



Desenvolvimento de Modelo Molecular para Polieletrólitos Formadores de Filmes Multicamada

Leonardo Tourasse Galdino

Monografia em Engenharia Química.

Orientador

Prof. Charles Rubber de Almeida Abreu, D.Sc.

Dezembro de 2018

DESENVOLVIMENTO DE MODELO MOLECULAR PARA POLIELETRÓLITOS FORMADORES DE FILMES MULTICAMADA

Leonardo Tourasse Galdino

Monografia em Engenharia Química submetida ao Corpo Docente da Escola de Química,
como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Engenheiro Químico.

Aprovado por:

Frederico Wanderley Tavares, D.Sc.

Bruno Araujo Cautiero Horta, D.Sc.

Thiago Messias Cardozo, D.Sc.

Orientado por:

Charles Rubber de Almeida Abreu,
D.Sc.

Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Dezembro de 2018

Ficha Catalográfica

Galdino, Leonardo Tourasse

Desenvolvimento de modelo molecular para polieletrólitos formadores de filmes multicamada / Leonardo Tourasse Galdino.

Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2018. ix, 73 p.; il.

(Monografia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, 2018.

Orientador: Charles Rubber de Almeida Abreu

1. Dinâmica Molecular. 2. Mecânica quântica. 3. Polieletrólitos. 4. Monografia. (Graduação – UFRJ/EQ). 5. Charles Rubber de Almeida Abreu. I. Desenvolvimento de modelo molecular para polieletrólitos formadores de filmes multicamada.

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus avós que construíram as bases
sobre as quais tudo pôde ser feito

Citação

Muitas coisas não ousamos empreender por parecerem difíceis;
entretanto, são difíceis porque não ousamos empreendê-las.

Sêneca

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, em especial a meus pais, pelo constante incentivo e apoio

Ao Prof. Charles Rubber de Almeida Abreu pela orientação desse trabalho.

Aos colegas do laboratório ATOMS pela proveitosa ajuda e comentários durante a execução do trabalho.

A equipe do Núcleo Avançado de Computação de Alto Desempenho pelo pronto suporte na utilização do Supercomputador Lobo Carneiro.

Resumo da Monografia apresentada à Escola de Química como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Engenheiro Químico.

DESENVOLVIMENTO DE MODELO MOLECULAR PARA POLIELETRÓLITOS FORMADORES DE FILMES MULTICAMADA

Leonardo Tourasse Galdino

Dezembro, 2018

Orientador: Prof. Charles Rubber de Almeida Abreu, Dsc

Filmes multicamada de polieletrólitos (PEM, do inglês *Polyelectrolyte MultiLayer*) são formados por camadas alternadas de polieletrólitos de cargas opostas. Podem-se aplicar tais sistemas em liberação controlada de fármacos. Os polissacarídeos alginato e quitosana se apresentam como alternativas de polieletrólitos, dado que são biocompatíveis. A quitosana, ou poli[β -(1-4)-2-amino-2-desoxi-D-glicose], é sintetizada a partir da quitina, um composto presente em carapaças de crustáceos. O alginato, presente em algas marinhas marrons, é um heteropolímero constituído por monômeros de ácidos L-gulurônico e D-manurônico.

Esses sistemas podem ser estudados com a técnica da dinâmica molecular, a qual permite simular as interações entre os constituintes do sistema. Nessas simulações, é importante definir o potencial de interação entre os átomos estudados, conhecido como campo de força. Um dos modelos indicados para sistemas constituídos por polissacarídeos é o GLYCAM06. Os parâmetros de carga parcial para as moléculas estudadas não estão englobados na versão original do campo de força. Neste trabalho esses parâmetros foram calculados através da metodologia padrão para esse campo de força.

Inicialmente, emprega-se um método de química quântica para se obter a geometria de menor energia. A partir dessa geometria, calcula-se o Potencial Molecular Eletrostático (MEP), seguido de ajuste das cargas parciais. Com essas cargas, executa-se uma simulação de dinâmica molecular da molécula estudada em solução aquosa, a partir da qual extraem-se diversas conformações moleculares. Calcula-se, então, a configuração de menor energia de cada uma dessas conformações, mantendo-se fixos os ângulos de diedro dos grupamentos exocíclicos. Calcula-se, então, o MEP e ajustam-se as cargas parciais de cada uma dessas configurações. As cargas parciais finais são obtidas através da média das cargas parciais calculadas para cada configuração.

