elétrons como interagentes. Portanto, o novo Hamiltoniano,  $\hat{H}$ , é escrito em termos do Hamiltoniano teórico de Hartree-Fock no estado fundamental,  $\hat{H}^0$ , e o Hamiltoniano, também no estado fundamental, que considera a diferença entre o real e o ideal,  $\hat{H}^1$ , conferir equação 1.13. Assumindo a independência temporal e a constância da perturbação.

$$\hat{H} = \hat{H}^0 + \hat{H}^1 \quad (1.13)$$

Há duas consequências para a alteração do hamiltoniano: mudança na valoração da energia real e na função de onda. Quanto à energia,  $E$ , ela passa a ser escrita em

termos de expansão que considera  $n$  ordens de perturbação,  $E^{(n)}$ , ver equação 1.14; As ordens da energia indicam a proporção, em termos de expoente, em relação ao  $\widehat{H}^1$ , por exemplo:  $E^{(1)}$  é proporcional a  $\widehat{H}^1$  e designa o valor médio da perturbação, considere a equação 1.15;  $E^{(2)}$  a  $(\widehat{H}^1)^2$ , a qual explicita a média das energias relativas às funções de perturbação, isto é, exclui a energia fundamental, tal como pode ser visto pelo denominador da equação 1.16. Destaca-se que todas as energias e funções de onda aqui descritas são no estado fundamental.

$$E = E^{(0)} + E^{(1)} + E^{(2)} + \dots \quad (1.14)$$

$$E^{(1)} = \int \Psi_0^* \widehat{H}^1 \Psi_0 d\tau \quad (1.15)$$

$$E^{(2)} = \sum_{n \neq 0} \frac{|\int \Psi_n^* \widehat{H}^1 \Psi_0 d\tau|^2}{E_0 - E_n} \quad (1.16)$$

Destaca-se que a MPPT não obedece ao Princípio Variacional e que as perturbações podem ser de  $n$  ordens diferentes, MP $n$ , sendo a mínima dois, MP2 e atribui-se resultados mais próximos à convergência entre a teoria e experimentos para MP5 (Id., 2001; Idem, 2011; ENGEL; REID, 2013).

Para a segunda teoria mencionada, pode-se escrever a função de onda,  $\Psi$ , como combinação linear de funções de configuração de estado,  $\Psi_m$ , sendo que a primeira configuração escrita,  $\Psi_0$ , é o estado fundamental expresso pela função de Hartree-Fock e as demais configurações são determinantes de Slater escritos tal qual o estado de excitação eletrônico ocorrido em  $n \geq 1$ , veja equações 1.17 e 1.18, para  $C_n$  são os coeficientes de contribuição de cada configuração e  $\Psi_1$  uma configuração monoexcitada de um elétron, só para fins de exemplificação, do orbital  $\psi_b$  para  $\psi_v$ , sendo  $v$  um orbital virtual, derivado da própria Teoria do Orbital Molecular que assume  $N_b$  orbitais moleculares, entretanto, no estado fundamental, só são preenchidos  $\frac{1}{2}N_e$ , com  $N_b - \frac{1}{2}N_e$  orbitais virtuais (Id., 2001; Idem, 2011).

$$\Psi = C_0 \Psi_0 + C_1 \Psi_1 + \dots \quad (1.17)$$

$$\Psi_1 = \left(\frac{1}{N_e!}\right)^{1/2} |\psi_a^\alpha(1)\psi_a^\beta(2)\psi_b^\alpha(3)\psi_v^\beta(4) \dots \psi_u^\beta(N_e)| \quad (1.18)$$

A função de múltiplos determinantes só é considerada exata para um número infinito de funções de configurações, porém o calculado é limitado pela finitude. Em termos de custo computacional, a saber, memória e espaço no disco-rígido, em comparação com HF-SCF, o gasto computacional e o tempo dos cálculos ab initio relativos ao número de funções de orbitais atômicos é elevado à quarta potência, isto é,  $N_b^4$ .

Além dos semiempíricos e ab initio, há um terceira abordagem para cálculos computacionais, porém que considera a Teoria de Hartree-Fock apenas para a hipótese inicial, é a Teoria do Funcional de Densidade(DFT) para estados fundamentais. Nela, trata-se um sistema polieletrônico como um sistema de vários elétrons independentes, uma primeira aproximação. Essa teoria consiste na expressão de energia da equação de Schrodinger ,  $E^{DFT}[\rho(\mathbf{r})]$ , como uma função composta da densidade, a qual é uma função do raio atribuindo à nuvem eletrônica o status de gás homogêneo, e é “mínima para  $\rho(\mathbf{r})$  exata” (VIANNA; FAZZIO; CANUTO, 2004, p.224), uma segunda aproximação. Essa energia subdivide-se em componentes que se assemelham ao hamiltoniano eletrônico, reveja equação 1.7, a saber, um componente de energia cinética,  $E_K$ , outro da interação núcleo-elétron,  $E_V[\rho(\mathbf{r})]$ , outro da relação repulsiva entre elétrons,  $E_C[\rho(\mathbf{r})]$ , porém acrescentando uma energia de troca-correlação,  $E_{XC}[\rho(\mathbf{r})]$ , a qual sinaliza a correlação eletrônica, inclusive as de spins e até correções do cálculo de energia cinética, vide equação 1.21 (Idem, 2011; Id, 2013; VIANNA; FAZZIO; CANUTO, 2004).

$$E^{DFT} = E_K + E_V + E_C + E_{XC} \quad (1.19)$$

Os cálculos dessa abordagem são realizados iterativamente seguindo a ordem: em primeiro lugar, insere-se uma densidade eletrônica hipotética oriunda de um cálculo Hartree-Fock,  $\rho'$ , a partir dela calcula-se o potencial troca-correlação,  $V^{XC}$ , pela equação 1.20; aplica-o na equação de Kohn-Sham, conferir equação 1.21 para um sistema com dois elétrons; o resultado do orbital de Kohn-Sham,  $\psi_i$ , para cada elétron é substituído na equação de densidade 1.22 e esse resultado é comparado com a primeira densidade atribuída, caso haja divergência o ciclo é retornado, caso haja convergência, pode-se considerar o valor para achar a energia do sistema no estado fundamental, rever equação 1.19, e conseqüentemente aplicá-la-á a observáveis físicas. Esse processo está resumido na figura 1.4 (Idem, 2011; Id, 2013; Id, 2004).

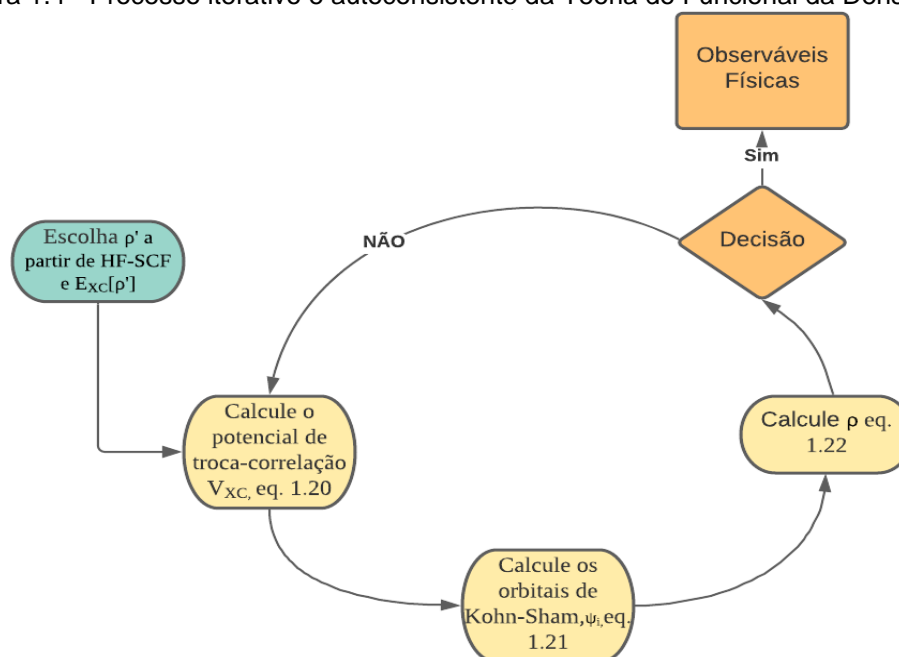
$$V^{XC}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta \rho} \quad (1.20)$$

$$h_1 \psi_i(1) + j_0 \int \frac{\rho(2)}{r_{12}} d\tau_2 \psi_i(1) + V^{XC}(1) \psi_i(1) = \varepsilon_i \psi_i(1) \quad (1.21)$$

Nesta as energias orbitales de Kohn-Sham estão expressas por  $\varepsilon_i$ .

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^{N_e} |\psi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (1.22)$$

Figura 1.4 - Processo iterativo e autoconsistente da Teoria do Funcional da Densidade



Fonte: VIANNA; FAZZIO; CANUTO, 2004, p.227 (adaptado)

Por fim, analisar-se-á as insulinas e as propriedades referentes a elas a partir do método semiempírico PM7 do MOPAC fazendo uso do Avogadro® como plug-in e do programa Jmol© como leitor e interface dos dados de orbitais de fronteira. Destaca-se que o Avogadro® e Jmol© são softwares livres e gratuitos e o MOPAC um instrumento gratuito para fins educacionais sem fins lucrativos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

O objetivo geral desta pesquisa é analisar estruturas e aspectos termodinâmicos e eletrostáticos de insulinas de quatorze espécies diferentes abrangendo cinco classes do filo *Chordata*, a saber: mamíferos, aves, répteis, anfíbios e peixes, por meio dos softwares Avogadro®, MOPAC e Jmol©.

### 2.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos são: Criar estruturas insulínicas de espécies animais a partir da insulina humana usando o Avogadro®; Apresentar as diferenças estruturais

das espécies de insulina; Quantificar energia de ionização, afinidade eletrônica, momentos dipolo, distribuição de carga, entalpia de formação, entalpia de hidratação de cada espécie a partir do MOPAC; Comparar as propriedades termodinâmicas e eletrostáticas entre classes e espécies e relacionar os dados termodinâmicos às características intrínsecas das espécies animais, tais como: peso, dieta alimentar e taxa de metabolismo basal.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Insulinas

A pesquisa foi iniciada por meio da base de dados RSCB PDB, nela, obteve-se a estrutura cristalina da pré-pro-insulina humana em resolução de 1,0 Å a partir do trabalho de Smith, Pangborn e Blessing (2003); o endereço eletrônico da base de dados é <https://www.rcsb.org/structure/1MSO> (acesso em: 05 jul. 2021). Em seguida, o polímero foi editado de modo a retirar as moléculas de água e cadeias C e D a fim de chegar à estrutura da insulina bioativa mediante o uso do Bloco de Notas do Windows®. A partir desse arquivo base, as insulinas de cada espécie foram construídas, veja as tabelas 3.1 e 3.2 concernentes às substituições de resíduos realizadas, de acordo com Conlon(2001), Halldén et. al.(1986) e Seino et al.(1987), e foram calculadas as cargas de cada polímero referente ao pH de 7,4 obedecendo as informações de Nelson e Cox (2014).

Tabela 3.1 - Comparação de estruturas primárias da cadeia A da insulina em relação à da insulina humana

Classe	Espécie	Nome comum	Cadeia A				
<b>Mamíferos</b>	<i>Homo sapiens</i>	Humano	GIVEQ	CCTSI	CSLYQ	LENYC	N
<b>Mamíferos</b>	<i>Aotus trivirgatus</i>	Macaco da noite	- V - D -	-----	-----	- Q - - -	-
<b>Mamíferos</b>	<i>Sus scrofa</i>	Porco	-----	-----	-----	-----	-
<b>Mamíferos</b>	<i>Ovis aries</i>	Ovelha	-----	-- AGV	-----	-----	-
<b>Mamíferos</b>	<i>Bos taurus</i>	Boi	-----	-- A - V	-----	-----	-
<b>Mamíferos</b>	<i>Felis silvestris catus</i>	Gato	-----	-- A - V	-----	-- H - -	-
<b>Aves</b>	<i>Gallus domesticus</i>	Frango	-----	-- HNT	-----	-----	-
<b>Aves</b>	<i>Anas platyrhyncus</i>	Pato	-----	-- ENP	-----	-----	-
<b>Répteis</b>	<i>Iguana iguana</i>	Iguana-verde	--- Q -	-- ENT	---- E	-----	-
<b>Répteis</b>	<i>Crotalus atrox</i>	Cascavél-diamante	-----	-- ENT	-----	-----	-

<b>Anfíbios</b>	<i>Pyxicephalus adspersus</i>	Rã-touro-africana	-----	--H-A	-----E	-----	-
<b>Anfíbios</b>	<i>Rhinella marina</i>	Sapo-cururu	-----	--H-T	-----E	-----	-
<b>Peixes</b>	<i>Piaractus mesopotamicus</i>	Pacu-caranha	-----	--HKP	--IFD	-Q---	-
<b>Peixes</b>	<i>Oreochromis nilotica</i>	Tilápia	-----E	--HKP	-TIFD	-Q---	-

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 3.2 - Comparação de estruturas primárias da cadeia B da insulina em relação à da insulina humana

Classe	Espécie	Nome comum	Cadeia B					
<b>Mamíferos</b>	<i>Homo sapiens</i>	Humano	FVNQH*	LCGSH*	LVEAL	YLVCG	ERGFF	YTPKT
<b>Mamíferos</b>	<i>Aotus trivirgatus</i>	Macaco da noite	-----	---P-	-----	-----	-----	-A---
<b>Mamíferos</b>	<i>Sus scrofa</i>	Porco	-----	-----	-----	-----	-----	----A
<b>Mamíferos</b>	<i>Ovis aries</i>	Ovelha	-----	-----	-----	-----	-----	----A
<b>Mamíferos</b>	<i>Bos taurus</i>	Boi	-----	-----	-----	-----	-----	----A
<b>Mamíferos</b>	<i>Felis silvestris catus</i>	Gato	-----	-----	-----	-----	-----	----A
<b>Aves</b>	<i>Gallus domesticus</i>	Frango	AA---	-----	-----	-----	-----	-S--A
<b>Aves</b>	<i>Anas platyrhynchos</i>	Pato	AA---	-----	-----	-----	-----	-S----
<b>Répteis</b>	<i>Iguana iguana</i>	Iguana-verde	IA---	-----	-----	-----	-----Y	-S----
<b>Répteis</b>	<i>Crotalus atrox</i>	Cascavél-diamant e	AP--R	-----	-----	F-I--	-----Y	-S-RS
<b>Anfíbios</b>	<i>Pyxicephalus adspersus</i>	Rã-touro-africana	LA---	-----	-----	-M---	-----	-Y--S
<b>Anfíbios</b>	<i>Rhinella marina</i>	Sapo-cururu	LA---	---P-	-----	-----Y	-----	-Y--V
<b>Peixes</b>	<i>Piaractus mesopotamicus</i>	Pacu-caranha	NA GAP--	-----	--D--	-----	PS---	-N--
<b>Peixes</b>	<i>Oreochromis nilotica</i>	Tilápia	V GGP--	-----	--D--	-----	D----	-N-R

Fonte: Elaborado pelo autor

\*Uma observação acerca da HisB5 e HisB10 é que, conforme Smith(2003) em pH 7,00, a primeira encontra-se protonada, portanto com carga positiva, e a segunda desprotonada com carga neutra. Essa informação foi considerada para todas as outras espécies.

O Avogadro® foi utilizado para a edição das estruturas de insulinas e como porta de entrada para o uso do MOPAC. Os cálculos realizados foram do tipo semiempírico considerando o método PM7 e geraram arquivos no formato .mop, os quais foram editados contendo as palavras-chaves adequadas para o estudo em questão. As geometrias moleculares do peptídeo foram otimizadas utilizando-se o método L-BFGS, ponderando a imersão em solução aquosa, por meio da configuração da constante dielétrica da água. Os dados obtidos foram: geometria molecular; calor de formação; dimensões moleculares, a saber: superfície, volume e raio molecular; energia de solvatação e formação; momento de dipolo; bem como, incluíram a produção dos dados referentes aos orbitais moleculares com a descrição dos autovalores e dos autovetores correspondentes. Além disso, por intermédio dos arquivos .mgf gerados no MOPAC, foi possível visualizar as imagens dos orbitais HOMO e LUMO no Jmol©.

### 3.2 Energia de Solvatação

Para fins de comparação, foi realizado o cálculo das energias de solvatação das cadeias laterais dos resíduos de modo análogo ao realizado para a insulina de cada espécie. A partir dos valores de energia que constam na tabela 3.3, constatou-se que o menor valor absoluto pertence à prolina (-222,1091453 kJ/mol), o qual é apolar e alifático, e o maior valor foi da lisina (-582,9631724 kJ/mol), de caráter catiônico. Assumiu-se o menor valor absoluto como unidade de comparação dessa grandeza, isto é, fazendo alusão à uma alteração energética semelhante a uma adição de uma estrutura R do tipo prolina (NELSON; COX, 2014).

Tabela 3.3 – Energias de Hidratação das Cadeias Laterais e correspondência em unidade energética de solvatação da Prolina

Aminoácido de origem do grupo R-latera	Energia de Hidratação (kJ/mol)	Relação com a unidade energética da Prolina (unidade)
Alanina	-263,0960521	1,18
Arginina	-544,1859324	2,45
Asparagina	-293,7303323	1,32
Aspartato	-538,8161526	2,43
Cisteína	-325,3748837	1,46
Glicina	-267,4449466	1,20
Glutamina	-286,0823764	1,29
Glutamato	-562,5464302	2,53

<b>Histidina</b>	-277,1887087	1,25
<b>Isoleucina</b>	-241,8465839	1,09
<b>Leucina</b>	-231,6994852	1,04
<b>Lisina</b>	-582,9631724	2,62
<b>Metionina</b>	-305,4261276	1,38
<b>Fenilalanina</b>	-241,4818441	1,09
<b>Prolina</b>	-222,1091453	1
<b>Serina</b>	-251,2333256	1,13
<b>Tirosina</b>	-249,9422627	1,13
<b>Treonina</b>	-257,1704784	1,16
<b>Triptofano</b>	-295,9448237	1,33
<b>Valina</b>	-241,16921	1,09

Fonte: elaboração própria

### 3.3 Análise dos dados

O método de análise escolhido foi comparar médias das classes afim de estabelecer um paralelo com a Teoria da Evolução, exceto para atominidade, massa molar, estrutura primária, carga total, nicho ecológico e características morfológicas (sessões 4.1, 4.4 e 4.7); Em segundo, comparações entre pares de espécies baseada na divisão de Maggiora (2013), a qual consiste na comparação de estrutura primária em duas dimensões para similaridade molecular e, para similaridade química, a descrição tabular das oito propriedades físico-químicas a seguir: massa molar, entalpia de formação, entalpia de hidratação, distribuição de carga relativa ao tamanho, momento dipolo, potencial de ionização, afinidade eletrônica e dureza da molécula. Destaca-se que, apesar de o trabalho citar a atomicidade, esta propriedade não foi considerada para a similaridade química, visto sua relação intrínseca com a massa molar. A adjetivação de similaridade química ocorrerá para os pares de espécie com cinco ou mais propriedades semelhantes segundo os padrões que se seguem: Para variação de resíduos aminoácidos o limite de variação deu-se pela média das variações das classes de 5,6; o critérios de atomicidade foi a média das diferenças que valorou em 6,8 e, para a massa molar, o padrão foi 40,24136 g/mol. Para a entalpia de formação, o padrão da diferença deu-se em termos da média das diferenças entre as classes e foi de 520,50736 kJ/mol e 2,95% em termos do valor mínimo. Na entalpia de hidratação, o padrão de proximidade foi a média da diferença absoluta 112,9609037 kJ/mol (0,51 unidade). Ainda, para a razão carga- tamanho houve a comparação dos valores absolutos, visto que alguns eram neutros, e a média

das diferenças intraclasse foi tomada como padrão  $5,80 \cdot 10^{-21} \text{C} / \text{\AA}$ . O Momento dipolo considerou o limite para declaração de proximidade como a média das diferenças das classes, a saber: 30,20 D ou 15,98%. O potencial de ionização, afinidade eletrônica e dureza basearam-se na média das diferenças entre classes respectivamente: 0,173 eV, 0,114 eV e 0,067eV.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 Atomicidade, Massa Molar e Estrutura Primária

A atomicidade da insulina para o grupo de quatorze espécies em estudo demonstrou um limite inferior de 765 átomos do frango e superior 789 átomos do Sapo-cururu, ver tabela 4.1. Uma abordagem, em termos numérico de átomos, entre as espécies de cada classe apontou a diferença e diferença máxima para mamíferos de: 15 para mamíferos e anfíbios, 2 para aves e répteis e 0 para os peixes. No que diz respeito à massa molar do biopolímero, o Sapo-cururu evidenciou o maior valor (5854,618 g/mol) e o menor valor foi atribuído ao Pacu-caranha (5699,468 g/mol). A diferença de massa molar, em g/mol, entre as espécies de mesma classe foram: 104,1054 (mamíferos), 17,0043 (aves), 15,0176 (répteis), 50,085 (anfíbios) e 14,9945 (peixes). Aves, répteis e peixes apresentaram semelhança quanto a esse parâmetro e as duas classes com maior diferença de número de átomos, mamíferos e anfíbios, apresentaram maiores diferenças relativas à massa molar.

Tabela 4.1 - Atomicidade e Massa Molar da insulina por espécie

Classe	Espécie	Número de átomos	Massa molecular (g/mol)
Mamíferos	<i>Homo sapiens</i>	787	5806,5941
Mamíferos	<i>Aotus trivirgatus</i>	782	5758,5758
Mamíferos	<i>Sus scrofa</i>	783	5776,5679
Mamíferos	<i>Ovis aries</i>	772	5702,4887
Mamíferos	<i>Bos taurus</i>	776	5732,5149
Mamíferos	<i>Felis silvestris catus</i>	779	5755,5521
Aves	<i>Gallus domesticus</i>	765	5709,3973
Aves	<i>Anas platyrhynchos</i>	767	5726,4016
Répteis	<i>Iguana iguana</i>	777	5788,4698
Répteis	<i>Crotalus atrox</i>	779	5803,4874
Anfíbios	<i>Pyxicephalus adspersus</i>	774	5804,5330

<b>Anfíbios</b>	<i>Rhinella marina</i>	789	5854,6180
<b>Peixes</b>	<i>Piaractus mesopotamicus</i>	769	5699,4680
<b>Peixes</b>	<i>Oreochromis nilotica</i>	769	5714,4625

Fonte: autoria própria

Em termos de estrutura primária, a classe dos mamíferos apresentou entre zero e três variações na cadeia A sendo a maioria nos resíduos A8 e A10, para essas posições, gato (*Carnivora*) e boi/ ovelha (*Artiodactyla*) demonstraram equivalência em A8(Ala) e A10(Val) mesmo sendo de ordens diferentes. Para cadeia B, as diferenças foram de 1 ou 2 aminoácidos, totalizando entre 1 e 5 resíduos distintos da insulina humana, em outras palavras, assemelharam-se molecularmente devido à variação menor que 5,6 AAs. A comparação entre os pares de mamíferos a seguir será iniciada nessa sessão e será aprofundada durante este estudo. Quanto à diferença de atomicidade, homem (*Primates*) e porco (*Artiodactyla*), de ordens diferentes, obtiveram quatro átomos e a de massa molar 30,0262 g/mol tal diferença foi considerada baixa (<40,24136 g/mol) e relaciona-se a apenas um único aminoácido diferente na cadeia B30(Thr - Ala), o que consiste na alteração da polaridade em tal ponto; ainda, a comparação entre os pares homem-boi(*Artiodactyla*) e homem-ovelha(*Artiodactyla*) gerou respectivamente os valores de atomicidade e massa molar: 11 átomos, 74,0792 g/mol e 15 átomos, 104,1054 g/mol, sendo a última responsável pelo maior intervalo entre espécies dos mamíferos; ambas diferenças demonstraram-se altas segundo os critérios adotados. Em termos das diferenças de AAs, este par varia em quatro resíduos, sendo três deles efetivos para mudança de polaridade: A8(Thr-Ala), A9(Ser-Gly) e B30(Thr-Ala). Aquele par possui três divergências, dentre elas, duas alteram a polaridade do local A8(Thr-Ala) e B30(Thr-Ala).

Na ordem dos primatas, o homem apresentou 5 átomos e 48,0183 g/mol a mais que o Macaco da Noite referente ao total de 5 resíduos aminoácidos distintos, sendo eles: A2(Ile - Val), A5(Gln - Asp), A17(Glu - Gln), B9(Ser -Pro) e B27(Thr - Ala), afirma-se que tais divergências resultaram em alteração da carga em A17 e da polaridade em A5 e B2; Na ordem *Artiodactyla*, boi e ovelha apresentaram 4 átomos de diferença e diferença de massa molar de 30,0262 g/mol oriunda da variação A8(Ser - Gly), a qual gerou alteração da polaridade nessa localização. Ainda, aponta-se a diferença de massa molar. Uma análise entre as insulinas felina e ovina constatou diferença alta de 7 átomos e de 53,0634 g/mol, entretanto houve baixa diferença estrutural com

apenas 2AA, sendo somente A9(Ser – Gly) responsável por alteração da polaridade no sítio; Gato e boi apresentaram baixa diferença de: atonicidade, 3 átomos; de massa molar, 23,0372 g/mol, e de resíduos aminoácido, 1AA, sem alteração de carga ou polaridade (SMITH, 2020).