SUMÁRIO

Capítulo 1 – Introdução.....	1
1.1 - Objetivos.....	1
Capítulo 2 – Embasamento Teórico	2
2.1 – Quitina e quitosana.....	2
2.2 – Alginato	4
2.3 – Mecânica quântica	7
2.3.1 - Introdução matemática.....	7
2.3.2 - Postulados da mecânica quântica.....	9
2.3.3 - Modelo da partícula em uma caixa unidimensional.....	16
2.3.4 - Átomo Hidrogenóide.....	21
2.3.5 - Sistemas poliatômicos.....	27
2.3.6 - Potencial Molecular Eletrostático.....	30
Capítulo 3 – Metodologia.....	32
Capítulo 4 – Resultados	45
Capítulo 5 – Conclusões e Trabalhos Futuros.....	63
Referências Bibliográficas	64

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-acetilamino-2-desoxi-D-glicose (esquerda) e 2-amino-2-desoxi-D-glicose (direita); Hidrogênio em branco, Oxigênio em vermelho, Nitrogênio em azul e Carbono em ciano.....	2
Figura 2 - ácido α -L-gulurônico (esquerda) e ácido β -D-manurônico (direita), Hidrogênio em branco, Oxigênio em vermelho e Carbono em ciano	4
Figura 3 - Modelo caixa de ovo de reticulação, no qual os blocos GGGG de cadeias de alginato são representados como linhas (DONATI <i>et al.</i> , 2005).....	6
Figura 4 - Caixa unidimensional com barreiras infinitas de potencial (LEVINE, 2014).	17
Figura 5 - Funções de onda de uma partícula em uma caixa unidimensional para diferentes números quânticos(LEVINE, 2014).	20
Figura 6 - Funções densidade de probabilidade de uma partícula em uma caixa unidimensional para diferentes números quânticos(LEVINE, 2014).....	20
Figura 7 - Átomo hidrogenóide, mN é a massa do núcleo, m_e é a massa do elétron, CM é o centro de massa do sistema elétron-núcleo, rN é o vetor posição do núcleo, r_e é o vetor posição do elétron, R é o vetor posição do centro de massa e r é o vetor elétron núcleo (LEVINE, 2014).	22
Figura 8 - Átomo hidrogenóide após simplificações (LEVINE, 2014).....	24
Figura 9 - Quitina (2-acetilamino-2-desoxi-D-glicose).....	32
Figura 10 - Quitosana (2-amino-2-desoxi-D-glicose positivamente carregada) à esquerda e quitosana neutra (2-amino-2-desoxi-D-glicose neutro) à direita.....	33
Figura 11 - Guluronato (ácido α -L-gulurônico negativamente carregado) à esquerda e ácido gulurônico (ácido α -L-gulurônico neutro) à direita.	33
Figura 12 - Manuronato (ácido β -D-manurônico negativamente carregado) à esquerda e ácido manurônico (ácido β -D-manurônico neutro) à direita	34
Figura 13 - Procedimento para obtenção dos parâmetros de carga do modelo GLYCAM	34
Figura 14 – Desvios.....	49
Figura 15 - Desvios em relação a carga calculada pelo Gaussian para diversas tolerâncias do GAMESS.....	53
Figura 16 - Desvios das cargas finais da molécula de quitina.....	57

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Tipos de átomos do campo de força GLYCAM06 presentes nos compostos simulados.....	40
Tabela 2 - Parâmetros para as ligações presentes nos compostos simulados.....	40
Tabela 3 - Parâmetros para os ângulos presentes nos compostos simulados	41
Tabela 4 - Parâmetros para os diedros próprios presentes nos compotos simulados	42
Tabela 5 - Parâmetros para os diedros impróprios presentes nos compostos simulados	43
Tabela 6 - Parâmetros para água e para os íons sódio e cloreto	43
Tabela 7 - Diedros fixados na quitina.....	43
Tabela 8 - Diedros fixados na quitosana	43
Tabela 9 - Diedros fixados na quitosana neutra	44
Tabela 10 - Diedros fixados no guluronato e ácido gulurônico	44
Tabela 11 - Diedros fixados no manuronato e ácido manurônico	44
Tabela 12 - Quitina, validação inicial.....	45
Tabela 13 - Quitina, cálculo sem otimização da geometria.....	46
Tabela 14 - Quitina, cálculos empregando o algoritmo de reorientação molecular.	48
Tabela 15 - Quitina, cargas ajustadas para diferentes estimativas iniciais.....	50
Tabela 16 - Quitina, cargas para várias tolerâncias	51
Tabela 17 - Quitina, desvios para várias tolerâncias	52
Tabela 18 - Quitina, cargas finais para várias tolerâncias	54
Tabela 19 - Quitina, desvios para várias tolerâncias	55
Tabela 20 - Quitina, desvio padrão para várias tolerâncias	56
Tabela 21 - Quitosana.....	58
Tabela 22 - Quitosana neutra.....	59
Tabela 23 - Manuronato	60
Tabela 24 - Ácido manurônico	60
Tabela 25 - Guluronato.....	61
Tabela 26 - Ácido gulurônico.....	62