As aves, em análise, pertencem a ordens diferentes, frango (*Galiformes*) e pato (*Anseriformes*). Essas espécies apresentaram baixa diferença em relação aos dois parâmetros (2 átomos e 17,0043 g/mol), além disso, a baixa diferença quanto à estrutura primária deu-se no total de três aminoácidos nas posições A8, A10 e B30, tal número é maior que a diferença homem-porco de ordens distintas e menor que homem- Macaco da Noite de mesma ordem. Ainda A8(His - Glu), A10(Thr - Pro) e B30( Thr -Ala) apresentam discrepância ante modificações na carga (A8) e polaridade (A10, B30). Considerando os répteis, entre si a variação de 2 átomos e 15,0176 g/mol foi considerada pequena, tem-se que ambos são da ordem *Squamata* e as sequências de aminoácidos divergem em nove aminoácidos, uma diferença alta para uma mesma classe (>5,6), porém houve apenas três variações intraclasses que representaram alteração no caráter de carga e/ou momento dipolo foi em A4(Glu-Gln), alteração em ambos os aspectos, em B5(His-Arg) e B16(Tyr-Pro), uma distinção na polaridade da posição (UNIVERSITY OF MICHIGAN, 2020).

A comparação de número de átomos (15 átomos) e de massa molar (50,085 g/mol) dos anfíbios revelou grande diferença para esses fatores ainda que as duas espécies pertençam à ordem *Anura*. As diferenças entre aminoácidos dos anfíbios totalizaram cinco posições (A10, B9, B17, B20, B30) e ainda foram consideradas a baixo do limite, dentre estas posições, quatro evidenciaram alteração na polaridade do resíduo excetuando-se B17. Embora os peixes sejam de ordens diferentes, Pacu-caranha(*Characiforme*) e Tilápia (*Perciforme*) igualaram-se em número de átomos e obtiveram a mais baixa variação de massa molar, entretanto a estrutura primária iniciou-se com diferença de um resíduo a mais, para o Pacu-caranha, de caráter polar neutro, a Arginina. Além disso, há cinco outras variações de resíduos nas posições A5(Gln - Glu), A12(Ser - Thr), B-1(Ala -Val), B2(Ala - Gly), B29(Lys - Arg), sendo que apenas em A5 há variação da carga total da molécula. O total de diferença de resíduos aminoácidos foi de 6, acima do padrão de similaridade molecular (Id., 2020; HUMAN AGEING GENOMIC RESOURCES, 2017, CABI, 2021; FISHBASE, 2021).

Dentre as classes e os pares de animais citados, concluiu-se: quanto à atonicidade e massa molar, os dois anfíbios apresentaram alta diferença mesmo

pertencentes à mesma ordem, isto é, não houve concordância entre maior proximidade de massa molar e espécies de mesma ordem afirmativa corroborada pela menor diferença de massa molar dos peixes; Quanto ao número de variações de resíduos em posição, os répteis, de mesma ordem, obtiveram nove divergências, porém foram os anfíbios que apresentaram o maior número de diferenças de resíduos significativas para alteração da polaridade, a saber, quatro. Nas seções 4.3 e 4.4 os aspectos de carga e polaridade serão melhor retratados.

#### **4.2 Calor de Formação**

As entalpias de formação em fase gasosa obtidas por espécie estão contidas na tabela 4.2. Os maiores valores absolutos de calor de formação foram dos dois répteis seguidos pelo pato e por dois anfíbios. A ordenação decrescente do módulo da média das energias de formação em kJ/mol: -20062,58704 (Répteis), -19248,68983 (Anfíbios), -19201,35264(Aves), -18636,24972 (Mamíferos) e, por último, -17830,21006 (Peixes) permite afirmar que, em termos de relações filogenéticas, esperava-se uma maior proximidade entre peixes-anfíbios e aves-répteis, a qual não foi atendida. Ainda, é possível dizer que o segundo maior desvio absoluto entre as médias dos pares pertence aos anfíbios-peixes (1418,47977 kJ/mol) ratificando os dados atípicos dos anfíbios. Para uma análise por espécie, estabeleceu-se a energia mínima referente à Tilápia e obteve-se as diferenças relativas percentuais, contidas na tabela 4.2, a partir da qual será feita uma análise intraclasse (YAMAMOTO; BLOCK; VERNIER, 2017; RIBAS, 2006; PEAT et al., 2017).

Dos mamíferos, a insulina humana diferiu-se em apenas 1,26% da porcina e, em 1,81%, da bovina, já a diferença em relação à ovina foi mais alta de 3,12%(>2,95%); ainda, divergiu grandemente em 5,55%(>2,95%) do outro primata; o boi e ovelha diferenciaram-se em 1,31%. Novamente, percebeu-se que há mais proximidade entre dois animais da ordem Artiodactyla e entre homem-porco que entre os dois primatas em termos de calor de formação. Os pares gato-ovelha e gato-boi obtiveram baixas divergências, respectivamente, de 0,62% e 1,93%. Para as aves, houve alta divergência de 5,02% (>2,95%) contrapondo-se à baixa diferença de atomicidade e massa molar; ainda, em termos taxonômicos, considera-se que as ordens diferentes pode ser uma justificativa para tal valor. As duas espécies de répteis distinguiram-se

em 1,14% e as de anfíbios em 1,13%, é interessante notar que, apesar de anfíbios terem tido mais de seis vezes a diferença de átomos dos répteis e mais de 3 vezes o intervalo de massa molecular dos répteis, mesmo assim a comparação entre espécies de cada classe foi semelhante. Os peixes, apesar de classificados em ordens diferentes, apresentaram baixa diferença de 1,89%. Ainda, o calor de formação não evidenciou conciliação entre ordens iguais e variações de entalpia menores.

A análise a partir da média da entalpia de formação evidenciou oposição à teoria da evolução em termos de proximidade ancestral de peixes-anfíbios e aves-répteis. A comparação de espécies de mesma classe e ordem apontou que em anfíbios e répteis, classes com espécies de mesma ordem, há proximidade do calor de formação independente da diferença de atomicidade e de massa molar. Para os peixes de ordens diferentes, tal critério energético foi abaixo de 2,95%. Para as aves, a baixa divergência atômica e de massa molar não foi coerente com a alta diferença de calor de formação de 5,02%, mas sabe-se que as espécies não são da mesma ordem. Nos mamíferos, a proximidade entre os primatas não foi visualizada nem na atomicidade, nem na massa molar, nem na energia de formação, pelo contrário, esta foi quase o quádruplo da diferença de animais de mesma ordem, boi e ovelha, e entre espécies de ordens diferentes, homem e porco, porém destaca-se que os dois últimos pares citados apresentaram menor diferença em número de átomos e em massa molar que os primatas.

Tabela 4.2 - Calor de formação da insulina por espécie

Classe	Espécie	Calor de Formação (kJ/mol)	Diferença Relativa Percentual (%)
Mamíferos	<i>Homo sapiens</i>	-19092,04912	8,09
Mamíferos	<i>Aotus trivirgatus</i>	-18111,81711	2,54
Mamíferos	<i>Sus scrofa</i>	-18868,87391	6,83
Mamíferos	<i>Ovis aries</i>	-18541,04562	4,97
Mamíferos	<i>Bos taurus</i>	-18772,43052	6,28
Mamíferos	<i>Felis silvestris catus</i>	-18431,28206	4,35
Aves	<i>Gallus domesticus</i>	-18758,41042	6,20
Aves	<i>Anas platyrhynchos</i>	-19644,29485	11,22
Répteis	<i>Iguana iguana</i>	-20163,35067	14,16
Répteis	<i>Crotalus atrox</i>	-19961,82340	13,02
Anfíbios	<i>Pyxicephalus adspersus</i>	-19148,51257	8,41
Anfíbios	<i>Rhinella marina</i>	-19348,86709	9,54

<b>Peixes</b>	<i>Piaractus mesopotamicus</i>	-17662,97225	0,00
<b>Peixes</b>	<i>Oreochromis nilotica</i>	-17997,44787	1,89

Fonte: autoria própria

### 4.3 Energia de Hidratação

O conjunto de dados de energias de solvatação obtidos estão contidos na tabela 4.3. A importância da compreensão dessa energia deriva-se do efeito que a solvatação possui para estabilidade e flexibilidade com relação às ligações entre a insulina e o receptor conforme menciona Ren (2012). A água como solvente possui uma alta capacidade de isolar cargas, isto é, de diminuir interações entre cargas do soluto, devido ao alto valor de constante dielétrica conforme Nelson e Cox (2014), a força da interação água-biomolécula a ser vencida para que haja o complexo insulina receptor é determinante para a bioatividade desse hormônio, visto que a água pode atuar como estabilizador da proteína para que a atividade ocorra apenas com altos níveis de concentração de glicose no sangue ou mesmo pode atuar como parte da estrutura para ativação do receptor tal como propõe Ren(2012). Por causa disso, há maior estabilidade do estado de fase solvente frente ao de fase gasosa conforme Pliego Jr.(2006), conclusão diretamente relacionada ao alto caráter exotérmico da entalpia de solvatação. Por exemplo, as médias das classes, em ordem descendente, foram em kJ/mol: -3241,082332 (répteis); -2966,507109 (aves); -2901,90668 (anfíbios); -2938,761317 (peixes) e -2759,990589 (mamíferos). Por isso, diz-se que os répteis apresentaram a maior hidrofiliçidade dentre as classes.

Primeiramente, no tocante às diferenças entre as médias, notou-se que: apesar da energia de hidratação de répteis e aves obedecerem uma proximidade prevista pela árvore filogenética, a diferença entre as duas médias correspondeu a 274,575223 kJ/mol ou 1,24 unidade ( $>112,9609037$  kJ/mol; 0,51 unidade), aproximadamente a energia relativa ao acréscimo de uma cadeia R polar não carregada, a saber a Histidina desprotonada (-277,1887087 kJ/mol;  $\cong 1,25$  unidade), ou seja, é maior do que a diferença entre as médias das aves e peixes de 0,20 unidade ( $<112,9609037$  kJ/mol; 0,51 unidade), em outras palavras, a premissa básica de maior proximidade de características evolutivas entre répteis e aves foi ferida se comportando, na verdade, como mais distante do que uma premissa de maior proximidade entre aves e peixes. Outro destaque é a grande diferença entre as médias de répteis e mamíferos

(-481,0917434 kJ/mol; 2,17 unidades), tal intervalo deveria ser menor que o intervalo entre mamíferos e peixes (178,7707284 kJ/mol; 0,80 unidade), entretanto apresentou-se quase 2,7 vezes maior. Em terceiro, cita-se que também era previsto uma maior proximidade entre aves e mamíferos que entre aves e anfíbios ou mamíferos e anfíbios, mais uma vez, a distância aves-mamíferos (206,5165205 kJ/mol; 0,93 unidade) foi maior que de aves-anfíbios (64,60042908 kJ/mol; 0,29 unidade) e mamíferos-anfíbios(141,9160915 kJ/mol; 0,63 unidade). Em quarto lugar, a média dos peixes alocou-se de modo intermediário e isto é um contrassenso, visto que se esperava que estivesse em um dos extremos de energia de solvatação, no extremo oposto de uma das classes terminais. Em termos de média, percebeu-se que a abordagem interclasses não correspondeu ao paradigma evolutivo (NELSON; COX, 2014; PEAT et al., 2017).

Em segundo lugar, será realizada uma comparação entre as espécies de mesma classe. Dos mamíferos, afirma-se que o Macaco-da-Noite apresentou disparidade comparado a seus pares, visto ser o único em cerca de 2600 kJ/mol, sendo que os demais apresentaram valores na casa dos 2700 e 2800 kJ/mol. Agora, uma melhor forma de notar essa desigualdade foi compará-lo com o gato resultando na variação de 221,280279 kJ/mol( $\cong$ 1 unidade), ou seja, energia suficiente para acrescentar um grupo Prolina apolar e alifático. Não só isso como também, entende-se que embora o mamífero mais próximo dele seja o homem, considerados ambos primatas, um olhar mais analítico frente às ordens aponta que as diferenças absolutas homem-porco(23,50931088 kJ/mol; 0,11 unidade), homem-boi(90,29239 kJ/mol; 0,41 unidade) e homem-ovelha(72,46549 kJ/mol; 0,33 unidade) são menores que a diferença intraordem homem-macaco (130,469728 kJ/mol; 0,59 unidade > 112,9609037 kJ/mol; 0,51 unidade). Um achado quantitativo do trabalho que ratifica a importância da relação biomolécula-solvente para interação insulina-receptor, visto que a proximidade entre as energias de solvatação humana, suína, bovina e ovina confirmam a aplicação terapêutica destas em humanos, procedimento histórico praticado desde a década de 20 do século passado para porcina e bovina e desde 70 para a ovina; e a distância relativa entre homem e Macaco-da-Noite foi suficiente para, conforme Seino et al.(1987), reduzir o potencial de atividade em humanos para cerca de 20% (INSTITUTO CHICO MENDES DE CONSERVAÇÃO DA BIODIVERSIDADE, 2018; PLIEGO JR, 2006; PIRES; CHACRA, 2008; KREINES, 1971).

Ademais, boi e ovelha apresentaram baixíssima diferença de energia de hidratação de 17,82690 kJ/mol (0,08 unidade < 112,9609037 kJ/mol; 0,51 unidade). O gato e a ovelha também obtiveram baixa variação desta propriedade, a saber, 18,34505904 kJ/mol (0,08 unidade); de modo ainda mais adjacentes, gato e boi com diferença de 0,51816204 kJ/mol (0,002 unidade).

Acerca das aves, o valor da diferença dessa energia foi de 149,4651431 kJ/mol (0,67 unidade > 112,9609037 kJ/mol; 0,51 unidade), como já mencionado, a diferença de ordens pode ser um fator explicativo desse alto valor, visto que o gato (*Carnivora*) e Macaco da Noite (*Primates*) de ordens diferentes apresentaram até maior intervalo. Os répteis obtiveram a diferença de 89,50404936 kJ/mol (0,40 unidade < 112,9609037 kJ/mol; 0,51 unidade) diferença próxima dos mamíferos de mesma ordem homem-Macaco da Noite. Além disso, entende-se que os anfíbios apresentaram energias de dissolução também heterogêneas cuja diferença representa 195,1174381 kJ/mol (0,88 unidade > 112,9609037 kJ/mol; 0,51 unidade) que só ficou atrás da diferença entre os extremos dos mamíferos já citada, apesar de serem animais da mesma ordem. Logo, não há um critério bem definido entre mesma ordem e energia de solvatação semelhante.

Outro grande destaque de anormalidade está nos valores das energias de hidratação dos peixes: -2848,674456 kJ/mol (Pacu-caranha) e -3028,848178 kJ/mol (Tilápia) os quais eram para apresentar valores diametralmente opostos aos répteis/aves ou mamíferos, mas apresentaram valores intermediários. A diferença entre essas energias foi a segunda maior e valorou em 180,1737221 kJ/mol (0,81 unidade > 112,9609037 kJ/mol; 0,51 unidade). Um adendo referente ao Pacu-caranha é que este possui um aminoácido a mais na cadeia B e, ainda assim, não foi achado em nenhum dos extremos dessa energia. Em termos da escala adotada, apenas o gap entre *Aotus trivirgatus* e *Felis silvestris catus* foi tal que possibilitou a alusão à adição de um grupo R-aminoácido. A partir das considerações de média de energia de solvatação das classes e comparações entre espécies de mesma classe foi possível notar que não há um padrão nessa propriedade que obedeça a divisão de ordens e classes (PEAT et al., 2017).

Tabela 4.3- Energia de hidratação da insulina por espécie

Classe	Espécie	Energia de hidratação(kJ/mol)
Mamíferos	<i>Homo sapiens</i>	-2735,555919
Mamíferos	<i>Aotus trivirgatus</i>	-2605,086191
Mamíferos	<i>Sus scrofa</i>	-2759,06523
Mamíferos	<i>Ovies aries</i>	-2808,021411
Mamíferos	<i>Bos taurus</i>	-2825,848308
Mamíferos	<i>Felis silvestris catus</i>	-2826,36647
Aves	<i>Gallus domesticus</i>	-2891,774538
Aves	<i>Anas platyrhynCUS</i>	-3041,239681
Répteis	<i>Iguana iguana</i>	-3285,834357
Répteis	<i>Crotalus atrox</i>	-3196,330307
Anfíbios	<i>Pyxicephalus adspersus</i>	-2999,465399
Anfíbios	<i>Rhinella marina</i>	-2804,347961
Peixes	<i>Piaractus mesopotamicus</i>	-2848,674456
Peixes	<i>Oreochromis nilotica</i>	-3028,848178

Fonte: autoria própria

#### 4.4 Carga e Dimensões

As cargas dos polímeros de cada espécie foram calculadas antes dos cálculos das propriedades físico-químicas, como mencionado na sessão 3.1, e confirmadas pelo programa MOPAC, o conjunto de valores podem ser vistos na tabela 4.4 abaixo.

Tabela 4.4- Carga da insulina para cada espécie

Classe	Espécie	Carga
Mamíferos	<i>Homo sapiens</i>	-1
Mamíferos	<i>Aotus trivirgatus</i>	0
Mamíferos	<i>Sus scrofa</i>	-1
Mamíferos	<i>Ovies aries</i>	-1
Mamíferos	<i>Bos taurus</i>	-1
Mamíferos	<i>Felis silvestris catus</i>	-1
Aves	<i>Gallus domesticus</i>	-1
Aves	<i>Anas platyrhynCUS</i>	-2
Répteis	<i>Iguana iguana</i>	-2
Répteis	<i>Crotalus atrox</i>	-2
Anfíbios	<i>Pyxicephalus adspersus</i>	-2
Anfíbios	<i>Rhinella marina</i>	-2

<b>Peixes</b>	<i>Piaractus mesopotamicus</i>	0
<b>Peixes</b>	<i>Oreochromis nilotica</i>	-1

Fonte: autoria própria

Quanto às cargas totais, pode-se afirmar que a iguana, a cascavel, a Rã-touro-africana, o Sapo-cururu e o pato apresentaram insulinas de caráter aniônico bivalente. Com exceção do Sapo-cururu, foi notada uma relação entre esse grande caráter aniônico e alto caráter hidrofílico, apresentado na sessão 4.3. As duas espécies com o hormônio neutro, Macaco da Noite e Pacu-Caranha, apresentaram baixos valores absolutos de energia de solvatação. Uma comparação entre espécies da mesma classe que constaram cargas distintas, a saber, aves e peixes, apontou também a relação direta entre maior carga negativa e maior energia de hidratação. Essa relação entre carga e hidrofiliçidade segue a lógica de Nelson e Cox (2014) de maior interação entre íon-dipolo e de maior estabilização proporcionada pela água à biomolécula. Todavia, a insulina da Tilápia, um ânion monovalente, apresentou energia de solvatação próxima à rã-touro e ao pato, isto é, fez parte do conjunto de cinco maiores valores de energia de hidratação indicando que a carga absoluta por si não fosse o melhor parâmetro de correlação com a energia de hidratação, disso, propôs-se relacioná-la à dimensão da biomolécula.

De acordo com Silva et al. (2004), a compreensão do efeito da carga para energia de hidratação deve basear-se em um paralelo entre carga e o raio do íon, visto que quanto mais compacta a distribuição de carga íon, maior capacidade o íon tem de polarizar o solvente e estabelecer uma força eletrostática de maior magnitude e, conseqüentemente, uma maior estabilidade soluto-solvente. Na tabela 4.5, constam as áreas, volumes e o raios dos polímeros, sendo o último base para o parâmetro concentração de carga na molécula.

Tabela 4.5- Dimensões da insulina e razão carga-tamanho por espécie

<b>Classe</b>	<b>Espécie</b>	<b>Superfície (Å<sup>2</sup>)</b>	<b>Volume (Å<sup>3</sup>)</b>	<b>Raio (Å)</b>	<b>Carga/raio (C/Å)</b>
<b>Mamíferos</b>	<i>Homo sapiens</i>	2508,74	6639,30	16,61361	9,64.10 <sup>-21</sup>
<b>Mamíferos</b>	<i>Aotus trivirgatus</i>	2446,28	6612,24	16,30155	0
<b>Mamíferos</b>	<i>Sus scrofa</i>	2481,68	6612,00	16,634225	9,63.10 <sup>-21</sup>
<b>Mamíferos</b>	<i>Ovis aries</i>	2345,63	6445,05	16,478305	9,72.10 <sup>-21</sup>
<b>Mamíferos</b>	<i>Bos taurus</i>	2361,50	6498,10	16,559425	9,68.10 <sup>-21</sup>
<b>Mamíferos</b>	<i>Felis silvestris catus</i>	2380,68	6539,28	16,54385	9,68.10 <sup>-21</sup>
<b>Aves</b>	<i>Gallus domesticus</i>	2479,34	6490,88	16,70005	9,59.10 <sup>-21</sup>

<b>Aves</b>	<i>Anas platyrhynchos</i>	2523,39	6528,57	16,44847	$1,95.10^{-20}$
<b>Répteis</b>	<i>Iguana iguana</i>	2503,73	6575,22	16,473685	$1,95.10^{-20}$
<b>Répteis</b>	<i>Crotalus atrox</i>	2531,27	6612,02	16,706725	$1,92.10^{-20}$
<b>Anfíbios</b>	<i>Pyxicephalus adspersus</i>	2508,91	6615,16	17,7465	$1,81.10^{-20}$
<b>Anfíbios</b>	<i>Rhinella marina</i>	2493,23	6669,36	17,61121	$1,82.10^{-20}$
<b>Peixes</b>	<i>Piaractus mesopotamicus</i>	2452,61	6411,44	16,58963	0
<b>Peixes</b>	<i>Oreochromis nilotica</i>	2437,50	6398,12	16,22628	$9,87.10^{-21}$

Fonte: autoria própria

A razão da carga pelo tamanho demonstrou-se, aparentemente, importante para os valores de energia de hidratação das espécies de répteis e mamíferos, pois evidenciou que a baixa capacidade de distribuição de carga contribuiu para manter iguana ( $1,95.10^{-20}C/\text{Å}$ ) e cascavel ( $1,92.10^{-20}C/\text{Å}$ ) com os maiores módulos dessa energia e também manteve os mamíferos com o mais baixo valor dessa propriedade termodinâmica. Considerando as espécies individuais em termos do grupo total, para os mamíferos, de modo geral, a comparação da razão carga-tamanho com as energias de solvatação intraclasse foi consoante a Silva et al. (2004), a saber: baixa compactação de cargas associada à baixa energia de solvatação, o homem que está entre as duas menores capacidades de compactar cargas dentre os mamíferos, apresentou a penúltima energia de hidratação e para o boi que apresentou a segunda maior compactação de carga e a segunda maior energia de solvatação da classe. É importante mencionar que o Sapo-cururu apresentou comportamento anômalo, este ao possuir alta compactação de carga e, simultaneamente, baixa hidrofiliabilidade em termos da totalidade do grupo em estudo. A Tilápica e o frango, também atípicos, evidenciaram o inverso dessas características, ou seja, uma maior capacidade de distribuição de carga, contudo alta atração em relação a água. Diante de todas essas constatações, percebeu-se a necessidade de analisar o momento dipolar e o efeito deste para hidrofiliabilidade.

Por último, uma comparação relativa à compactação de carga intraclasse permite dizer, a partir das diferenças absolutas, que: aves ( $9,89.10^{-21}C/\text{Å}$ ), peixes ( $9,87.10^{-21}C/\text{Å}$ ), homem-Macaco-da-noite ( $9,64.10^{-21}C/\text{Å}$ ) foram considerados distintos. Por outro lado, répteis ( $2,71.10^{-22}C/\text{Å}$ ), anfíbios ( $1,39.10^{-22}C/\text{Å}$ )

Å), homem-porco ( $7,92 \cdot 10^{-23} \text{C}/\text{Å}$ ), homem-ovelha ( $7,92 \cdot 10^{-23} \text{C}/\text{Å}$ ), homem-boi ( $3,16 \cdot 10^{-23} \text{C}/\text{Å}$ ), boi-ovelha ( $4,76 \cdot 10^{-23} \text{C}/\text{Å}$ ), gato-ovelha ( $3,85 \cdot 10^{-23} \text{C}/\text{Å}$ ) e gato-boi ( $9,11 \cdot 10^{-24} \text{C}/\text{Å}$ ) foram tidos como semelhantes.

#### **4.5 Momento Dipolar**

Os valores absolutos dos vetores momento dipolar das insulinas de cada espécie estão presentes na tabela 4.6. Os maiores valores obtidos foram, respectivamente, da insulina bovina, ovina e felina e os menores da insulina do Macaco da noite, do pato e da iguana. Para fins de comparação, estabeleceu-se o menor momento dipolo, o da iguana, como base de análise dessa propriedade eletrostática, com isso a tabela 4.6 apresenta a diferença relativa percentual. A análise do impacto do momento dipolo para a hidrofiliçidade inicia-se a partir das moléculas neutras do Macaco da noite e Pacu-caranha, como previsto por Nelson e Cox (2014), parte-se da premissa de Speight (2020) que o momento dipolo seja o principal fator que leva a insulina à forma mais estável solvatada. Para este primata, o momento dipolo (210,88D; 7,40%) não foi o mais baixo de todo o grupo, entretanto ele apresentou a menor energia de hidratação. Em relação ao Pacu-caranha, afirma-se que, apesar da neutralidade molecular, o momento dipolo referente foi o quinto mais alto (258,68 D; 31,74%) possibilitando a energia de hidratação alocar-se entre as sete mais altas.

Em termos de classes, a única classe que apresentou momento dipolo homogêneo foram os peixes, o que pode ser visto inclusive na maior média entre as classes a seguir: mamíferos (244,48 D), aves (216,46 D), répteis (212,43 D), anfíbios (226,85 D) e peixes (246,81 D). A partir da discussão frente à proximidade evolutiva dos animais, anfíbios e répteis obedeceram a proximidade predita, entretanto os mamíferos operam-se contrários a essa teoria, visto que possuíram proximidade em relação aos peixes, entretanto eram para apresentar maior relação com aves, répteis ou anfíbios, pode-se dizer que houve uma inversão das médias dos mamíferos e anfíbios (PEAT et al., 2017).

Uma análise intraclasses das moléculas carregadas destacou, nos mamíferos, que o momento dipolar da insulina de humanos; e porcos são bem próximos (1,30D; 0,66% << 30,20 D; 15,98%), lembrando que a razão carga tamanho também constatou

tal semelhança e, conseqüentemente, as energias de solvatação, todavia a lógica de alta concentração de carga e de maior momento dipolo apontar uma maior hidrofiliçidade foi invertida entre as duas moléculas, o que pode ser visto por meio da comparação das sequências de valores de compactação de carga, momento dipolo e energia de solvatação de, respectivamente, homem e porco:  $9,64 \cdot 10^{-21} \text{C}/\text{Å}$ ;  $9,63 \cdot 10^{-21} \text{C}/\text{Å}$ ; 233,26 D (18,80%); 231,96 D (18,14%); -2735,555919 kJ/mol; -2759,06523 kJ/mol. O boi e ovelha aproximaram-se na relação momento dipolo (0,75 D; 0,38% << 30,20 D; 15,98%) e energia de hidratação e o momento dipolo demonstrou-se ser mais importante para a energia de solvatação que a concentração de carga, compare a sequência:  $(9,68 \cdot 10^{-21} \text{C}/\text{Å}; 9,72 \cdot 10^{-21} \text{C}/\text{Å}; 266,09 \text{ D} (35,52\%); 265,34 \text{ D} (35,13\%); -2825,848308 \text{ kJ/mol}; -2808,021411 \text{ kJ/mol})$ . Uma comparação interna dos pares homem-boi e homem-ovelha apontaram para aparente contribuição tanto do momento quanto da carga para as respectivas energias de hidratação, entretanto inicialmente o momento dipolo sobressaiu-se, veja pela sequência a seguir:  $9,64 \cdot 10^{-21} \text{C}/\text{Å}; 9,68 \cdot 10^{-21} \text{C}/\text{Å}; 233,26 \text{ D}; 266,09 \text{ D}; -2735,555919 \text{ kJ/mol}; -2825,848308 \text{ kJ/mol}$ .

O ser humano comparado ao Macaco-da-noite obteve a distância positiva de:  $9,64 \cdot 10^{-21} \text{C}/\text{Å}$  em concentração de carga; 130,469728 kJ/mol em energia de hidratação e 22,38D (11,4%) para o momento (<30,20 D ou 15,98%) evidenciando a importância da carga e momento para o valor dessa energia. Todavia, no tocante à similaridade, o momento dipolar, aparentemente, não é um parâmetro determinante à bioatividade em humanos, comparando com as distâncias de momento que os bovinos e ovinos apresentaram, pois, em termos de relação direta com a energia de solvatação, maiores diferenças de momento coexistiram com menores variações de energia de solvatação, o que reafirma a importância da compactação da carga para a terapêutica.

Ainda sobre os mamíferos, gato e ovelha, de modo análogo ao par homem-porco, comportaram-se de modo invertido ao pressuposto de maior momento dipolar e concentração de carga e maior energia de hidratação, como pode ser visto na série:  $9,68 \cdot 10^{-21} \text{C}/\text{Å}; 9,72 \cdot 10^{-21} \text{C}/\text{Å}; 259,37 \text{ D} (32,09\%); 265,34 \text{ D} (35,13\%); -2826,36647 \text{ kJ/mol}; -2808,021411 \text{ kJ/mol}$ . A mesma oposição à literatura foi encontrada entre: Rã-touro-fricana ( $1,81 \cdot 10^{-20} \text{C}/\text{Å}; 220,77 \text{ D}; 12,44\%; -2999,465399 \text{ kJ/mol}$ ) e Sapo-cururu ( $1,82 \cdot 10^{-20} \text{C}/\text{Å}; 232,93 \text{ D}; 18,63\%; -2804,347961 \text{ kJ/mol}$ ).

Entretanto para o par gato-boi a compactação de carga, considerando a quarta casa de algarismos significativos depois da vírgula, revelou-se mais determinante para a energia de solvatação:  $9,68_{44} \cdot 10^{-21} \text{C}/\text{\AA}$ ;  $9,67_{53} \cdot 10^{-21} \text{C}/\text{\AA}$ ; 259,37 D (32,09%); 266,09 (35,52%); -2826,36647 kJ/mol; -2825,848308 kJ/mol. No tocante às aves e répteis, o momento dipolar apresentou-se menos significativo que a concentração de cargas para a energia de solvatação: pato e frango ( $1,95 \cdot 10^{-20} \text{C}/\text{\AA}$  ;  $9,59 \cdot 10^{-21} \text{C}/\text{\AA}$ ; 200,09 D; 1,90%; 232,84D; 18,58%; -3041,239681 kJ/mol; -2891,774538 kJ/mol); iguana e cascavel ( $1,95 \cdot 10^{-20} \text{C}/\text{\AA}$  ;  $1,92 \cdot 10^{-20} \text{C}/\text{\AA}$ ; 196,35 D; 0,00%; 228,52D; 16,38%; -3285,834357 kJ/mol; -3196,330307 kJ/mol). Para Pacu-caranha e Tilápia, a lógica direta entre módulo do momento dipolo e energia de hidratação foi obedecida e a carga evidenciou também significância, como pode ser visto em:  $0,00 \text{C}/\text{\AA}$  ;  $9,87 \cdot 10^{-21} \text{C}/\text{\AA}$ ; 234,95 D; 19,66%; 258,68 D; 31,74 %; -2848,674456 kJ/mol; -3028,848178 kJ/mol.

Apontando, resumidamente, as variações entre as espécies de mesma classe, assumindo a variação limite de 30,20 D ou 15,98%, tem-se que apenas anfíbios (12,16D; 6,19%), peixes (23,73D; 12,09%), homem-porco (1,30D; 0,66%), homem-Macaco-da-noite (22,38 D; 11,40%), boi-ovelha (0,75 D; 0,38%), gato-ovelha (5,97 D; 3,04%) e gato-boi (6,73 D; 3,43%) demonstraram que as espécies pertencentes a essas classes são equivalentes em termos de momento dipolo, aves (32,75 D; 16,68%), répteis (32,16D; 16,38%), homem-ovelha (32,08 D; 16,34%) e homem-boi (32,83 D; 16,72%) mostraram-se divergentes.

Com isso, tem-se que peixes e os pares homem-macaco, homem-boi, homem-ovelha, boi-ovelha atuaram em consonância com literatura, entretanto a lógica invertida foi vista em anfíbios, na relação homem-porco e gato-ovelha. Portanto, é possível afirmar que: para os primeiros, o momento dipolo e a concentração de carga são cruciais para o valor de energia de hidratação; para os últimos, não houve concordância entre a alta polaridade e alta concentração de carga com alta energia de solvatação. Ainda, a compactação de carga demonstrou-se preponderante para aves, répteis e gato-boi. Apesar do momento dipolo ter demonstrado importância para os valores de energia de solvatação do boi e ovelha na comparação com a insulina humana, em termos de similaridade, comparando-os com o Macaco-da-Noite a relação de semelhança em energia de hidratação de momento dipolar não foi obedecida, isto é, o Macaco da Noite que mais se assemelha ao homem em momento

dipolar se afasta mais em energia de hidratação, apontando para a importância da compactação de carga para a atividade em humanos.

Tabela 4.6 - Momento dipolo da insulina para cada espécie

Classe	Espécie	Momento dipolo (D)	Diferença Relativa Percentual (%)
Mamíferos	<i>Homo sapiens</i>	233,26	18,80
Mamíferos	<i>Aotus trivirgatus</i>	210,88	7,40
Mamíferos	<i>Sus scrofa</i>	231,96	18,14
Mamíferos	<i>Ovis aries</i>	265,34	35,13
Mamíferos	<i>Bos taurus</i>	266,09	35,52
Mamíferos	<i>Felis silvestris catus</i>	259,37	32,09
Aves	<i>Gallus domesticus</i>	232,84	18,58
Aves	<i>Anas platyrhynchos</i>	200,09	1,90
Répteis	<i>Iguana iguana</i>	196,35	0,00
Répteis	<i>Crotalus atrox</i>	228,52	16,38
Anfíbios	<i>Pyxicephalus adspersus</i>	220,77	12,44
Anfíbios	<i>Rhinella marina</i>	232,93	18,63
Peixes	<i>Piaractus mesopotamicus</i>	234,95	19,66
Peixes	<i>Oreochromis nilotica</i>	258,68	31,74

Fonte: autoria própria

#### 4.6 Orbitais Moleculares e Propriedades Correlatas

Para Pearson (1993), o potencial de ionização (PI) é o oposto da energia do orbital HOMO (*High Occupied Molecular Orbital*) e a afinidade eletrônica (AE) o positivo da energia do LUMO (*Low Uncoppied Molecular Orbital*). Acerca das insulinas das espécies, a tabela 4.7 contém as informações energéticas dos orbitais de fronteira. Em termos de potencia de ionização, as médias das classes foram em eV e ordem decrescente: 8,870 (Mamíferos), 8,8455 (Aves), 8,825 (Répteis), 8,8025 (Anfíbios) e 8,685 (Peixes); tais proximidades não se oporam à teoria filogenética. Para a afinidade eletrônica(eV), afirma-se que as médias foram em ordem decrescente: 1,241 (Aves); 1,222 (Mamífero); 1,2155 (Répteis); 1,186 (Anfíbios) e 1,174 (Peixes); nesse parâmetro, as proximidades entre as classes não foram condizentes com a árvore filogenética devido à relação aves-répteis, da qual

esperava-se maior proximidade que de aves-mamíferos e mamíferos-répteis (PEAT et al., 2017).

No tocante às comparações entre espécies de uma mesma classe, em relação ao potencial de ionização dos mamíferos, os dados revelaram que a insulina humana (9,072 eV) assemelha-se bastante com a do Macaco da noite (9,071 eV), isto é, dentro da mesma ordem ( $0,001 \text{ eV} < 0,173 \text{ eV}$ ); por outro lado, em relação à do porco (9,082 eV) a variação de 0,010 eV demonstrou-se um pouco mais alta, entre ordens diferentes, mas ainda sim não superior ao limite estabelecido (0,173 eV). Ainda com base na insulina humana, boi (8,674 eV) e ovelha (8,696 eV) cujas variações foram de 0,398 eV e 0,376 eV demonstraram-se, de fato, não similares, ainda que pertencentes a ordens diferentes. Tal situação se opõe à lógica de proximidade termoquímica entre homem, porco, boi e ovelha até aqui relatadas, principalmente em relação ao par homem-suíno. As diferenças intraclasse foram: mamíferos (porco-gato: 0,457 eV), aves (0,127 eV), répteis (0,142 eV), anfíbios (0,029 eV) e peixes (0,108 eV), comparando todas com o padrão de 0,173 eV, apenas os mamíferos foram considerados muito heterogêneos. Retornando à questão de espécies de mesma ordem e ordens diferentes, tem-se que a premissa de haver maior proximidade entre espécies de mesma ordem não foi cumprida, devido primeiramente ao par boi-ovelha serem de mesma espécie e apresentarem diferença de 0,022 eV, enquanto que homem e porco obtiveram diferença de 0,010 eV; em segundo, embora os répteis sejam da mesma ordem, apresentaram variação de 0,142 eV, sendo esta, maior que frango-pato (0,127 eV) de ordens diferentes.

Quanto à afinidade eletrônica, a abordagem intraclasse para afinidade eletrônica evidenciou que não há consistência entre pertencimento à mesma ordem e menor variação dessa propriedade, seguem-se os intervalos de diferença relativos aos pares em eV em ordem crescente: répteis (0,003), boi-ovelha (0,004), homem-porco (0,014), gato-boi (0,008), gato-ovelha (0,012), aves (0,030), homem-macaco (0,045), peixes (0,048), anfíbios (0,058), homem-boi (0,113), homem-ovelha (0,117) e mamíferos (ovelha-macaco: 0,162). A partir deles, o par homem e ovelha e os mamíferos foram novamente bastante diferentes entre si (0,117 eV;  $0,162 \text{ eV} > 0,114 \text{ eV}$ ). Ainda, viu-se que a proximidade homem-porco, gato-boi e gato-ovelha ferem a sequência inicial de menores diferenças e mesma ordem e os anfíbios contrapõem-se ao se colocarem entre os peixes e o par homem-boi, visto que o par de anfíbios é

da mesma ordem, porém os pares de peixes e homem-boi são de ordens distintas. Destacam-se a proximidade homem-porco entre si e boi-ovelha entre si, entretanto a variação do homem-macaco foi menor que a do homem-boi e homem-ovelha, aponta-se que tal propriedade parece isoladamente não ser crucial à atividade da insulina bovina e ovina em humanos.

Uma terceira abordagem desta sessão será o aspecto de dureza que, de acordo com Pearson (1993), iguala-se à metade da variação energética entre potencial de ionização e afinidade eletrônica. Segundo o mesmo autor, um maior caráter de maciez da molécula está diretamente ligado a uma maior reatividade, em termos de condições ácido-base e eletromagnéticas ionizantes, e menor estabilidade. No que diz respeito à média de dureza (eV), as classes obtiveram, em ordem decrescente, os resultados: mamíferos (3,824), anfíbios (3,80825), répteis (3,80475), aves (3,80225), e peixes (3,7555). Afirma-se que répteis e aves mostraram-se próximos o que condiz com a árvore filogenética, entretanto esperava-se uma maior proximidade entre mamíferos, répteis e aves; além disso, anfíbios e peixes também deveriam estar adjacentes nessa ordem (PEAT et al., 2017).

A análise por espécie evidenciou que o homem (3,902 eV) seguido do porco (3,900 eV) apresentaram maior dureza, isto é, entre todo o grupo, são os menos reativos e mais estáveis e o gato (3,731 eV) apresentou maior maciez e, conseqüentemente, maior reatividade e menor estabilidade. Disso, novamente, atribui-se uma grande variação intraclasse de mamíferos, confirmada pela maior diferença (0,171 eV > 0,067 eV). Em termos de diferenças entre os pares, a variação foi, em eV, de modo crescente: homem-porco e gato-boi (0,002), peixes (0,03), gato-ovelha (0,04), boi-ovelha (0,013), anfíbios (0,0145), homem-macaco (0,023), aves (0,0485), répteis (0,0725), homem-boi (0,171) e homem-ovelha (0,259). De novo, a relação direta entre espécies de ordens iguais e menor *gap* não foi obedecida a começar pelo fato dos dois pares mais similares serem de ordens distintas. A partir desses dados, constatou-se que as insulinas bovina e ovina deveriam ser menos efetivas em termos de reatividade para humanos que o Macaco da noite, mas isso não é visto na interação covalente com o receptor (MAYER, ZHANG E DIMARCHI, 2007).

Com isso, percebeu-se que há proximidade entre a insulina humana e porcina para afinidade eletrônica e dureza efetuando-se uma correlação com a atividade, e

mesmo que o potencial de ionização tenha sido mais distante do humano que o esperado, ainda assim houve grande semelhança. Ao contrário dos dados termoquímicos, o Macaco da noite apresentou maior semelhança ao ser humano que bovino e ovino para potencial de ionização, afinidade eletrônica e dureza. O gato demonstrou-se similar em relação à ovelha e ao boi para as três características. Para essas três propriedades em termos de todas as classes, as médias não seguiram o pressuposto evolutivo de proximidade e o pertencimento a uma mesma ordem não significou maior proximidade de valores.

Tabela 4.7 - Número de orbitais ocupados e energias referentes as orbitais de fronteiras

Classe	Espécie	Nº de Orbitais Moleculares ocupados	HOMO (eV)	LUMO (eV)	$\Delta E$ (eV)	Dureza (eV)
Mamíferos	<i>Homo sapiens</i>	1117	-9,072	-1,268	7,804	3,902
Mamíferos	<i>Aotus trivirgatus</i>	1107	-9,071	-1,313	7,758	3,879
Mamíferos	<i>Sus scrofa</i>	1111	-9,082	-1,282	7,800	3,9
Mamíferos	<i>Ovis aries</i>	1096	-8,696	-1,151	7,545	3,7725
Mamíferos	<i>Bos taurus</i>	1102	-8,674	-1,155	7,519	3,7595
Mamíferos	<i>Felis silvestris catus</i>	1106	-8,625	-1,163	7,462	3,731
Aves	<i>Gallus domesticus</i>	1096	-8,909	-1,256	7,653	3,8265
Aves	<i>Anas platyrhynchos</i>	1100	-8,782	-1,226	7,556	3,778
Répteis	<i>Iguana iguana</i>	1113	-8,896	-1,214	7,682	3,841
Répteis	<i>Crotalus atrox</i>	1116	-8,754	-1,217	7,537	3,7685
Anfíbios	<i>Pyxicephalus adspersus</i>	1111	-8,788	-1,157	7,631	3,8155
Anfíbios	<i>Rhinella marina</i>	1125	-8,817	-1,215	7,602	3,801
Peixes	<i>Piaractus mesopotamicus</i>	1094	-8,631	-1,150	7,481	3,7405
Peixes	<i>Oreochromis nilotica</i>	1097	-8,739	-1,198	7,541	3,7705

Fonte: Elaborado pelo autor

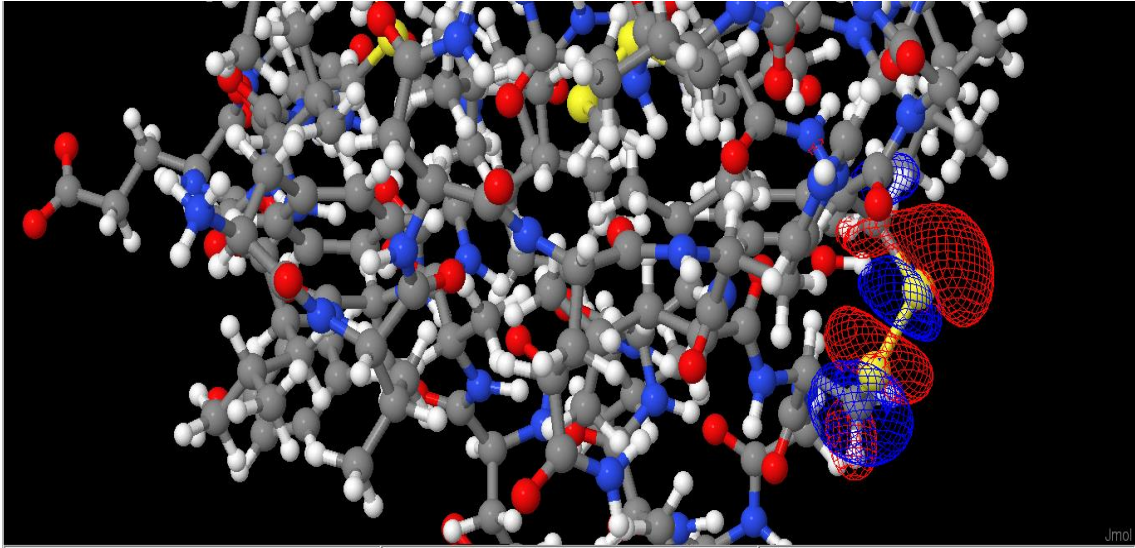
Ainda sobre os orbitais de fronteira, uma análise dos coeficientes de contribuição dos orbitais atômicos para o HOMO e LUMO foi efetivada via dados produzidos pelo MOPAC e por meio do software Jmol©, dela foi possível destacar os aminoácido que possuem maior participação nesses orbitais, ver tabela 4.8.

Tabela 4.8 – Aminoácidos preponderantes para a formação dos orbitais de fronteira

Classe	Espécie	HOMO	LUMO
<b>Mamíferos</b>	<i>Homo sapiens</i>	TyrB26	CysA7-CysB7
<b>Mamíferos</b>	<i>Aotus trivirgatus</i>	CysA20-CysB19	CysA6-CysA11
<b>Mamíferos</b>	<i>Sus scrofa</i>	TyrB26	CysA7-CysB7
<b>Mamíferos</b>	<i>Ovis aries</i>	CysA6-A11	CysA7 – Cys B7
<b>Mamíferos</b>	<i>Bos taurus</i>	CysA6-A11	CysA7 – Cys B7
<b>Mamíferos</b>	<i>Felis silvestris catus</i>	CysA6-A11	CysA7 – Cys B7
<b>Aves</b>	<i>Gallus domesticus</i>	CysA6-A11	CysA7 – Cys B7
<b>Aves</b>	<i>Anas platyrhynchos</i>	CysA6-A11	CysA7 – Cys B7
<b>Répteis</b>	<i>Iguana iguana</i>	CysA20-CysB19	CysA7 – Cys B7
<b>Répteis</b>	<i>Crotalus atrox</i>	CysA6-A11	CysA7 – Cys B7
<b>Anfíbios</b>	<i>Pyxicephalus adspersus</i>	MetB16	CysA7 – Cys B7
<b>Anfíbios</b>	<i>Rhinella marina</i>	CysA6-A11	CysA7 – Cys B7
<b>Peixes</b>	<i>Piaractus mesopotamicus</i>	CysA6-A11	CysA7 – Cys B7
<b>Peixes</b>	<i>Oreochromis nilotica</i>	CysA6-A11	CysA7 – Cys B7

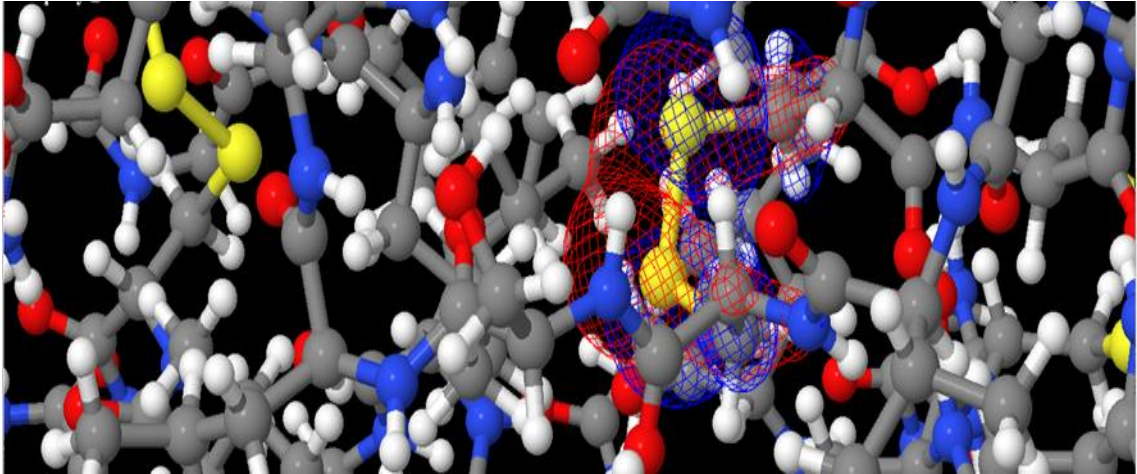
Fonte: Elaborado pelo autor

Excetuando-se pelo *Aotus trivirgatus*, os resíduos aminoácidos que mais contribuíram para o LUMO foram as cisteínas de ligação intercadeia inicial (CysA7-CysB7), ver figura 4.1, entende-se que qualquer ataque nucleofílico ou básico a tal orbital proporcionaria uma redução na ordem de ligação do enxofre derivada da perda de concentração de elétrons no eixo internuclear. A quebra dessas pontes leva à perda de função, visto que qualquer alteração tridimensional da proteína possui esse efeito, nesse caso a estrutura quaternária seria afetada (ATKINS, PAULA, FRIEDMAN, 2011; NELSON; COX, 2014).

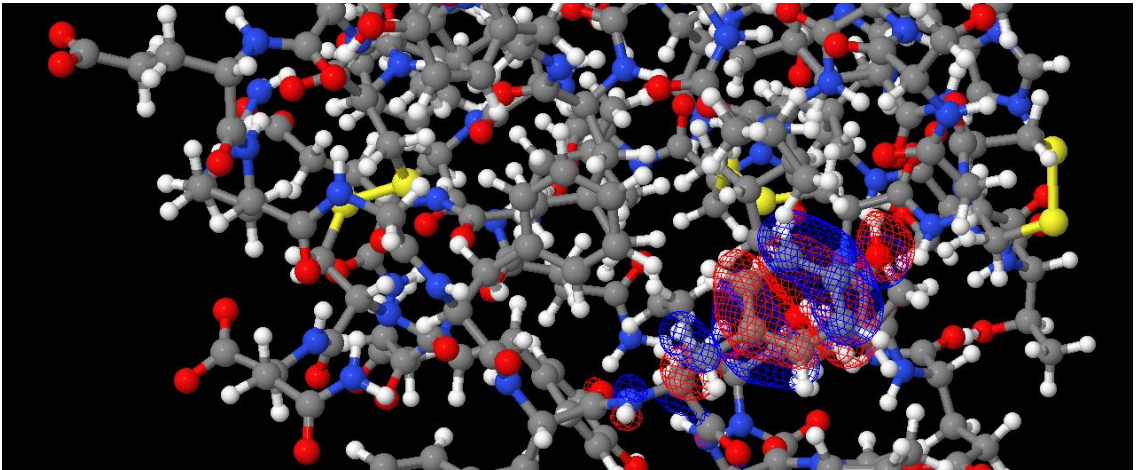
Figura 4.1 – LUMO *Ovis Aries*

Fonte: Elaborado pelo autor

Quanto ao HOMO, novamente, as cisteínas foram majoritárias, principalmente, a ligação dissulfeto intracadeia A(CysA6-A11), ver figura 4.2. Ressalva para *Homo sapiens*, *Sus scrofa*, *Aotus trivirgatus*, Rã-touro-africana e *Iguana iguana*, as duas últimas apresentam uma ponte dissulfeto intercadeia (CysA20-CysB19) como maior colaboradora para o HOMO, já o par homem-porco, novamente semelhantes, evidenciaram que o resíduo de TyrB26 é o mais sujeito aos ataques eletrofílicos ou excitação por radiação ionizante, ver imagem 4.3; tal constatação eleva a estabilidade reativa da molécula, visto que um aminoácido de caráter mais externo do polímero acaba sendo mais suscetível à alteração eletrostática que as pontes dissulfeto protegendo a estrutura terciária e a bioatividade. Por fim, a partir das quatro exceções supracitadas é possível visualizar a importância da sequência de aminoácidos para a estrutura eletrônica, pois espécies diferentes, dependendo do tipo de diferença da estrutura primária, passam a ter orbitais de fronteira centrados em aminoácidos distintos, afetando também a reatividade da molécula (CLAYDEN et al., 2012; NELSON; COX, 2014).

Figura 4.2 – HOMO *Ovies Aries*

Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 4.3 – HOMO *Homo sapiens*

Fonte: Elaborado pelo autor

#### **4.7 Nicho Ecológico e Características Morfológicas**

De acordo com Banerjee e Bagchi (2019), a Lei de Stokes-Einstein estabelece uma relação matemática entre o coeficiente de difusão de uma partícula ( $D$ ) em um fluido e o tamanho ( $r$ ) da partícula, a saber: o coeficiente de difusão será mais alto quanto menor o raio do corpúsculo, veja equação 4.1; na qual  $k_B$  é a constante de Boltzmann,  $T$  a temperatura absoluta e  $\eta$  é a viscosidade do solvente. É importante destacar que tal lei é aplicável ao nível microscópico e, além disso, há tratamentos estatísticos que apontam a aplicação dela a moléculas de diversas formas, isto é, não esféricas.

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r} \quad (4.1)$$

Para esse trabalho, considera-se que o maior módulo de energia de hidratação está associado a uma maior capacidade de organização eletrostática em camadas da água em torno das moléculas de insulina e, conseqüentemente, um maior aumento do raio desses polímeros, tal como menciona Speight (2020). Dessa forma, entende-se que, pela literatura, um maior raio da molécula hidratada conduz à maior dificuldade de difusão. A partir disso, será realizada uma análise da correlação entre peso do animal com a difusão e, para alguns deles, a relação entre metabolismo basal e difusão, as características e figuras dos animais estão presentes no Apêndice A - Nicho Ecológico e Informações Corporais.

A abordagem intraclasse verificou que aves e peixes obedecem à premissa de maior raio de hidratação, rever tabela 4.3 de energia de solvatação, e, por conseguinte, menor difusão, visto que dentre as aves pato (1,082 kg) e frango (2,58 kg) e dentre os peixes tilápia (4,3 kg) e Pacu-caranha (25 kg), o pato e a tilápia, considerando o peso máximo, são os mais leves e apresentaram energias de solvatação maiores que seus pares, em outras palavras, observou-se que os dados equivaleram ao esperado de que animais de menor peso possuem menor taxa de difusão, justamente, por possuírem menor extensão de viagem do soluto no solvente. A premissa não foi obedecida para os répteis nem anfíbios, para os répteis considerando o limite superior de peso, a iguana(4-8 kg), mais pesada, obteve maior módulo de energia de solvatação que a cascavel (6,7 kg), entretanto, durante a abordagem de energia de hidratação, foi vista que tal diferença entre as energias não foi considerada significativamente alta bem como a diferença máxima dos pesos, preferindo-se fechar como inconclusiva a relação peso-difusão para tal classe; quanto aos anfíbios, a Rã-touro-africana (0,907 kg), de fato, é bem mais pesada que o Sapocururu (0,106 kg), mas apresentou maior atrito soluto-fluido e, portanto, menor difusão do que esperado. Dentre os mamíferos, os dois mais leves (gato: 5,4 kg; Macaco-da-Noite: 0,8) apresentaram os extremos das energias de solvatação, este a menor e aquele a maior, evidenciando que a correlação também não é aplicável a esta classe.

Uma análise de correlação entre alimentação e energia de hidratação das insulinas evidenciou que apenas a classe de mamíferos apresentou um padrão, a saber: o gato, carnívoro, apresentou a maior energia de hidratação da classe, isto é,

menor difusão e, portanto, menor acessibilidade à insulina; as duas espécies seguintes em termos de valor de tal energia, boi e ovelha, são herbívoras com predominância de ingestão de celulose, carboidrato estrutural para vegetais e insolúvel em água, e, por fim, os três onívoros apresentaram as menores energias de solvatação, sendo eles, porco, homem e macaco, sabendo-se que o homem possui dieta rica em amido, polissacarídeo de reserva energética vegetal. Quanto à uma possível relação entre metabolismo basal e energia de hidratação, foi observado, dentre os mamíferos, que os onívoros apresentam relação direta entre o módulo da energia de solvatação e a taxa de metabolismo basal, a seguir, a ordem decrescente das espécies com os dados: porco (-2759,06523 kJ/mol; 104,15 J/s), homem (-2735,555919 kJ/mol; 15,932 J/s) e Macaco-da-Noite(-2605,086191 kJ/mol; 2,499 J/s) (NELSON; COX, 2014; SANIOTO, 2016).

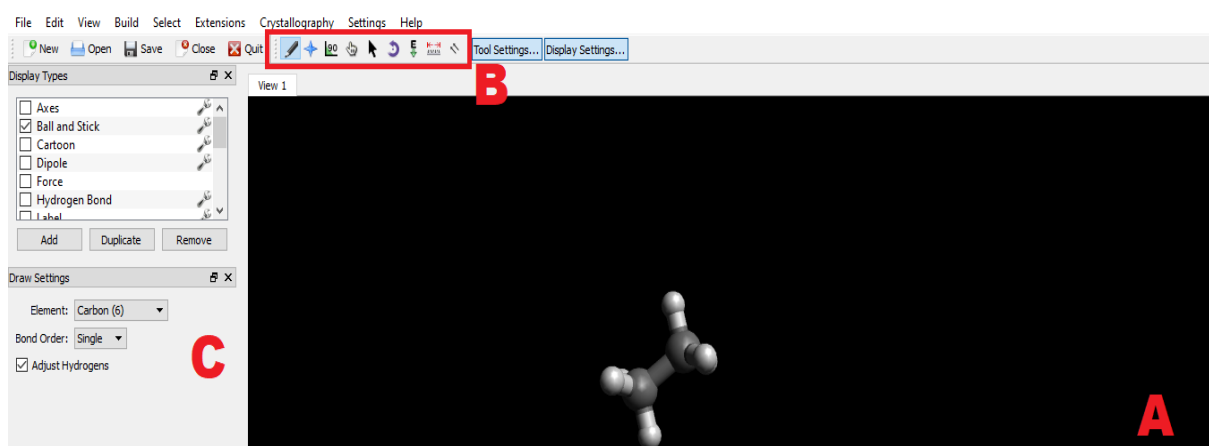
#### **4.8 Aplicação Pedagógica**

De acordo com Almeida, Borges e Sá (2021), a disciplina de Química é complexa, pois exige do aprendente a capacidade de instruir-se caminhando por três eixos básicos: macroscópico, microscópico e simbólico. O primeiro consiste nos fenômenos observáveis, por exemplo, a coloração de uma substância aquosa; o segundo remete-se a representações e propriedades de átomos e moléculas por modelos racionais, por exemplo a Teoria do Orbital Molecular; o terceiro é a linguagem química-matemática, a citar, as reações químicas e cálculos de propriedades físico-químicas. Para os alunos, o movimento entre as três esferas para compreensão de fenômenos costuma ser difícil, porém os mesmos pesquisadores asseguram que estudantes apresentam entendimento mais adequado de conceitos e cálculos teóricos quando são usadas tecnomídias como auxiliares metodológicos. De modo equilibrado, Machado (2016) transmite que o livro e as Tecnologias da Informação e Comunicação podem, em conjunto, contribuir com habilidades interpretativas e de simulação de conteúdos da Química.

A partir dessas afirmações, entendeu-se o potencial de apoio ao ensino de Química do Avogadro®, MOPAC e Jmol©. Em termos pragmáticos, Silva et al. (2020), Xavier, Fialho e Lima(2019) e Cerqueira (2016) atribuem ao Avogadro® quatro

atributos positivos: acessível, intuitivo, fonte de propriedades físico-químicas e flexibilidade. No quesito acessibilidade, este é um programa livre, gratuito, de fácil instalação e compatível com diversos sistemas operacionais, dentre eles: Windows, Linus e MacOS. É intuitivo, pois o programa apresenta três partes básicas: A) Interface gráfica, na qual há visualização tridimensional e criação das estruturas; B) O menu de ferramentas, no qual pode-se escolher entre ferramentas de edição, análise, visualização e otimização; C) O menu de opções que apresenta variadas opções para cada ferramenta escolhida, ver figura 4.4. Ainda, é flexível e fonte de dados, visto que tanto serve a conteúdos mais simples, tais como ligações químicas a partir do modelo Bola-traço como permite a utilização de extensões, tal como o MOPAC, que servem como fontes de dados de propriedades termodinâmicas, eletrostáticas e orbitales relacionadas à Química Quântica.

Figura 4.4 - Componentes básicos do Avogadro®

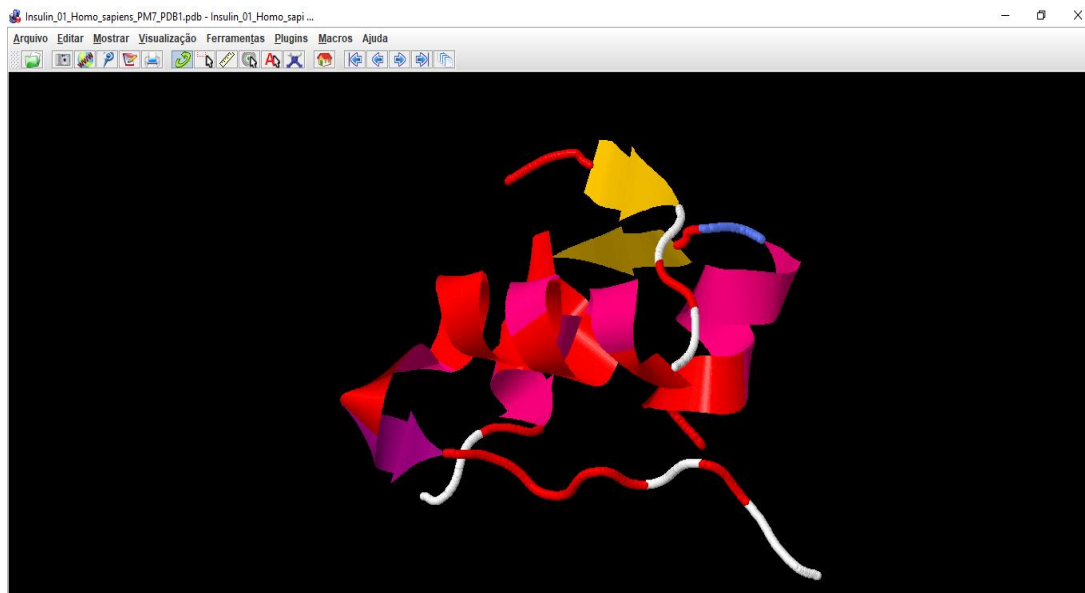


Fonte: autoria própria.

O Jmol© compartilha não só compartilha do adjetivo de acessibilidade do Avogadro® como também acrescenta o idioma em português para o uso. O software apresenta a função de criação e edição de estruturas de modo intuitivo, a partir do menu ferramentas, ainda, nele é possível mensurar de forma interativa distâncias entre átomos e, além disso, apresenta informações de diversas propriedades e formas de visualização por meio de códigos Java específicos, por exemplo: “select hydrophobic; color red” para colorir em vermelho toda a região hidrofóbica da molécula, ver figura 4.5, e as próprias visualizações dos orbitais de fronteira evidenciadas nas figuras 4.1 a 4.3. Também se mostra flexível desde a apresentação simples de moléculas em modelo Bola-traço, perpassando pela opção de visualização de estruturas secundárias, citando-se a  $\alpha$ -hélice figura 4.5, até as próprias

visualizações de orbitais HOMO e LUMO de caráter quântico (JMOL, 2021; SCHNEEDORF, 2019).

Figura 4.5 – Insulina Humana: destaque vermelho para região hidrofóbica



Fonte: autoria própria.

De modo a aproveitar o Avogadro® e MOPAC para a aprendizagem de Química partir do tema gerador Diabetes Melito, foi criada uma série com duas aulas tendo como público alvo estudantes do 3º ano do curso técnico em Química integrado ao Ensino Médio. A primeira aula chamou-se: Ligação Covalente, Insulina e Diabetes Melito; esta teve por objetivo geral revisar o conceito de ligação covalente e propriedades moleculares correlatas por meio da biomolécula insulina e os objetivos específicos de: Definir o Diabetes Melito I e II; Conhecer a insulina como opção de tratamento; Relembrar ligações covalentes com auxílio do Avogadro®; Identificar um resíduo aminoácido de Cisteína na molécula de insulina por meio do Avogadro®; Criar uma cisteína no aplicativo; Reconhecer características moleculares da cisteína, a saber, fórmula molecular, número de átomos, massa molecular e momento dipolo. A primeira aula está disponível no Apêndice B – Aula 1.

A segunda aula da série, nomeada de Isomeria, Energia de Formação e Glicose, está contida no Apêndice C – Aula 2 e possui como objetivo geral: Calcular o calor de formação da glicose usando o Avogadro (plug in) e o MOPAC(plug out). Os objetivos específicos consistem em: Relacionar o Diabetes Melito e a dificuldade de captação da glicose; Identificar isômeros de cadeia da glicose; Calcular energia de formação da glicose cíclica; Comparar o resultado com uma fonte primária (NIST). No

geral, a série visa trabalhar aspectos da Química Orgânica e Termoquímica, de forma interativa, a partir de um problema de saúde pública ao passo que revisa o conceito de ligação covalente nesses conteúdos a fim de permitir ao aluno contextualizar e abstrair tais conteúdos, permitindo-lhe reunir conteúdos normalmente fragmentados; Segundo Almeida, Borges e Sá (2021), a fragmentação costuma ser um obstáculo ao aprendizado.

## 5 CONCLUSÕES

Em termos gerais, a atonicidade da insulina manteve-se dentro do intervalo de 765 a 789 átomos. No tocante à diferença de massa molar intraclasse, tal parâmetro foi considerado alto para mamíferos e anfíbios e baixo para aves, répteis e peixes, apontando que anfíbios e peixes feriram a premissa de maior semelhança entre ordens semelhantes e menor entre ordens distintas. Quanto ao número de aminoácidos diferentes dentro das classes, nos mamíferos, o Macaco da Noite apresentou alteração de cinco resíduos frente à insulina humana, sendo três deles significativos para carga e molaridade das posições; para as aves, répteis anfíbios e peixes, as diferenças intraclasse foram de respectivamente: três, nove, cinco e seis. Porém, as diferenças significativas em termos de carga e/ou momento dipolar reduziram-se aos números seguindo a mesma ordem: três, dois, quatro e dois.

Na abordagem interclasses, por meio das médias, não houve acordo com os pressupostos filogenéticos para: calor de formação, entalpia de hidratação, momento dipolo, afinidade eletrônica e dureza. Para o potencial de ionização houve consonância com o paradigma evolutivo, resultado contido no Apêndice D – Similaridade Molecular e Química. No tocante às entalpias de formação e hidratação e propriedades dos orbitais de fronteira, não houve uma relação de mesma ordem e menor variação do parâmetro entre as espécies.

Para todas as classes, pode-se afirmar, pela classificação de Maggiora (2013), que a maior similaridade molecular e química apresentada foi entre homem e porco, visto que há apenas uma diferença de resíduo de aminoácido entre as estruturas dessas duas espécies e, quanto à adjetivação química, houve proximidade em massa molar, energia de formação, energia de hidratação, razão carga por tamanho,

momento dipolo, potencial de ionização, afinidade eletrônica e dureza. Ainda, pode-se mencionar que há similaridade biológica que foi prevista pela literatura citada. Apesar da semelhança biológica e molecular entre os pares homem-boi e homem-ovelha, não se pode considerar as insulinas desses pares como quimicamente semelhantes, visto as seguintes divergências: em massa molecular para ambos; em entalpia de formação entre homem-ovelha, momento dipolo, potencial de ionização, em afinidade eletrônica para homem-ovelha e dureza para os dois pares. Na tentativa de correlacionar atividade biológica e as características homogêneas sugere-se, por paridade em relação a ovinos e bovinos e por exclusão em relação ao Macaco-da-noite, que a entalpia de hidratação e a carga sejam fatores relevantes para a bioatividade; considerando o fato de a insulina bovina ser mais correntemente usada para a terapêutica em humanos, a energia de formação poderia ser um parâmetro acrescido.

O boi e a ovelha também foram considerados bem equivalentes em termos moleculares e físico-químicos, visto a alteração de apenas três aminoácidos e a semelhança em todas as propriedades citadas para o par homem-porco. Os pares gato-ovelha e gato-boi foram analogamente semelhantes em termos estruturais e químicos, visto as diferenças de apenas 2AAs e 1AAs e, ademais, houve similaridade em sete propriedades para o primeiro par e em todas as oito propriedades consideradas para o segundo, infere-se da equivalência molecular e química entre homem-porco e conseqüente bioatividade que a insulina do boi seria funcional à terapêutica de felinos; se a sugestão de relação direta entre similaridade de entalpia de hidratação e formação e de compactação de carga, então o porco, ovelha e boi podem ser utilizados para o tratamento de gatos com Diabetes Melito.

Para as aves, houve semelhança na estrutura primária, mas em termos físico-químicos não houve paridade, visto as diferenças relativas às energias de formação e hidratação, compactação de carga, momento dipolar e potencial de ionização, resultado que pode ser justificado pelas espécies serem de ordens diferentes. Para os répteis, de mesma ordem, não houve similaridade molecular devido a variação em nove aminoácidos, mas houve em termos químicos, visto que só foram diferentes significativamente em momento dipolar e dureza. Os anfíbios possuem similaridade molecular com cinco aminoácidos divergentes e apresentaram proximidade físico-química excetuando-se apenas em: massa molar e energia de hidratação. Os peixes

divergiram na adjetivação de similaridade molecular, devido às seis posições da estrutura primária distintas, contudo são similares quimicamente, pois possuem massa molecular, energia de formação, momento dipolo, potencial de ionização, afinidade eletrônica e maciez significativamente parecidos.

Menciona-se, sobre a relação carga, momento dipolo e energia de hidratação, que a relação direta do par compactação de carga-momento dipolo com a energia de solvatação para peixes, homem-macaco, homem-boi, homem-ovelha e boi-ovelha. A inversão a tal premissa foi observada em anfíbios, homem-porco e gato-boi. Além disso, a compactação de carga demonstrou-se mais significativa para aves, répteis e gato-boi e o momento dipolo mais expressivo para ovelha-boi. Uma importante identificação, a partir da estrutura eletrônica, foi a maior contribuição do aminoácido TyrB26 para o HOMO das insulinas humana e porcina, visto que tal característica tende a aumentar a estabilidade da molécula ao retirar da ponte dissulfeto a centralidade reacional e, com isso, evitar a desnaturação da proteína.

Quanto à abordagem de peso-difusão, entende-se que a premissa de maior peso, menor energia de hidratação e maior difusão foi aplicável para aves e peixes, inconclusiva para os répteis e inadequada para anfíbios e mamíferos. Nos mamíferos, os carnívoros obtiveram a maior energia de hidratação; os herbívoros, valores intermediários; e os onívoros os menores módulos dessa energia. Ainda, houve uma relação direta entre metabolismo basal e energia de solvatação para os mamíferos onívoros. Um resumo de todas as considerações sobre classes consideradas similares molecular e/ou quimicamente bem como o parecer sobre a relação entre e nicho ecológico-aspectos corporais e energia de hidratação estão contidos no Apêndice D – Resumo das Conclusões.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, G. B. de; BORGES, R. da S.; SÁ, É. R. A. de. Simulações Computacionais: Uma Proposta de Transposição Didática no Ensino de Química. **Revista de Ciência e Tecnologia**, v. 7, abr. 2021. Disponível em: < <https://revista.ufr.br/rct/article/view/6786> >. Acesso em: 22 jun. 2021

ATKINS, P.; PAULA, J. de. As Velocidades das Reações Químicas. In: \_\_\_\_\_. **Atkins Físico-Química**. Tradução de Edilson Clemente da Silva, Mácio José Estillac de Mello Cardoso e Oswaldo Esteves Barcia. Rio de Janeiro: LTC, 2004, p.50-86, v.3.

ATKINS, P. W.; PAULA, J. de.; FRIEDMAN, R. **Quanta, Matéria e Mudança: Uma abordagem molecular para a físico-química**. Tradução de Maria Cristina Rodrigues da Silva. Rio de Janeiro: LTC, 2011, 426 p., v.1.

BANERJEE, P.; BAGCHI, B. Ions' motion in water. **The Journal of Chemical Physics**, v.150, n.19, p. 190901-23, abr. 2019. Disponível em: < doi:10.1063/1.5090765 >. Acesso em: 03 ago. 2021.

BETELHEIM, F. A.; BROWN, W. H. Proteínas. In: \_\_\_\_\_. **Introduction to Organic and Biochemistry**. 7 ed. Belmont: Brooks/Cole, 2010, p. 308-343.

CABI. **Oreochromis niloticus**. 2021. Disponível em: < <https://www.cabi.org/isc/datasheet/72086#toSummaryOfInvasiveness> >. Acesso em: 09 jul. 2021

CERQUEIRA, N. Avogadro. **Rev. Ciência Elem.**, v.4, n.2, p.1-4, abr./out. 2016. Disponível em: < <https://rce.casadasciencias.org/rceapp/art/2016/017/> >. Acesso em: 22 jun. 2021.

CLAYDEN, J. et al. Organic reactions. In: \_\_\_\_\_. **Organic Chemistry**. 2 ed. Oxford University Press., 2012, p. 113-133.

CONLON, J. M. Evolution of the insulin molecule: insights into structure-activity and phylogenetic relationships. **Peptides**, v. 22, n. 1, p. 1183–1193, fev. 2001. Disponível em: < [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(86\)90528-X](https://doi.org/10.1016/0003-9861(86)90528-X) >. Acesso em: 05 ago. 2021.

CRUZ, A. M. S. da et al. **A Descoberta e Evolução da Insulina Industrializada**. Ciências Biológicas e da saúde, Maceió, v.3, n.2, p.69-80, abr. 2016.

ENGEL, T.; REID, P. Computational Chemistry. *In:*\_\_\_\_\_. **Quantum Chemistry and Spectroscopy**. 3 ed. Cook County: PEARSON, 2013, p. 339-394.

FISHBASE. ***Oreochromis niloticus***. Disponível em: < <https://www.fishbase.se/summary/oreochromis-niloticus.html> >. Acesso em: 09 jul. 2021.

HALLDÉN, G. et al. Characterization of Cat Insulin. **ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS**, v. 247, n.1, pp. 20-27, maio 1986. Disponível em: < doi:10.1016/0003-9861(86)90528-x >. Acesso em: 05 ago. 2021.

HILMER, S. S. Seasonal and climatic variations in basal metabolic rate of feral cats in Australia. *In:*\_\_\_\_\_. **Ecophysiology of feral cats (*Felis catus*) in Australia**. Frankfurt, 2010, p.39-56.

INSTITUTO CHICO MENDES DE CONSERVAÇÃO DA BIODIVERSIDADE. Livro Vermelho da Fauna Brasileira Ameaçada de Extinção: Volume II - Mamíferos. *In:* Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade. (Org.). **Livro Vermelho da Fauna Brasileira Ameaçada de Extinção**. Brasília: ICMBio. 2018, 622p.

JMOL. **Demonstration of JSmol capabilities**. Disponível em: < <http://jmol.sourceforge.net/demo/> >. Acesso em 05 ago. 2021.

KAHN, K. **Semiempirical Quantum Chemistry**. 2007.University of California- Santa Barbara. Disponível em: < [https://people.chem.ucsb.edu/kahn/kalju/chem226/public/semiemp\\_intro.html](https://people.chem.ucsb.edu/kahn/kalju/chem226/public/semiemp_intro.html) >. Acesso em: 18 de maio de 2021.

KREINES, K. Use of Sheep Insulin in Insulin Allergy. **Diabetes**, v. 20, n. 11, p. 774–775, 1971. Disponível em: <doi:10.2337/diab.20.11.774> . Acesso em: 27 jul. 2021.

LUSTOSA, A. M. A. et al. Taxa metabólica basal de homens residentes na cidade de Goiânia. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 19, n. 2, p. 96-98, jun. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1517-86922013000200004>>. Acesso em: 19 jul. 2021.

MAGGIORA, G. et al. Molecular Similarity in Medicinal Chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n.8, p. 3186–3204, 2013. Disponível em: < doi:10.1021/jm401411z >. Acesso em: 27 jul. 2021.

MCQUARRIE, D. A.; SIMON, J. D **Physical Chemistry: a Molecular Approach**. California: University Science Books, 1997, 1255 p.

MORGON, N. H. COMPUTAÇÃO EM QUÍMICA TEÓRICA: INFORMAÇÕES TÉCNICAS. **Quim. Nova**, v. 24, n. 5, p. 676-682, 2001. Disponível em: < <http://www.s bq.org.br/publicacoes/quimicanova/qnol/2001/vol24n5/14.pdf> >. Acesso em: 07 jun. 2021.

NATURE SERVE. **Anas platyrhynchos** Mallard. 2021. Disponível em: < [https://explorer.natureserve.org/Taxon/ELEMENT\\_GLOBAL.2.1168407/Anas\\_platyrhynchos](https://explorer.natureserve.org/Taxon/ELEMENT_GLOBAL.2.1168407/Anas_platyrhynchos) >. Acesso em: 09 jul. 2021.

NELSON, D. L; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. Tradução de Ana Beatriz Gorini da Veida et al. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

NEW HAMPSHIRE PBS. Nature Works. **Anas platyrhynchos**. 2021. Disponível em: < <https://nhpbs.org/natureworks/mallard.htm> >. Acesso em: 09 jul. 2021.

NIELSEN, M.O. et al. Energy metabolism and methane production in llamas, sheep and goats fed high- and low-quality grass-based diets. **Arch Anim Nutr.**, v.68, n.3, p.171-85, 2014. Disponível em: < doi: 10.1080/1745039X.2014.912039. PMID: 24870266 >. Acesso em: 03 ago. 2021.

PAVIA, D. L. et.al. Introdução à Modelagem Molecular. *In*:\_\_\_\_\_. **Química Orgânica Experimental: Técnicas de escala pequena**. Tradução de Ricardo Bicca de Alencastro.2ª ed. Porto Alegre: Bookman, 2009, p.137-149.

POLLOCK, C. **Giant African Bullfrog**. 2011. Disponível em: < <https://lafeber.com/vet/basic-information-giant-african-bullfrog/> >. Acesso em: 09 jul. 2021.

MACHADO, A. S. Uso de Softwares Educacionais, Objetos de Aprendizagem e Simulações. **Quím. nova esc.**, São Paulo, v. 38, n. 2, p. 104-111, maio 2016. Disponível em: < [http://qnesc.s bq.org.br/online/qnesc38\\_2/03-QS-76-14.pdf](http://qnesc.s bq.org.br/online/qnesc38_2/03-QS-76-14.pdf) >. Acesso em: 22 jun. 2021.

MAYES, P. De. Insulin and its receptor: structure, function and Evolution. **BioEssays**, v. 26, n 12, p. 1351–1362, 2004.

PEAT, J. R. et al. The elephant shark methylome reveals conservation of epigenetic regulation across jawed vertebrates. **F1000Research**, v. 6, n. 526, 2017. Disponível em: < <https://doi.org/10.12688/f1000research.11281.1> >. Acesso em: 20 jul. 2021.

PEARSON, R. G. The principle of maximum hardness. **Accounts of Chemical Research**, v. 26, n.5, p.250–255, 1993. Disponível em: < doi:10.1021/ar00029a004 >. Acesso em: 27 jul. 2021.

PIRES, A. C.; CHACRA, A. R. A Evolução da Insulinoterapia no Diabetes Melito Tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2008.p. 269-278. Disponível em: < <https://www.scielo.br/pdf/abem/v52n2/14.pdf> > . Acesso em: 22 maio 2021.

PLIEGO JR, J. R. et al. MODELOS CONTÍNUOS DO SOLVENTE: FUNDAMENTOS. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 535-542, 2006. Disponível em: < <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000300023> >. Acesso em: 21 jul. 2021.

RAMACHANDRAN, K. I.; DEEPA, G.;NAMBOORI, K. Semiempirical Methods. *In*: \_\_\_\_\_. **Computational Chemistry and Molecular Modeling: Principles and Applications**. Coimbatore: Springer, 2008, p. 139-154.

RIBAS, G. C. Considerações sobre a evolução filogenética do sistema nervoso, o comportamento e a emergência da consciência. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 28, n. 4, p. 326-338, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000400015>>. Acesso em: 20 jul. 2021.

SAHYUN, M. The Discovery of Insulin. **PACIFIC SOUTHWEST ASSOCIATION OF CHEMISTRY TEACHERS**, set. 1955, p. 488-489.

SANIOTO, S. M. L. DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE NUTRIENTES ORGÂNICOS. *In*: ORIÁ, R. B.; BRITO, G. A. de C.(org.). **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**. São Paulo : Blucher, 2016, p. 603-644. Disponível em: < <https://www.blucher.com.br/livro/detalhes/sistema-digestorio-1237> >. Acesso em: 05 ago. 2021.

SCHNEEDORF, J. M. Proteínas. *In*: \_\_\_\_\_. **BIOQUÍMICA ESTRUTURAL GUIADA POR JMOL**. Alfenas: Ed. UNIFAL-MG, 2019, p.51-81. Disponível em: < <https://www.unifal-mg.edu.br/bibliotecas/system/files/imce/BioqEstrutJmol.pdf> >. Acesso em: 05 ago. 2021.

SEINO, et al. Sequence of a New World primate insulin having low biological potency and immunoreactivity. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.84, n.21, p.7423-7, nov. 1987. Disponível em: < doi: 10.1073/pnas.84.21.7423 >. Acesso em: 05 ago. 2021.

SILVA, J. R. et al. SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL NO ENSINO DE QUÍMICA: O USO DO PROGRAMA AVOGADRO® COMO FERRAMENTA AUXILIAR NO ENSINO DE LIGAÇÕES QUÍMICAS. **Revista Experiências em Ensino de Ciências**, v. 15, n. 02, p. 247-261, 2020. Disponível em: < <https://fisica.ufmt.br/eenciojs/index.php/eenci/article/view/722> >. Acesso em: 22 jun. 2021.

SILVA, L. A. et al. POR QUE TODOS OS NITRATOS SÃO SOLÚVEIS?. **Quim. Nova**, v. 27, n. 6, p. 1016-1020, ago. 2004. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/qn/a/YVWTPH6TsrVnyDKJ5Rb8kSJ/?format=pdf&lang=pt> >. Acesso em: 20 jul. 2021.

SMITH, G. D.; PANGBORN, W. A.; BLESSING, R. H. The structure of T6 human insulin at 1.0 Å resolution. In: Biological Crystallography. **Acta Crystallographica Section D**. Denmark: International Union of Crystallography, p.474-482, 2003.

SMITH, C. P. Texas Tech University. **Table of Contents**. 2020. Disponível em: < [https://www.depts.ttu.edu/nsrl/mammals-of-texas-online-edition/Table\\_of\\_Contents/Table\\_of\\_Contents.php](https://www.depts.ttu.edu/nsrl/mammals-of-texas-online-edition/Table_of_Contents/Table_of_Contents.php) >. Acesso em: 26 jul. 2021.

SMITH, E. N.; PETERSON, C.; THIGPEN, K. Body temperature, heart rate and respiration rate of an unrestrained domestic mallard duck, *Anas platyrhynchos domesticus*. **Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology**, v.54, n.1, p. 19–20, 1976.

SPEIGHT, J. G. Water chemistry. **Natural Water Remediation**, p. 91–129, 2020. Disponível em: < doi:10.1016/b978-0-12-803810-9.00003-6 >. Acesso em: 03 ago. 2021.

STEWART, J. J. P. **General Description of MOPAC**. Disponível em: < <http://www.openmopac.net/manual/index.html> >. Acesso em: 18 maio 2021.

UNIVERSITY OF KENTUCKY. **Agriculture, animal and Food Science**. Disponível em: <<https://afs.ca.uky.edu/poultry/chapter-7-air-temperature>>. Acesso em: 09 jul. 2021.

UNIVERSITY OF MICHIGAN. **Museum Of Geology**. 2020. Disponível em: <<https://animaldiversity.org/>>. Acesso em: 09 jul. 2021.

VIANNA, J. D. M.; FAZZIO, A; CANUTO, S. Teoria Funcional da Densidade. *In: \_\_\_\_\_*. **Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos: Simulação Computacional**. São Paulo: Livraria da Física, 2004, p. 213-240.

XAVIER, A. R.; FIALHO, L. M. F.; LIMA, V. F. Tecnologias digitais e o ensino de Química: o uso de softwares livres como ferramentas metodológicas. **Foro de Educación**, v.17, n.27, p.289-308, jul./dez. 2019. Disponível em: <

<https://forodeeducacion.com/ojs/index.php/fde/article/view/617/409>>. Acesso em: 22 jun. 2021.

YAMAMOTO, K.; BLOCK, S.; VERNIER, P. New perspective on the regionalization of the anteriorforebrain in Osteichthyes. **Develop. Growth Differ**, v. 59, p. 175–187, maio 2017. Disponível em: < doi: 10.1111/dgd.12348 >. Acesso em: 20 jul. 2021.

YOUNG, D. C. **COMPUTATIONAL CHEMISTRY: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems**. New York, John Wiley & Sons, Inc., 2001, p. 32-41.

## Apêndice A – Nicho Ecológico e Informações Corporais

### A.1 *Homo sapiens* - Mamífero

Alimentação: Onívoro (peixes, pássaros, mamíferos domésticos, plantas);

Peso (kg): 80(masculino); 70(feminino);

Tamanho(m): 1,70(masculino);1,60(feminino);

Taxa de metabolismo basal (J/s): 15,932.

### A.2 *Aotus trivirgatus* - Mamífero

Figura A.1 - Macaco da Noite



Alimentação: Onívoro (frutas, insetos, néctar e folhas);

Peso (kg): 0,800;

Tamanho(m): 0,240-0,470

Taxa de metabolismo basal (J/s): 2,499.

Fonte: INSTITUTO CHICO MENDES,2021

### A.3 *Sus scrofa* - Mamífero

Alimentação: Onívoro (colheitas, frutas, nozes (mastro), raízes e plantas verdes, ovos de pássaros, carniça, pequenos roedores, insetos e vermes);

Peso(kg):66-272;

Tamanho(m):1,53-2,40;

Taxa de metabolismo basal (J/s): 104,15.

### A.4 *Ovies aries* - Mamífero

Alimentação: Herbívoro (gramíneas, feno, aveia);

Peso (kg): 20-200;

Tamanho(m): 1,20-1,80.

Taxa de metabolismo basal (J/s): 96,296-962-962,963.

A.5 *Bos taurus* - Mamífero

Alimentação: Herbívoro(gramíneas, caules e ervas);

Peso (kg): 147-1363;

Tamanho(m): 1,24-1,32;

Taxa de metabolismo basal (J/s): 306,77.

A.6 *Felis catus\** - Mamífero

Alimentação: Carnívoro (pássaros, mamíferos, peixe, insetos)

Peso (kg): 4,1-5,4;

Tamanho(m): 0,762 (máximo);

Taxa de metabolismo basal (J/s): 6,768;

A.7 *Gallus gallus\** - Ave

Alimentação: Onívoro (milho, soja, minhocas, grama, grãos);

Peso (kg): 2,580;

Tamanho(m): 0,70(mínimo);

Taxa de metabolismo basal (J/s): 6,005.

A.8 *Anas platyrhynchos* - Ave

Alimentação: Herbívoro (gramíneas, juncos, folhas, caules, sementes) e Onívoro(insetos, crustáceos e moluscos);

Peso (kg): 1,082;

Tamanho(m): 0,580;

Taxa de metabolismo basal (J/s): 4,68.

A.9 *Iguana iguana* – Réptil

Figura A.2 – Iguana-verde



Alimentação: Prioritativamente herbívoros(frutas, folhas, flores) e onívoro (ovos, insetos, helmintos);  
 Peso (kg): 4-8;  
 Tamanho(m):0,17-25.

Fonte: UNIVERSITY OF MICHIGAN, 2020

### A.10 *Crotalus atrox* -Réptil

Figura A.3 – Cascavel



Fonte: UNIVERSITY OF MICHIGAN, 2020

Alimentação: Carnívoro(pequenos mamíferos, aves,anfíbios, peixes,invertebrados e outros répteis);  
Peso (kg):6,7(máximo);  
Tamanho(m): 1,5.

### A.11 *Pyxicephalus adspersus* – Anfíbio

Figura A.4 - Rá-touro-africana



Fonte: UNIVERSITY OF MICHIGAN, 2020

Alimentação: Carnívoro (invertebrados, rãs, répteis, pequenos mamíferos, pequenos pássaros);  
Peso:0,907 (mínimo);  
Tamanho(m):0,220-0,250

### A.12 *Rhinella marina* - Anfíbio

Figura A.5 - Sapo-cururu



Fonte: UNIVERSITY OF MICHIGAN, 2020

Alimentação: Carnívoro(formigas, besouros, libélulas, gafanhotos, crustáceos, gastrópodes);  
Peso(kg):0,106;  
Tamanho(m): 0,150-0,238; Taxa de metabolismo basal(J/s): 0,0303.

### A.13 *Piaractus mesopotamicus* – Peixe

Figura A.6 - Pacu-caranha



Fonte: FISHBASE, 2021

Alimentação: Onívoro (peixes, insetos, moluscos, frutos, sementes);  
 Peso (kg): 1-25;  
 Tamanho (m): 0,25-0,88.

### A.14 *Oreochromis nilotica* -Peixe

Figura A.7 – Tilápia



Fonte: CABI, 2021

Alimentação: Onívoro (plantas, zooplânctons);  
 Peso (kg): 4,3 (máximo)  
 Tamanho(m): 0,60(máximo).

Os dados das espécies *Aotus trivirgatus*, *Sus scrofa*, *Ovies aries*, *Bos taurus*, *Felis catus*, *Gallus*, *Anas platyrhynchos*, *Iguana*, *Crotalus atrox*, *Pyxicephalus adspersus*, *Rhinella marina* e *Piaractus mesopotamicus* foram retirados de University of Michigan (2020) e Human Ageing Genomic Resources (2017). Para dados encontrados em sites específicos tem-se as fontes: *Homo sapiens* (LUSTOSA et al., 2013), *Crotalus atrox* (MARTIN; BAGBY, 1976); *Felis catus* (HILMER, 2010); *Gallus* ( UNIVERSITY OF KENTUCKY, 2021); *Anas platyrhynchos* (NEW HAMPSHIRE PBS, 2021; NATURE SERVER, 2021; SMITH e col., 1976); *Pyxicephalus adspersus* (POLLOCK et al., 2011); *Piaractus mesopotamicus* (AGUILLAR et al.; 2017); *Oreochromis niloticus* (CABI, 2021; FISHBASE, 2021); *Ovies Aries* (NIELSEN et al.,2014).

## Apêndice B – Aula 1

PLANO DE AULA			
<b>Curso:</b> Ensino Médio		<b>Ano:</b> 2021 <b>Turma:</b> 3º ano	
<b>Componente Curricular:</b>	Química	Orgânica	<b>Data da Aula:</b> -
<b>Professor:</b> Sara Maria de Paula		<b>Duração da Aula:</b> <u>45</u> minutos	
<b>NOME:</b> Ligação Covalente, Insulina e Diabetes Melito;			
<b>TEMA:</b> Análise molecular da insulina ;			
<b>OBJETIVOS</b>			
<b>GERAL:</b> Revisar o conceito de ligação covalente e propriedades moleculares correlatas por meio da biomolécula: insulina;			
<b>ESPECÍFICOS:</b> 1) Definir o Diabetes Melito I e II; 2) Conhecer a insulina como opção de tratamento; 3) Relembrar ligações covalentes com auxílio do Avogadro®; 4) Identificar um resíduo aminoácido de cisteína na molécula de insulina por meio do Avogadro®; 5) Criar uma cisteína no aplicativo; 6) Reconhecer características moleculares da cisteína, a saber, fórmula molecular, número de átomos, massa molecular e momento dipolo.			
<b>CONTEÚDO:</b> Aplicação da ligação covalente em Química Orgânica: insulina e Diabetes Melito.			
<b>METODOLOGIA:</b> Abordagem transdisciplinar de Biologia, Saúde e Química informativa do Diabetes Melito para jovens e o tratamento via insulina. Além do uso do software Avogadro® como auxiliar na revisão de ligações químicas covalentes e na visualização interativa com a molécula.			
<b>RECURSOS:</b> texto e Avogadro®			
<b>REFERÊNCIAS:</b>			
BATISTA, C. de G. et al. AVOGADRO NO ENSINO DE QUÍMICA: UM AVANÇADO EDITOR MOLECULAR DE VISUALIZAÇÃO DE UM GRANDE POTENCIAL PEDAGÓGICO. In: Seminário Internacional de Educação, Tecnologia e Sociedade, 23. 2018, Taquara, RS. <b>Revista Educacional Interdisciplinar</b> , v. 7, n. 1, 2018. p. 1-10. Disponível em: < <a href="http://seer.faccat.br/index.php/redin/article/view/1076/658">http://seer.faccat.br/index.php/redin/article/view/1076/658</a> >. Acesso em: 22 jun. 2021.			
BRADY, J. E.; RUSSEL, J. W. and HOLUM, J. H. <b>Química: a matéria e suas transformações</b> . 5ª. Edição, LTC: Rio de Janeiro, 2009, v.1.			

CRUZ, A. M. S. da et al. A Descoberta e Evolução da Insulina Industrializada. **Ciências Biológicas e da saúde**, Maceió, v.3, n.2, p.69-80, abr. 2016.

GOLBERT, A. et al. **DIRETRIZES SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020**. Clannad, 2019, 489 p.

HALL, J. E. Insulina, Glucagon e Diabetes Mellitus. *In*: \_\_\_\_\_ .**Tratado de Fisiologia Médica**. Tradução de Alcides Marinho Júnior. 12 ed. Rio de Janeiro : Elsevier, 2011, p. 987-1004.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. Tradução de Ana Beatriz Gorini da Veida et al. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

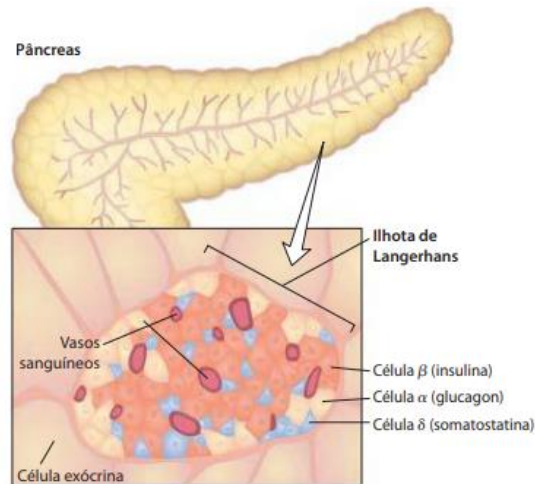
MAYER, J. P.; ZHANG, F.; DIMARCHI, R. D. Insulin Structure and Function. **PeptideScience**, v. 88, n. 5, p. 687-713, 2007. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bip.20734> >. Acesso em: 18 maio 2021.

METALFINA, M.; WIJI, W.; MULYANE, S. Misconceptions and threshold concepts in chemical bonding. **J. Phys.: Conf. Ser.** 1157, 2019. Disponível em: < <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/1157/4/042030> >. Acesso em: 26 jun. 2021.

## Ligação Covalente, Insulina e Diabetes Melito

### 1.Introdução

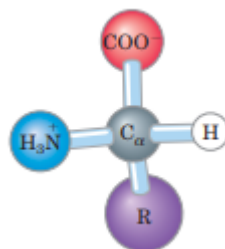
O Diabetes Melito (DM) é uma doença caracterizada pela total ou parcial redução fisiológica de insulina, cujos sintomas mais comuns são a hiperglicemia, excesso de glicose no sangue; glicosúria, excesso de glicose na urina; e aumento do volume de urina. Basicamente, há dois tipos: Diabetes Melito Tipo 1 (DM1), afeta cerca de 10% dos pacientes de DM, é caracterizado pela não produção de insulina pelo pâncreas como resultado do comprometimento autoimune das células  $\beta$  pancreáticas, veja figura 1, as quais produzem e secretam esse hormônio; além disso, sabe-se que o DM1 costuma ser iniciado entre a infância e juventude; Diabetes Melito Tipo 2 (DM2), representa os outros 90% de pacientes, está associado há uma produção e secreção de insulina e aumento da resistência ao hormônio por parte das células, ele é mais comum na população adulta a partir de 30 anos. Um dos tratamentos para o DM consiste na insulino terapia, no Brasil, cerca de 20-25% da população diabética é insulina-dependente, sendo que 5-10% possuem DM1 e 15% DM2 grave (CRUZ et al., 2016; HALL, 2011; GOLBERT, 2019).

Figura 1 - Pâncreas e células  $\beta$ 

Fonte: NELSON; COX, 2014, p.953.

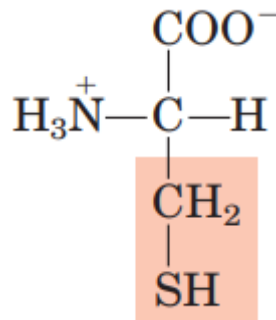
A insulina é um hormônio proteico. Estruturalmente, as proteínas são cadeias de resíduos de aminoácidos (AAs), o termo resíduo vem da perda de uma molécula de água resultante da ligação peptídica. Os aminoácidos são compostos orgânicos que apresentam um grupo amino e um carboxílico ligados a um mesmo carbono (carbono  $\alpha$ ), um hidrogênio e um grupo R, um radical que varia estruturalmente para cada tipo de aminoácido, ver figura 2. A insulina é constituída por duas cadeias diferentes de AA, a cadeia A possui 21 resíduos e a B possui 30. Estas cadeias são ligadas por pontes dissulfeto entre as cisteínas, considere este AA na figura 3, sem as quais a insulina é inativa, ver figura 4; há também uma ponte dissulfeto intracadeia A (NELSON; COX, 2014; HALL, 2011).

Figura 2 - Estrutura geral de um aminoácido



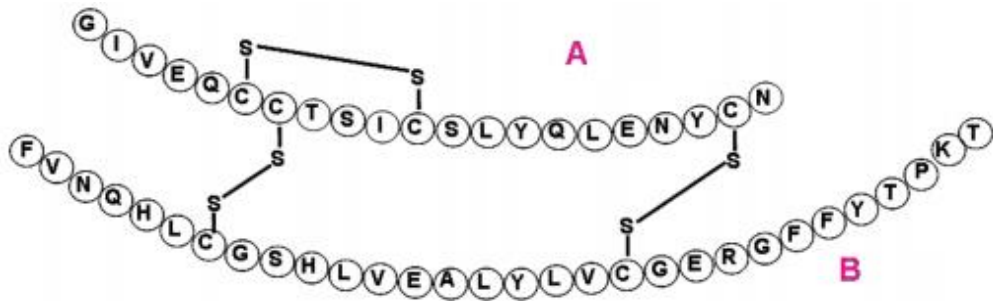
Fonte: NELSON; COX, 2014, p.76.

Figura 3 - Estrutura da cisteína



Fonte: NELSON; COX, 2014, p.79.

Figura 4 - Estrutura da insulina humana em 2D

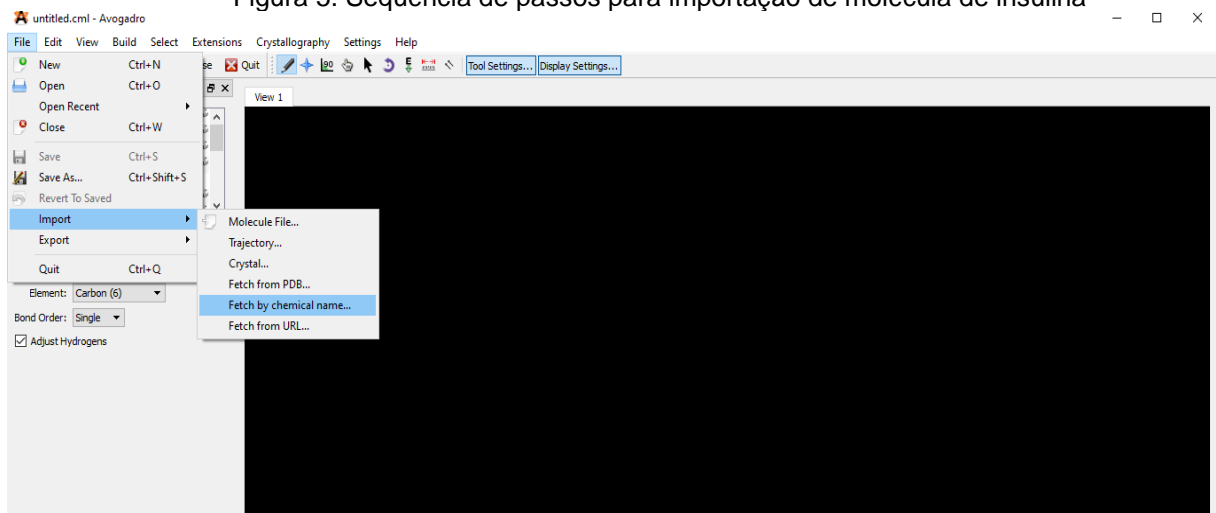


Fonte: MAYER, ZHANG E DIMARCHI, 2007, p.688, adaptada pela autora

## 2. Etapas da aula com auxílio do Avogadro®

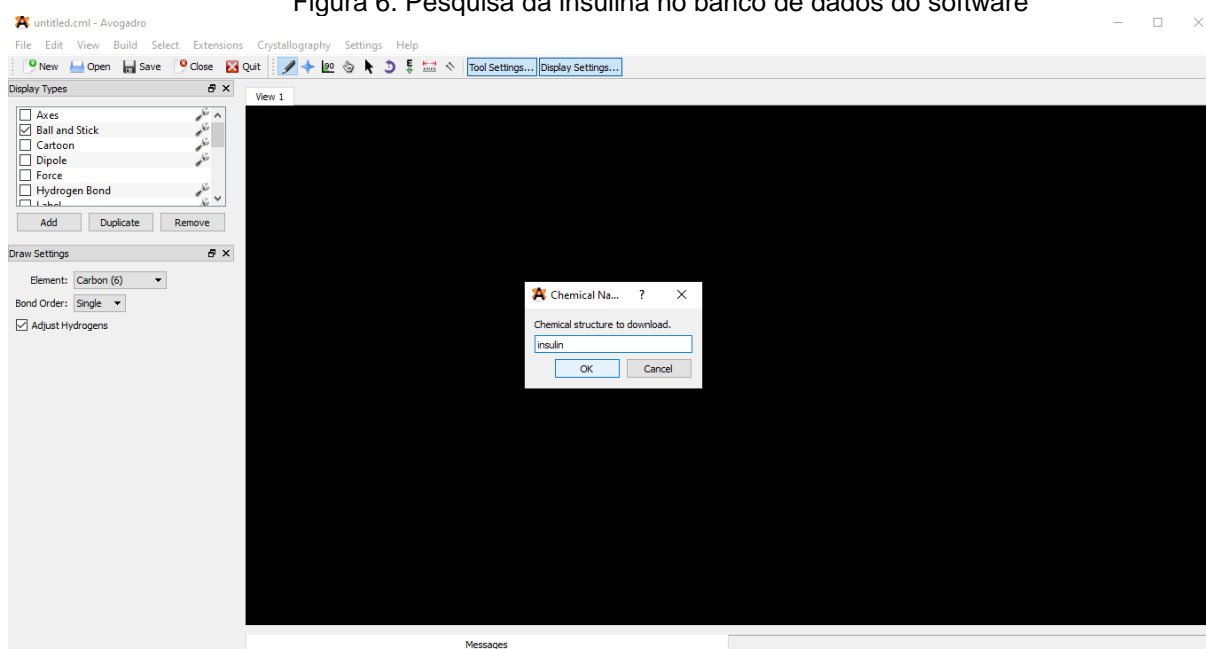
Primeiramente, abra o Avogadro® e clique em “File” no canto superior esquerdo, depois vá em “Import”, siga por “Fetch by chemical name”, ver figura 5. Uma caixa de diálogo aparecerá e escreva “insulin” e aperte OK, veja figura 6.

Figura 5. Sequência de passos para importação de molécula de insulina



Fonte: autoria própria

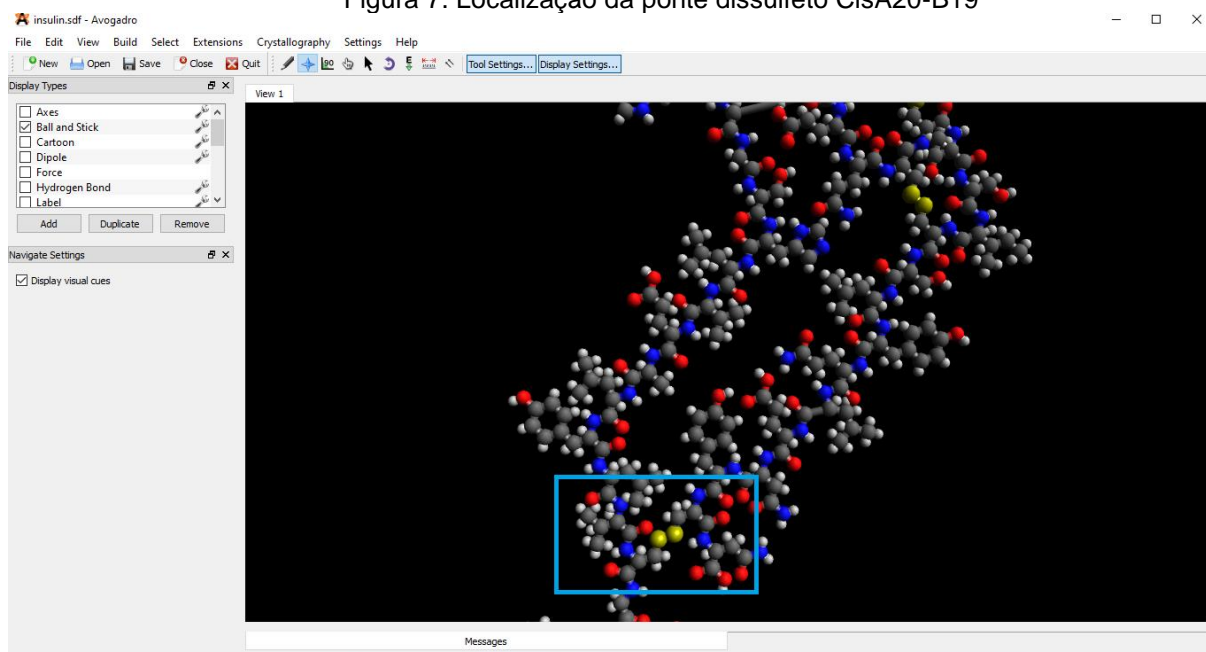
Figura 6. Pesquisa da insulina no banco de dados do software



Fonte: autoria própria

Em segundo lugar, localize a ponte dissulfeto CisA20-B19, ver figura 7, pode-se usar o scroll do mouse para aproximar ou afastar a molécula do campo de visualização.

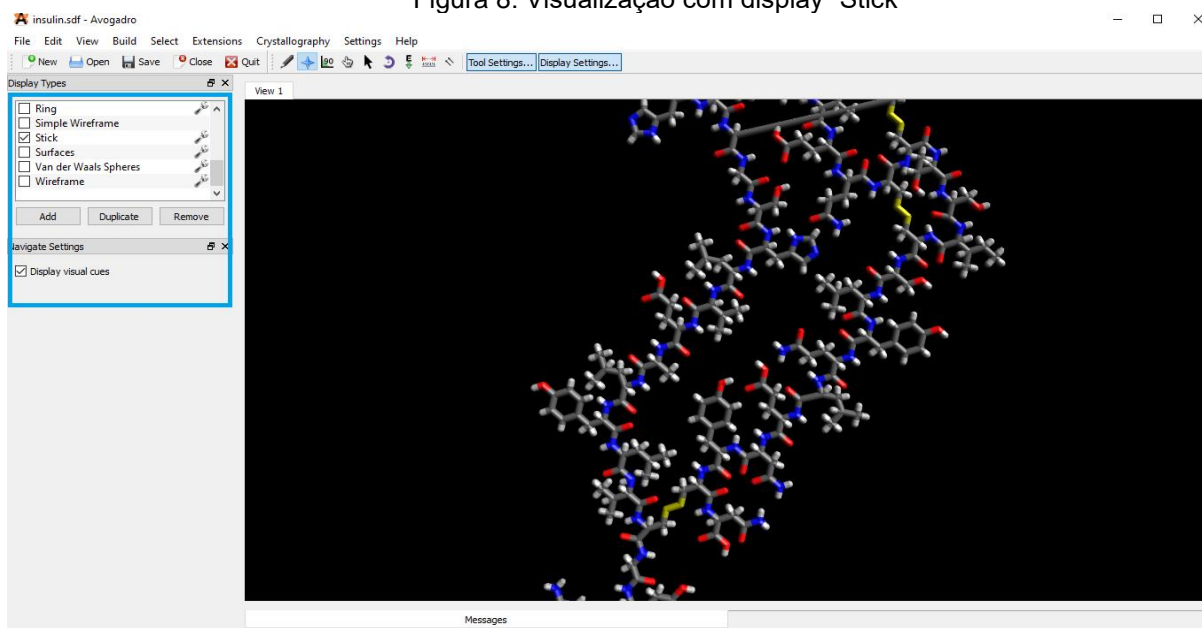
Figura 7. Localização da ponte dissulfeto CisA20-B19



Fonte: autoria própria

Vá na barra de opções de display à esquerda, demarque a exibição “Ball and Stick” e deixe marcado a opção “Stick”, considere a figura 8. Visualize a estrutura da insulina e localize cada componente do aminoácido.

Figura 8. Visualização com display “Stick”



Fonte: autoria própria


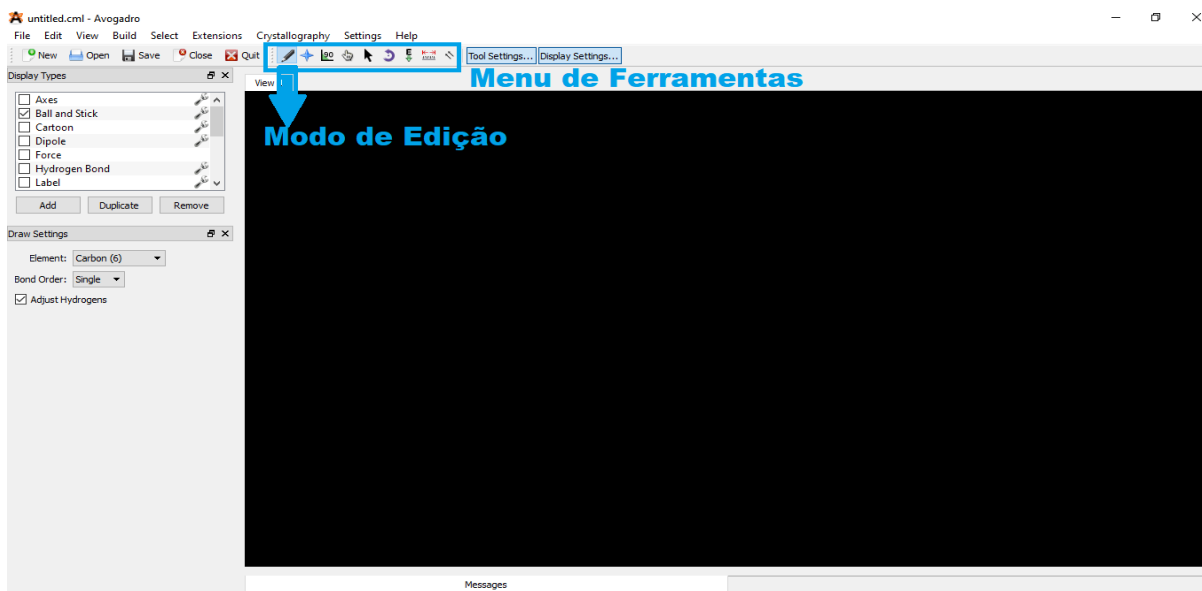
Em terceiro, saia do software e abra ele de novo. Desenhe uma cisteína no software por meio dos passos: 1)Menu de Ferramentas>> Modo de Edição , ver imagem 9;

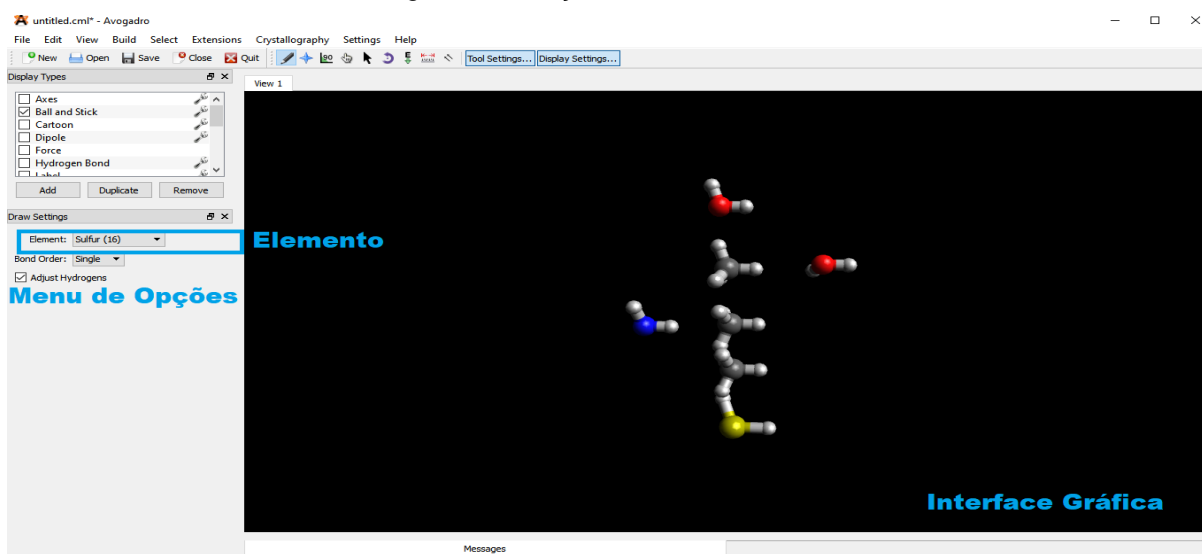
Figura 9. Iniciando o modo de criação



Fonte: autoria própria

No “menu de opções” escolha o elemento do átomo a ser criado, depois clique com o botão esquerdo do mouse na “interface gráfica” para criar o átomo (observação: hidrogênios serão criados automaticamente); aconselha-se criar todos os átomos da molécula primeiro e, em seguida, realizar as ligações, ver figura 10. Caso erre o átomo, clique com o botão direito em cima e ele será excluído.

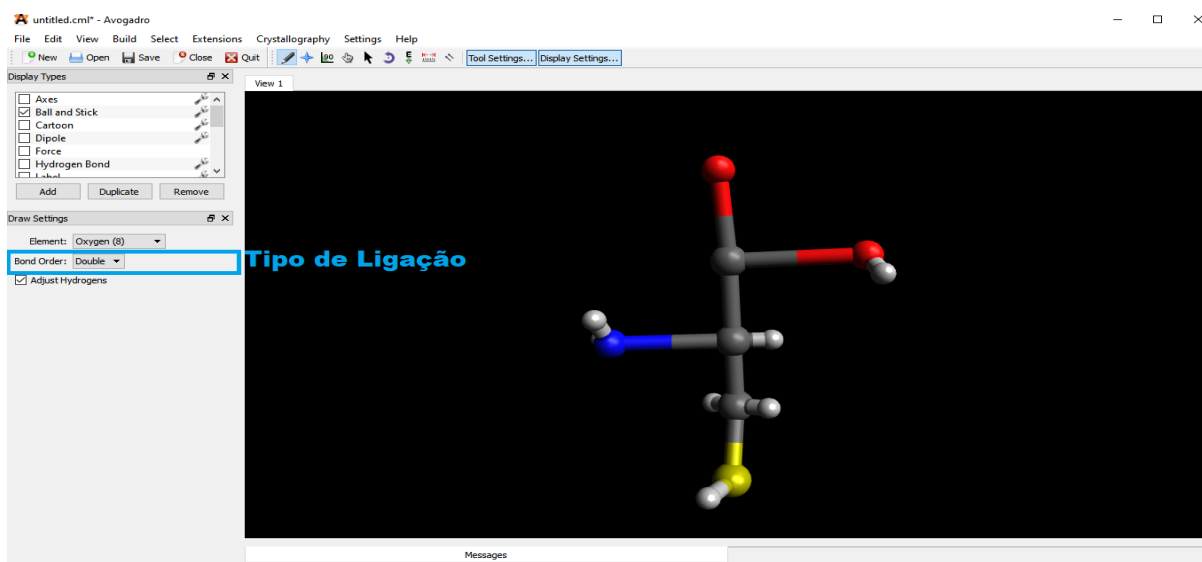
Figura 10. Criação da cisteína: átomos



Fonte: autoria própria

Efetue as ligações entre os átomos ao clicar com o botão esquerdo do mouse em cima de um átomo e arraste o cursor até o outro átomo, certifique-se que a ligação foi realizada e não a criação de um outro átomo em cima do átomo de destino. O tipo de ligação simples, dupla ou tripla é escolhido no “menu de opções”, ver figura 11.

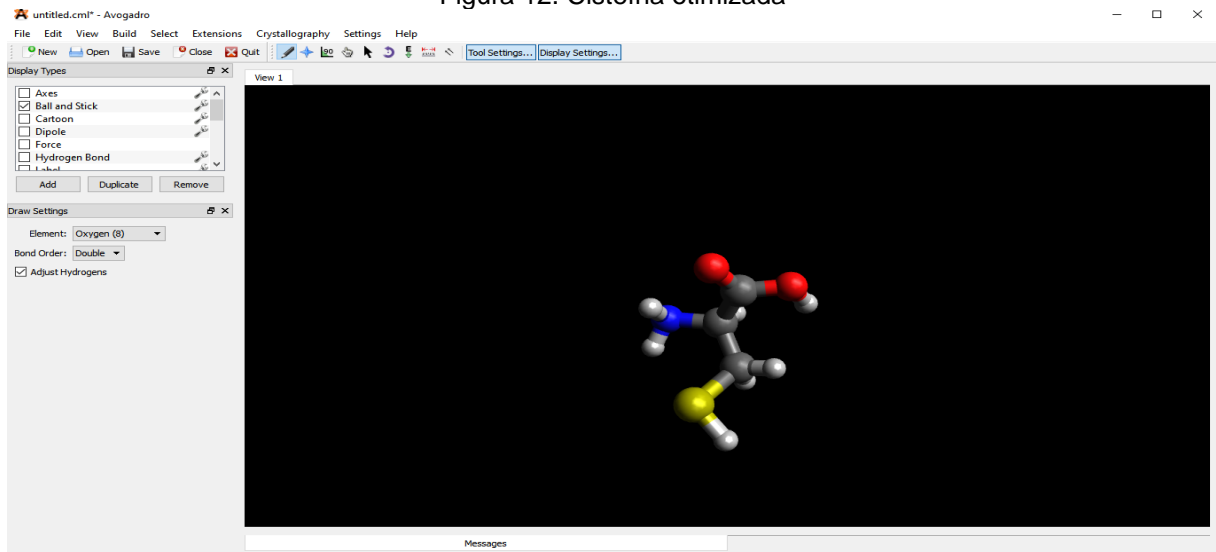
Figura 11. Criação da cisteína: ligações químicas



Fonte: autoria própria

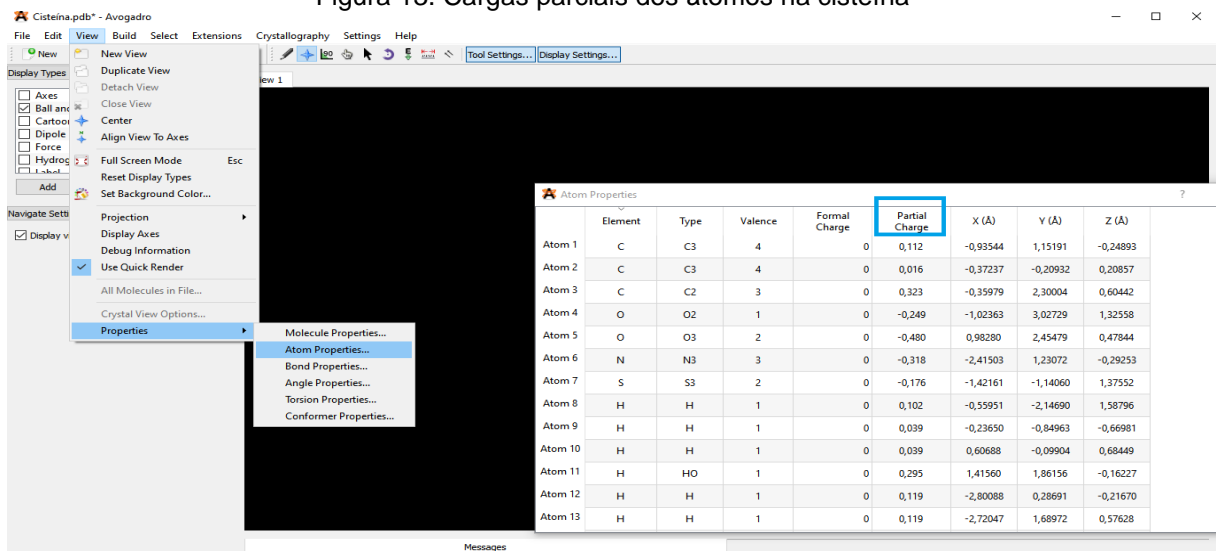
Otimize a molécula para que ela adquira a melhor geometria usando as teclas: Ctrl+Alt+O, ver figura 12. Responda às perguntas: **a) A ligação entre o enxofre e o carbono (grupo R da cisteína) é iônica, metálica ou covalente? Por quê?** A resposta pode ser auxiliada pelos passos: “View”>> “Proprieties...”>> “Atom Proprieties...”>> “Partial Charge”(tradução: cargas parciais), veja figura 13);

Figura 12. Cisteína otimizada



Fonte: autoria própria

Figura 13. Cargas parciais dos átomos na cisteína



Fonte: autoria própria

**b) A molécula é saturada ou insaturada?** (A resposta pode ser auxiliada pelos passos: “View”>> “Proprieties...”>> “Bond Proprieties...”>> “Bond Order”(tradução: ordem de ligação), figura 14).

Figura 14. Os tipos de ligação entre os átomos

	Type	Start Atom	End Atom	Bond Order	Rotatable	Length (Å)
Bond 1	C-S	C2	S	1	No	1,82481
Bond 2	S-H	S	H1	1	No	1,34201
Bond 3	C-C	C2	C1	1	Yes	1,5425
Bond 4	C-H	C2	H2	1	No	1,09544
Bond 5	C-H	C2	H3	1	No	1,09435
Bond 6	C-C	C3	C1	1	No	1,54202
Bond 7	C-O	C3	O2	1	No	1,35733
Bond 8	O-H	O2	H4	1	No	0,974545
Bond 9	N-C	N	C1	1	No	1,48233
Bond 10	N-H	N	H5	1	No	1,02245
Bond 11	N-H	N	H6	1	No	1,02898
Bond 12	C-H	C1	H7	1	No	1,09702

Fonte: autoria própria

Veja as propriedades moleculares: vá à faixa superior esquerda, clique em “View” e depois em “Proprieties” e, em seguida, e, “Molecular proprietes...”, tal como na figura 15.

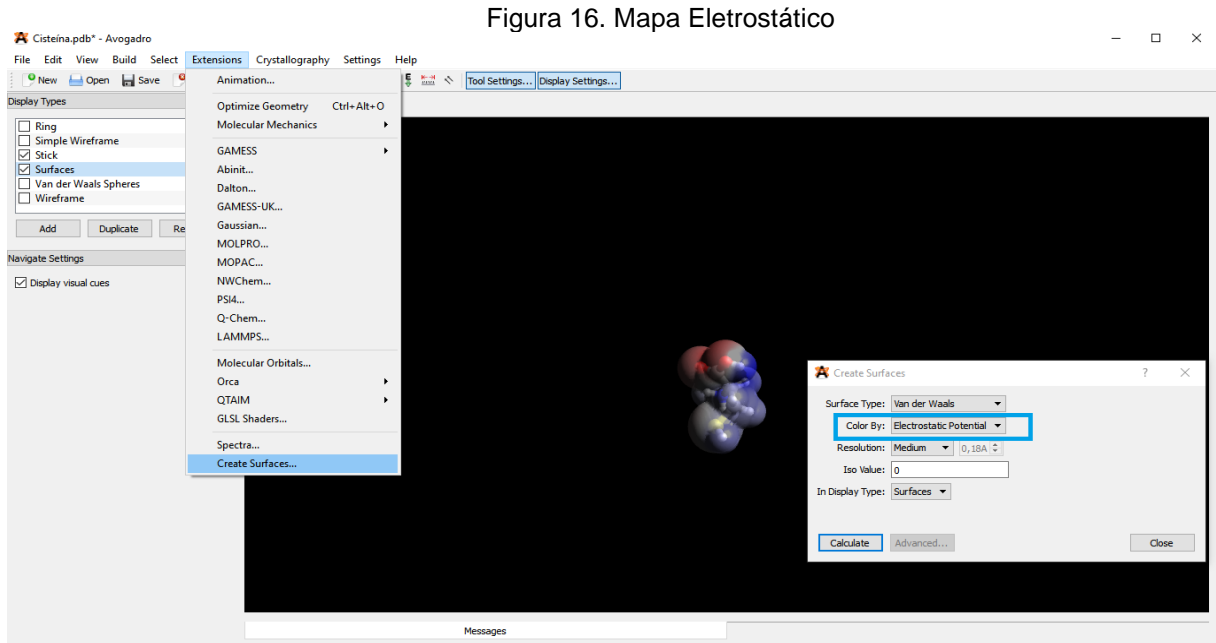
Figura 15. Propriedades da Molécula

Molecule Properties	
IUPAC Molecule Name:	(2S)-2-amino-3-sulfanylpropanoic acid
Molecular Weight (g/mol):	121,158
Chemical Formula:	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub> S
Energy (kJ/mol):	207,885
Estimated Dipole Moment (D):	4,000
Number of Atoms:	14
Number of Bonds:	13

Fonte: autoria própria

No ribbon, entre em “Extensions”>> “Create Surface...”; em “Color by”, altere para a opção “Eletrostatic Potencial” e, depois, pressione “create”, veja figura 16, as zonas em vermelho se referem a átomos mais eletronegativos e, em azul, aos menos

eletronegativos. Para finalizar, no “menu de opções”, marque o display “Dipole”, veja figura 17.



Fonte: autoria própria



Fonte: autoria própria

## Apêndice C – Aula 2

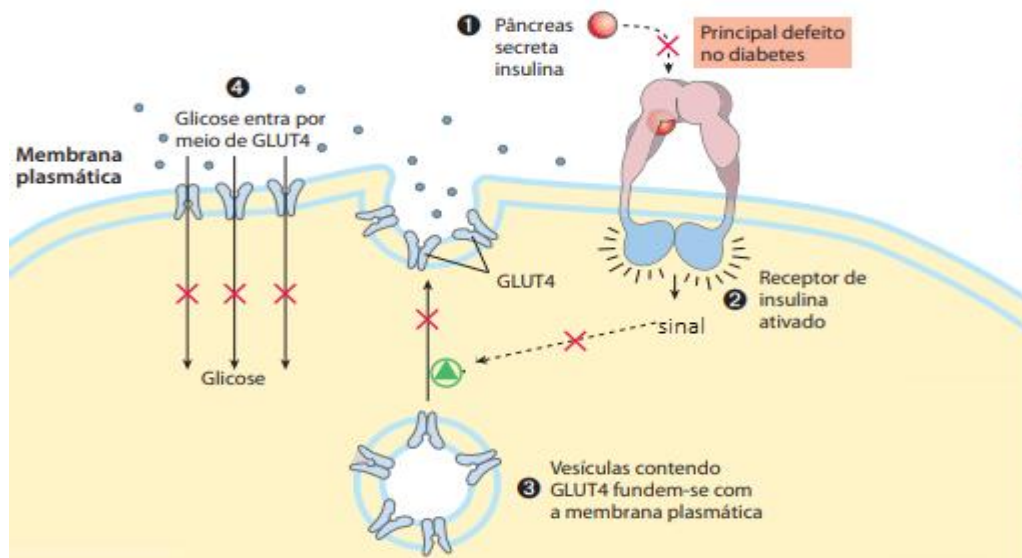
PLANO DE AULA	
Curso: Ensino Médio	Ano: 2021 Turma: 3º ano
Componente Curricular: Química Orgânica / Físico-Química	
Data da Aula: -	
Professor: Sara Maria de Paula	Duração da Aula: __45_ minutos
Nome: Isomeria, Energia de Formação e Glicose	
TEMA: Glicose e Diabetes Melito	
<b>OBJETIVOS</b>	
<b>GERAL:</b> Calcular o calor de formação da glicose usando o Avogadro (plug in) e o MOPAC(plug out).	
<b>ESPECÍFICOS:</b> 7) Relacionar o Diabetes Melito e a dificuldade de captar a glicose; 8) Identificar isômeros da glicose; 9) Calcular energia de formação da glicose cíclica; 10) Comparar o resultado com uma fonte primária (NIST);	
<b>CONTEÚDO: Isomeria em Química Orgânica: insulina e Diabetes Melito.</b>	
<b>METODOLOGIA:</b> Abordagem transdisciplinar de Biologia, Saúde e Química da fisiologia do Diabetes Melito. Além do uso do software Avogadro® como auxiliar na visualização dos isômeros de cadeia aberta e fechada da glicose e para o cálculo do calor de formação.	
<b>RECURSOS: texto, Avogadro® e MOPAC</b>	
<b>REFERÊNCIAS:</b>	
BATISTA, C. de G. et al. AVOGADRO NO ENSINO DE QUÍMICA: UM AVANÇADO EDITOR MOLECULAR DE VISUALIZAÇÃO DE UM GRANDE POTENCIAL PEDAGÓGICO. In: Seminário Internacional de Educação, Tecnologia e Sociedade, 23. 2018, Taquara, RS. <b>Revista Educacional Interdisciplinar</b> , v. 7, n. 1, 2018. p. 1-10. Disponível em: < <a href="http://seer.faccat.br/index.php/redin/article/view/1076/658">http://seer.faccat.br/index.php/redin/article/view/1076/658</a> >. Acesso em: 22 jun. 2021.	
CHEMÉO, Chemical Properties of «alpha»-D-Glucose. 2016. Disponível em: < <a href="https://www.cheméo.com/cid/59-853-0/%C2%ABalpha%C2%BB-D-Glucose">https://www.cheméo.com/cid/59-853-0/%C2%ABalpha%C2%BB-D-Glucose</a> >. Acesso em: 04 set. 2021.	
HALL, J. E. Insulina, Glucagon e Diabetes Mellitus. In: _____ . <b>Tratado de Fisiologia Médica</b> . Tradução de Alcides Marinho Júnior. 12 ed. Rio de Janeiro : Elsevier, 2011, p. 987-1004.	
NATIONAL institute of standards and technology. <b>β-D-Glucopyranose</b> . 2018. Disponível em: < <a href="https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C28905126&amp;Mask=2&amp;Units=SI">https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C28905126&amp;Mask=2&amp;Units=SI</a> >. Acesso em: 29 jun. 2021.	
NELSON, D. L; COX, M. M. <b>Princípios de Bioquímica de Lehninger</b> . Tradução de Ana Beatriz Gorini da Veida et al. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.	

## Isomeria, Energia de Formação e Glicose

### 1. Introdução

O Diabetes Melito (DM) é uma doença caracterizada pela total ou parcial redução fisiológica de insulina o que leva a uma redução do metabolismo da glicose. As proteínas da família GLUT transportam a glicose do meio externo das células para o interno, porém, nos tecidos cardíaco, adiposo e músculo esquelético, esses transportadores ficam retidos em vesículas intracelulares as quais somente atendem à função se houver a sinalização por parte de insulina. O problema é que o Diabetes Melito Tipo 1 (DM1) faz com que a produção de insulina seja muito baixa ou ausente, o que impede a captação da glicose, veja figura 1 (NELSON; COX, 2014).

Figura 1. Ausência de insulina e baixa captação de glicose pelas células



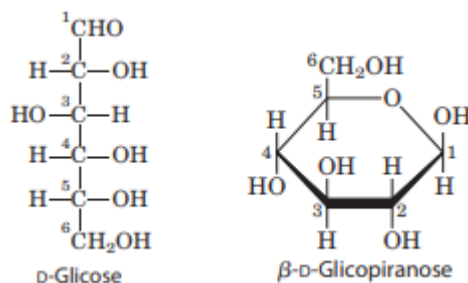
Fonte: NELSON; COX, 2014, p. 559 (adaptado)

Esses tecidos, quando sem aporte de glicose, utilizam as gorduras dos adipócitos como fonte de energia, porém os tecidos nervosos não conseguem utilizá-los, então o fígado degrada lipídios que possuem por produtos corpos cetônicos, os quais, por um lado fornecem energia, e, por outro, acabam reduzindo o pH sanguíneo gerando a cetoacidose, a qual pode levar à morte. Entretanto, o tratamento via insulina possibilita a entrada da glicose e, em seguida, todo o processo que envolve a formação de energia em forma de ATP (adenosina trifosfato) (Idem, ibidem).

A glicose ( $C_6H_{12}O_6$ ) é monossacarídeo com 6 carbonos e pertence ao grupo orgânico dos carboidratos. Em termos gerais, ela pode ser representada estruturalmente de duas formas distintas, ou seja, por dois isômeros naturais, ver

figura 2, uma cadeia aberta e uma cíclica. Todavia, sabe-se que, em solução, a cadeia fechada é mais comum (Idem, ibidem).

Figura 2. Isômeros naturais da glicose



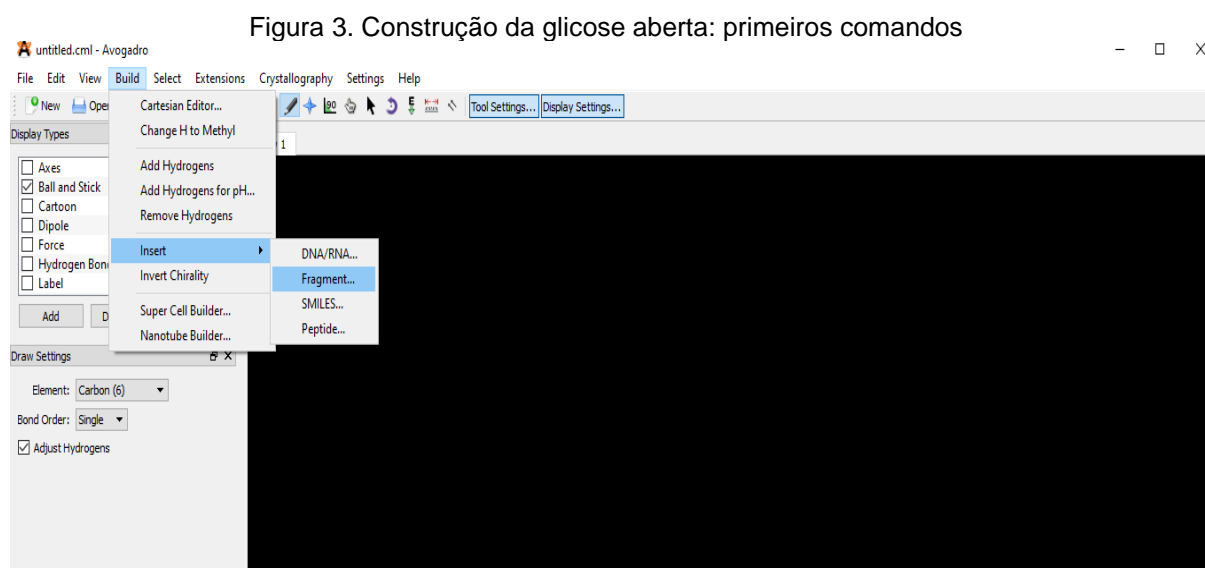
Fonte: NELSON; COX, 2014, p. 247 (adaptado)

Essa hexose está presente em diversos alimentos que digerimos, por exemplo: frutas, e é importante conhecermos o calor de formação dessa molécula, pois os calores de formação de formação servem para o cálculo da entalpia padrão de reações (Idem, ibidem; PERUZZO, 2006).

## 2. Passos de uso dos softwares

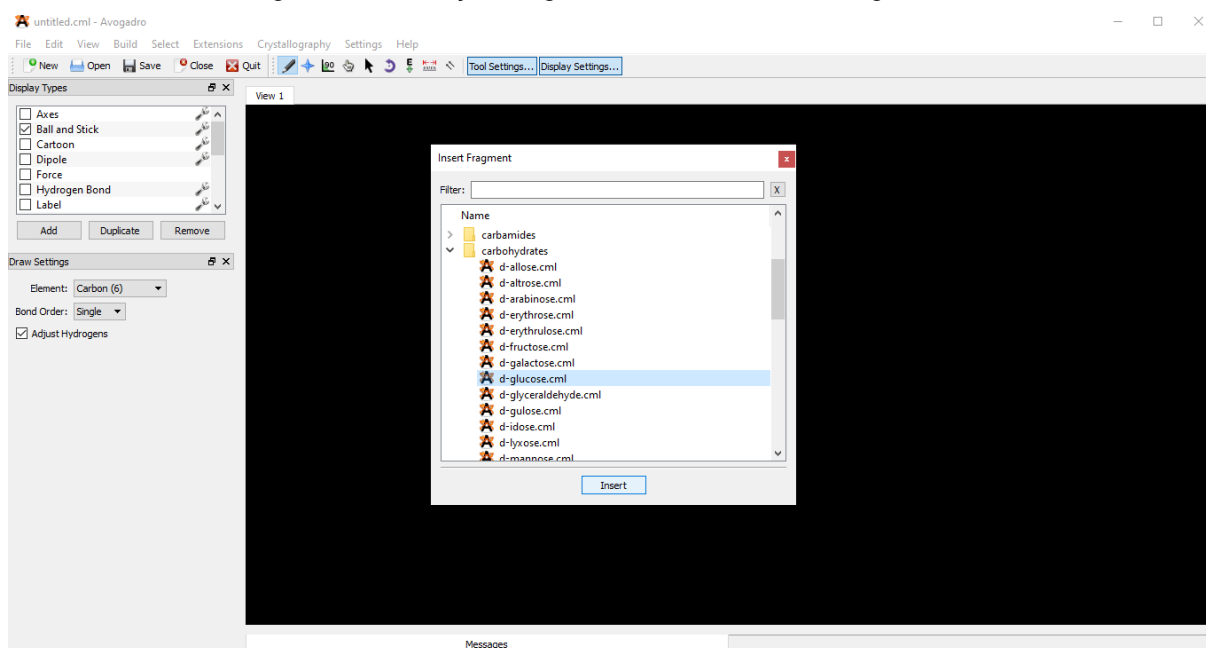
**PARTE A.** Não é necessário o auxílio do professor (somente Avogadro®)

**Passo 1.** Plotar a molécula de glicose aberta: No ribbon, Build> Insert> Fragment...> carbohydrate > D-glucose> Insert, veja figuras 3 a 5;



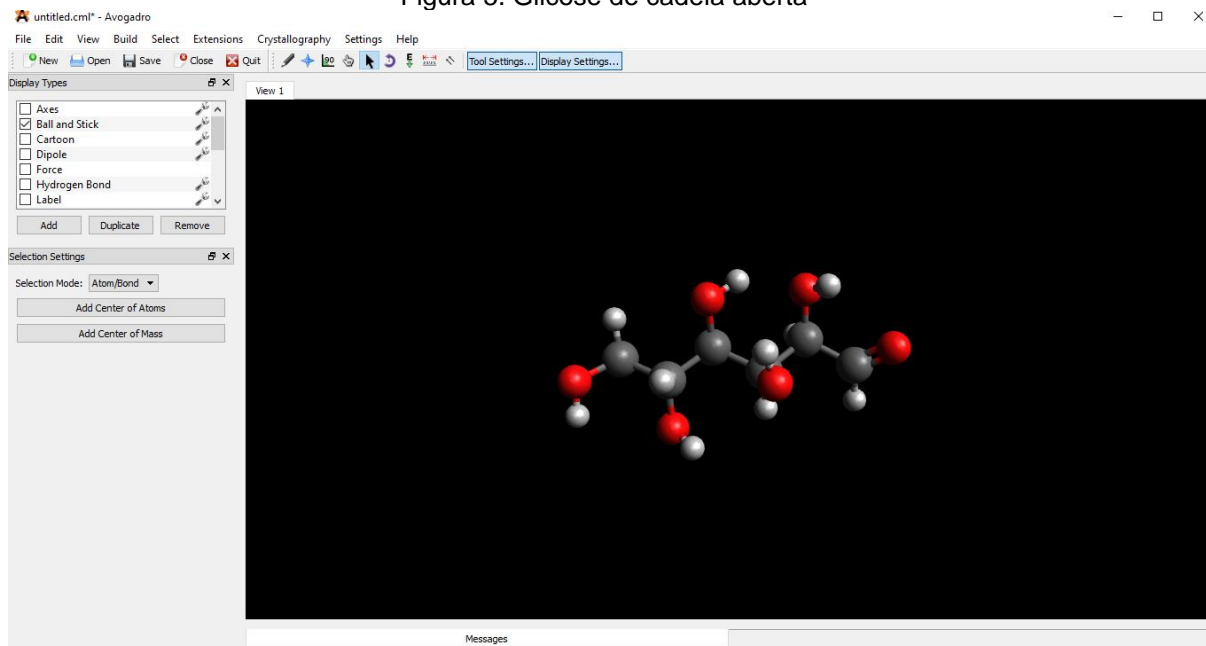
Fonte: autoria própria

Figura 4. Construção da glicose aberta: inserindo fragmento



Fonte: autoria própria

Figura 5. Glicose de cadeia aberta



Fonte: autoria própria


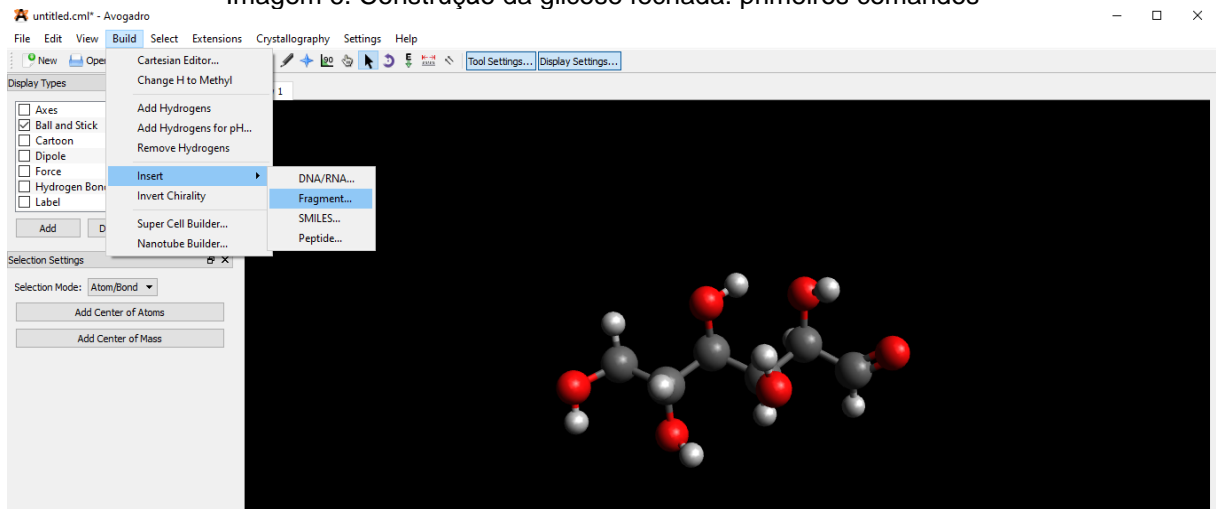
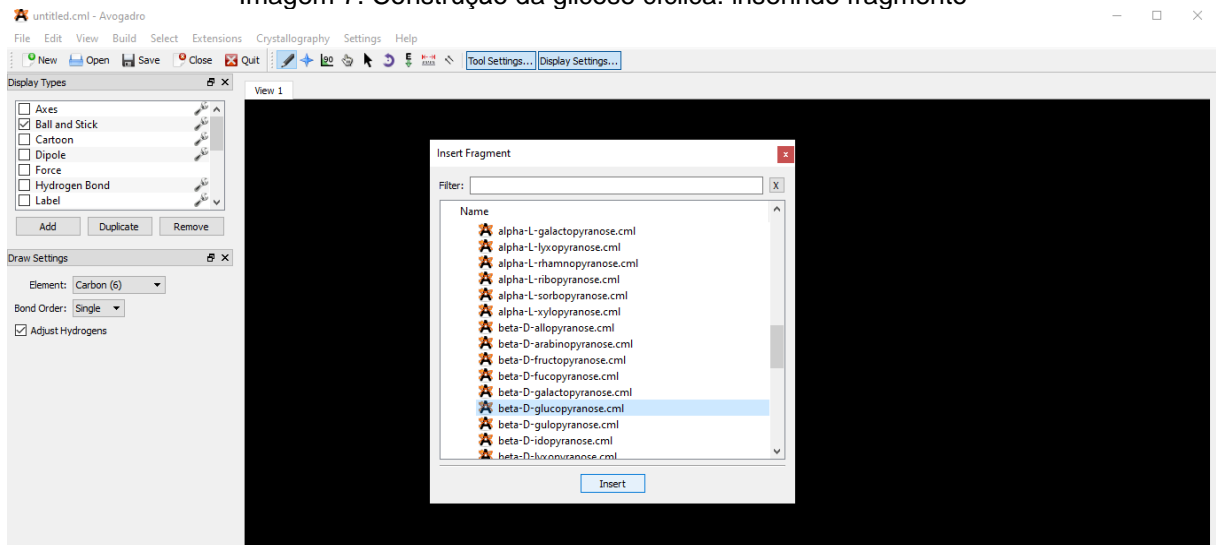
**Passo 2.** Plotar a molécula de glicose fechada: No ribbon, Build> Insert> Fragment...> cyclic sugar > beta-D-glucopyranose> Insert, veja figuras 6 a 8; Utilize o Modo de Visualização  na faixa superior esquerda para rotacionar as moléculas, aproximar e afastar do campo de visão. **Visualize a carbonila presente na estrutura aberta e ausente na fechada.**

Imagem 6. Construção da glicose fechada: primeiros comandos



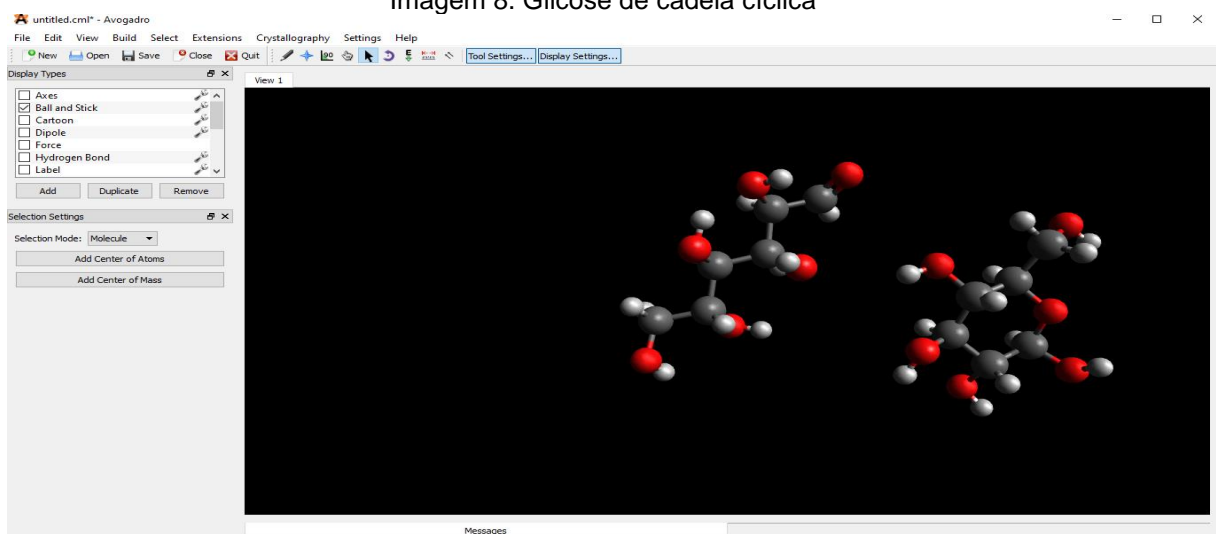
Fonte: autoria própria

Imagem 7. Construção da glicose cíclica: inserindo fragmento



Fonte: autoria própria

Imagem 8. Glicose de cadeia cíclica



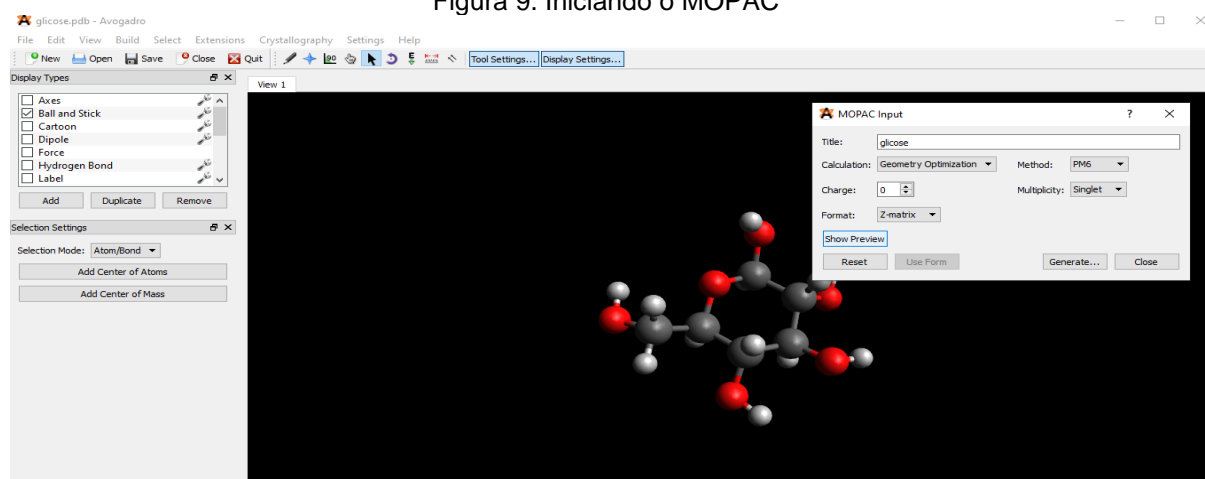
Fonte: autoria própria

**Passo 3.** Salve o arquivo utilizando os comandos: File> Save as... Feche o programa.

**PARTE B)** Necessita de auxílio do professor: uso do MOPAC para cálculo de calor de formação da glicose cíclica

**Passo 1:** Abra o Avogadro novamente e repita o Passo 2 da parte A para construção da glicose cíclica somente. Siga os seguintes comandos: Extensions> MOPAC. Será aberta uma caixa de diálogo, coloque o nome “glicose” em “Title” e aperte “Show preview”, conferir figura 9.

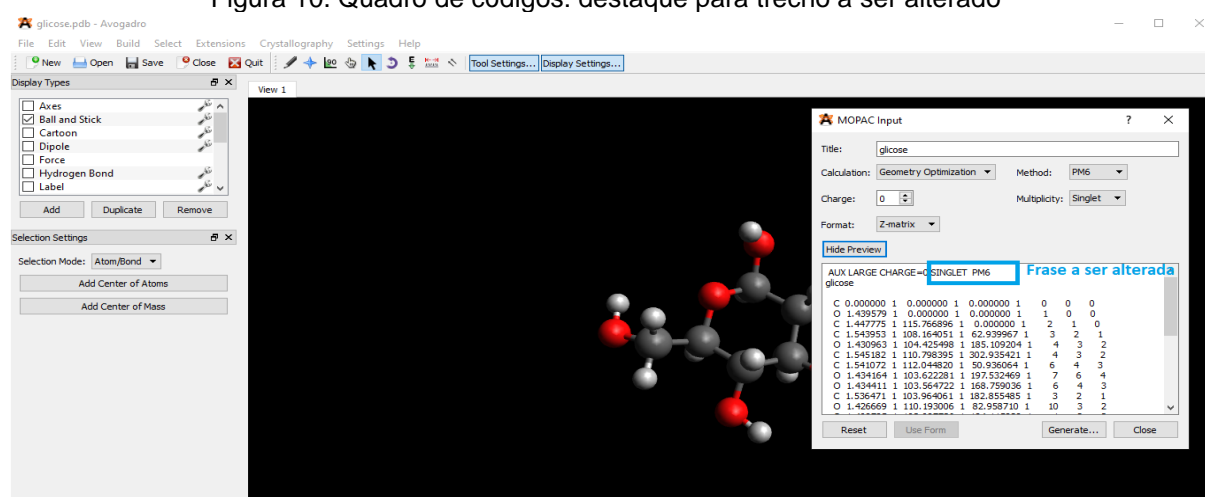
Figura 9. Iniciando o MOPAC



Fonte: autoria própria

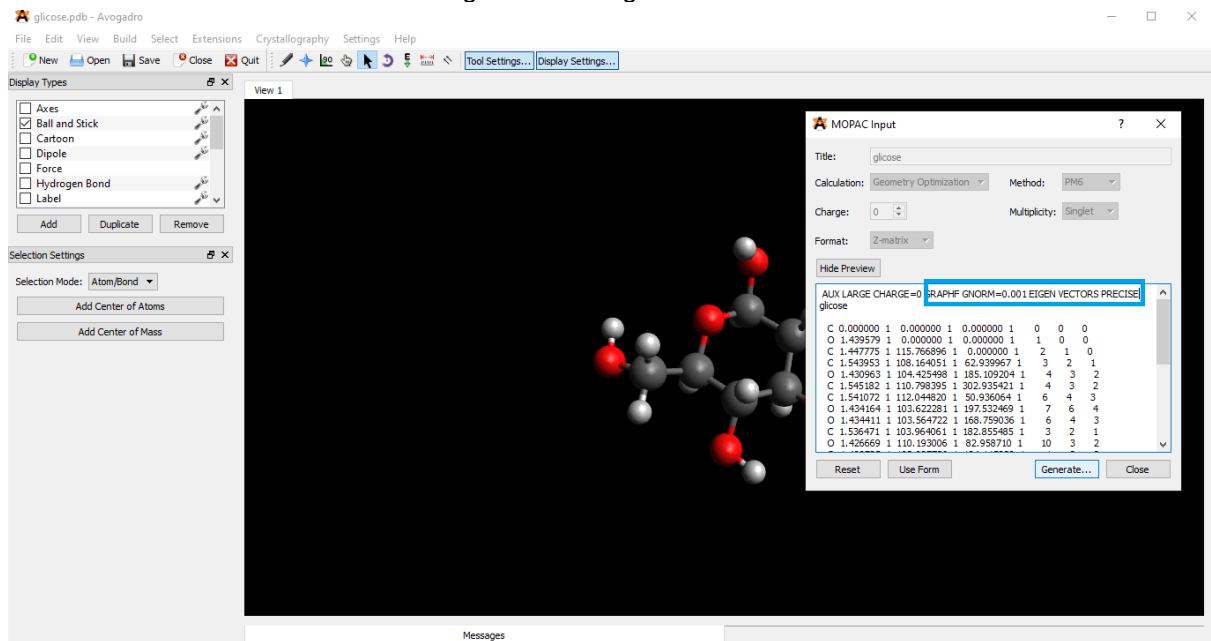
Ainda na caixa de diálogo, será aberto um quadro de códigos em que será alterada a primeira linha, figura 10, para o código GRAPHF GNORM=0.001 EIGEN VECTORS PRECISE, figura 11; depois, aperte “Generate” e salve com o nome “glicose”.

Figura 10. Quadro de códigos: destaque para trecho a ser alterado



Fonte: autoria própria

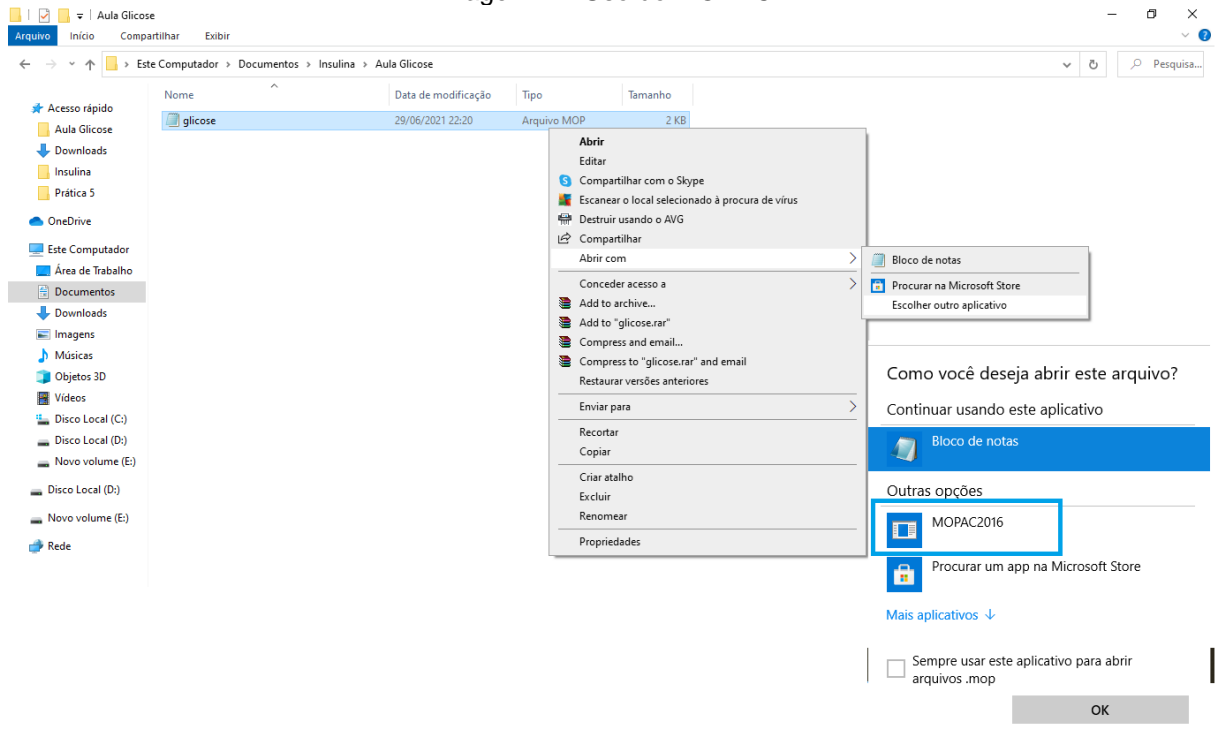
Figura 11. Código alterado



Fonte: autoria própria

**Passo 2:** Vá até a pasta onde foi salvo o arquivo .mop “glicose”, clique com o botão esquerdo do mouse em cima dele e, em seguida, clique em “Abrir com”, depois em “escolher outro aplicativo”, escolha o MOPAC e aperte “OK”, siga a imagem 12.

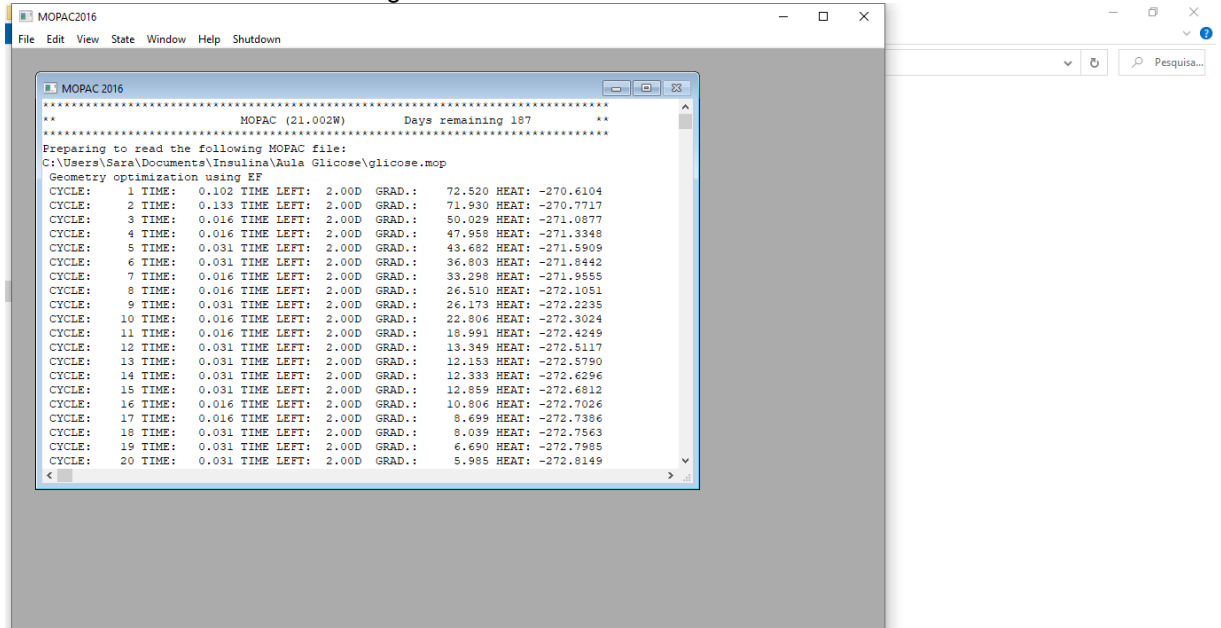
Imagem 12. Uso do MOPAC



Fonte: autoria própria

O arquivo será processado e aparecerá uma janela rapidamente semelhante à figura 13.

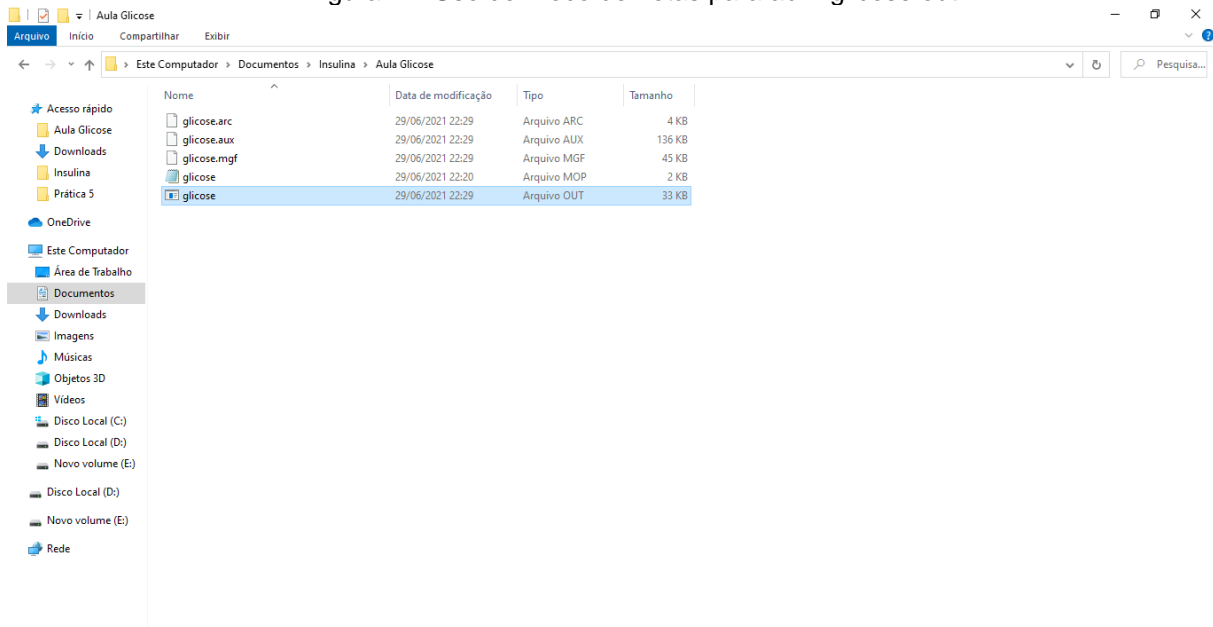
Figura 13. Processamento do MOPAC



Fonte: autoria própria

Passo 3) Retorne à pasta e use o bloco de notas para abrir o arquivo OUT da “glicose”, veja figura 14.

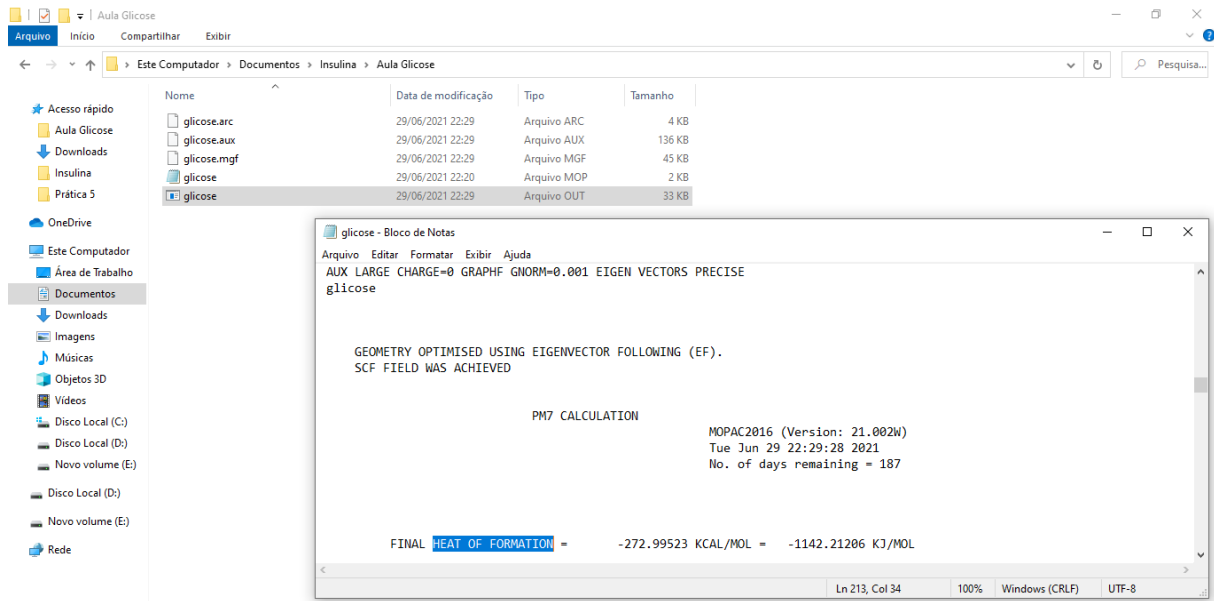
Figura 14. Uso do Bloco de notas para abrir glicose.out



Fonte: autoria própria

Na janela aberta, use as teclas Ctrl+F para procurar a expressão “heat of formation”, isto é, o calor de formação da glicose cíclica. Veja o resultado na figura 15.

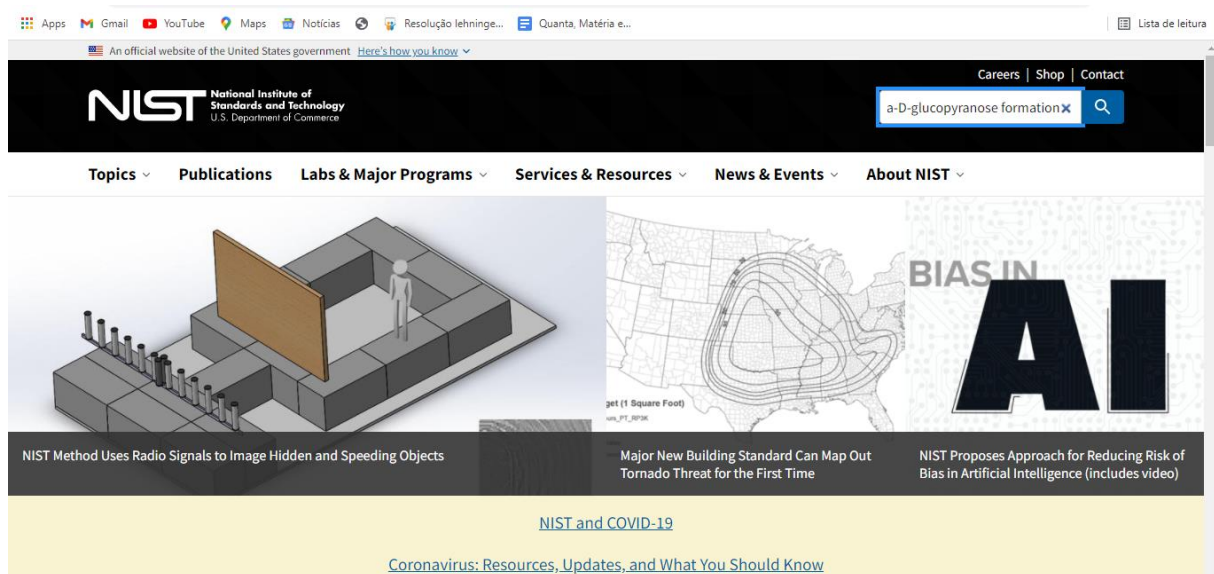
Figura 15. Entalpia padrão de formação da glicose cíclica



Fonte: autoria própria

**Passo 4)** Vá a um navegador de internet, pesquise o site “NIST” e, depois de entrar, digite no buscador a frase “beta-D-glucopyranose formation”, ver figura 16.

Figura 16. Uso do site NIST

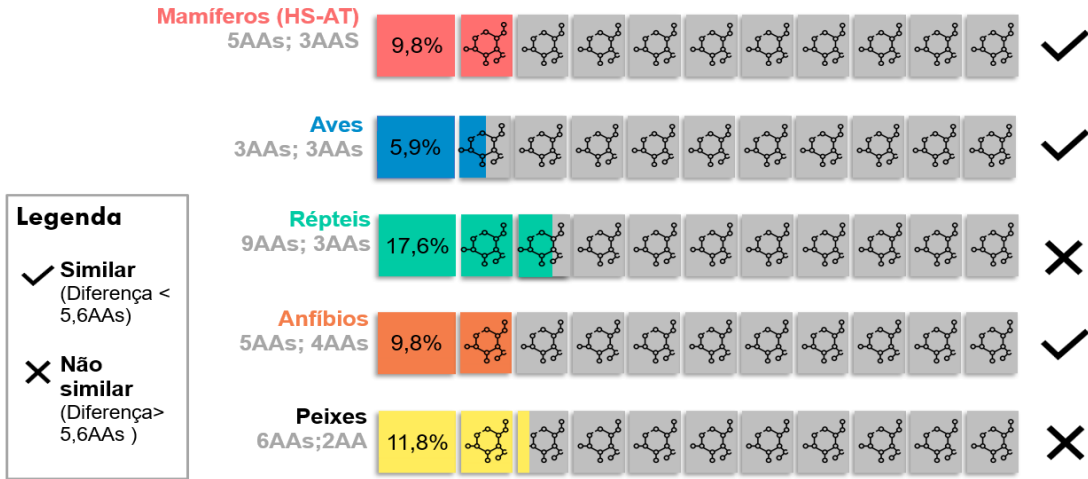


Fonte: autoria própria

Acesse a primeira opção “ $\beta$ -D-Glucopyranose” e, a seguir, vá até o final da página e visualize, em uma tabela, o calor de formação dessa substância. Usando a Lei de Hess altere o dado para o estado físico padrão sólido ( $H_{\text{sublimação}(g \rightarrow s)} = -151,88 \text{ kJ/mol}$ )(CHEMEO, 2016) e calcule a diferença em porcentagem entre o dado do MOPAC ajustado e o dado do NIST.

## Apêndice D - Similaridade Molecular e Química

### Similaridade Molecular



### Similaridade Química

	Massa Molar	Entalpia de Formação	Entalpia de Hidratação	Compactação de Carga	Momento Dipolo	Potencial de Ionização	Afinidade Eletrônica	Dureza	Total
HS - AT					✓	✗	✓	✗	4
HS - SS	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗	8
HS - OA			✓	✓					2
HS - BT		✓	✓	✓			✓		4
BT - OA	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗	8
FSC - OA		✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗	7
FSC - BT	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗	8
Aves	✓					✗	✓	✗	4
Répteis	✓	✓	✓	✓		✗	✓		6
Anfíbios		✓		✓	✓	✗	✓	✗	6
Peixes	✓	✓			✓	✗	✓	✗	6

**Legenda**  
 OA – *Ovis aries*  
 HS – *Homo sapiens*  
 AT – *Aotus trivirgatus*  
 SS – *Sus scrofa*  
 BT – *Bos taurus*  
 FSC – *Felis silvestris catus*

**Padrão**  
 ✓ **Similar: 5 das 8 propriedades** (Massa Molar < 40,24136 g/mol; Entalpia de Formação < 520,50736 kJ/mol; 2,95%; Entalpia de Hidratação < 112,9609037 kJ/mol; 0,51 unidade; Compactação de Carga < 5,80.10<sup>-21</sup> C/Å; Momento Dipolo < 30,20 D; 15,98%; Potencial de ionização < 0,173 eV); Afinidade eletrônica < 0,114 eV; Dureza < 0,067 eV).