Capítulo 1 – Introdução

Sistemas constituídos por multicamadas de polieletrólitos (PEM, do inglês *Polyelectrolyte MultiLayer*) são filmes formados por camadas alternadas de polieletrólitos de cargas opostas. Dentre as diversas técnicas empregadas para sua construção, destaca-se a metodologia Layer-by-Layer (LbL). Na técnica LbL, realizam-se adsorções sucessivas de polieletrólitos de cargas opostas na superfície de um substrato carregado. A implementação prática dessa técnica é simples e consiste, basicamente, em imersões sucessivas de um substrato em soluções de polieletrólitos, intercaladas com lavagens com água destilada entre as deposições, de forma a se retirar moléculas fracamente adsorvidas à superfície. Existem pesquisas para se aplicar tais sistemas em diversas áreas, como, por exemplo, em liberação controlada de fármacos. Nesse contexto, os polissacarídeos alginato e quitosana se apresentam como excelentes alternativas de polieletrólitos, dado que têm origem biológica e são biocompatíveis. A quitosana, ou poli[β -(1-4)-2-amino-2-desoxi-D-glicose], é sintetizada por uma reação de desacetilação total ou parcial da quitina, um composto presente em carapaças de crustáceos e exoesqueletos de artrópodes. O alginato, por sua vez, é um heteropolímero natural que pode ter diferentes formulações, sendo constituído por monômeros de ácidos L-gulurônico (G) e D-manurônico (D) em diferentes proporções. Trata-se de um composto presente em algas marinhas marrons. Os fenômenos envolvidos nesses sistemas são complexos e ainda não são completamente compreendidos. A técnica da Dinâmica Molecular permite que se simulem classicamente, em nível atômico, as interações entre os constituintes do sistema e que se correlacionem essas interações, através da Termodinâmica estatística, a propriedades macroscópicas do sistema. A Dinâmica Molecular se apresenta, então, como ferramenta de grande utilidade para estudos mais detalhados dos PEMs. Para tratar de forma clássica sistemas moleculares cujo comportamento é essencialmente quântico as simulações de Dinâmica Molecular empregam um grande conjunto de parâmetros para imitar o comportamento atômico e molecular. Tais parâmetros podem ser provenientes, por exemplo, de ajustes que visam reproduzir alguma propriedade macroscópica do sistema. Muitas vezes, entretanto, esses parâmetros são obtidos através de cálculos de mecânica quântica, por meio dos quais obtêm-se valores de energia de interação entre átomos, para o ajuste de parâmetros. Devido ao grande número de possíveis sistemas a serem simulados nem sempre se encontram disponíveis todos os parâmetros necessários a execução de tais simulações. Isso é especialmente problemático quando se tratam de parâmetros de interação eletrostática, os quais não são transferíveis entre diferentes moléculas. Para o caso das moléculas de quitosana e de alginato no campo de força GLYCAM06 os parâmetros de interação eletrostática não estão disponíveis.

1.1 - Objetivos

O objetivo deste trabalho é calcular os parâmetros de interação eletrostática do modelo GLYCAM06 necessários a execução de simulações de Dinâmica Molecular. Os parâmetros obtidos contemplarão as formas neutras e carregadas dos monossacarídeos que compõe as moléculas de quitina, quitosana e alginato.

Capítulo 2 – Embasamento Teórico

2.1 – Quitina e quitosana

O polissacarídeo quitina é o segundo polímero mais abundante na natureza, somente sendo menos comum que a celulose (LI; GREENE, 2010). Cabe aqui ressaltar que a celulose e a quitina apresentam alta similaridade estrutural. Esse composto foi descoberto pelo químico francês Henri Braconnot em 1811, a partir de materiais extraídos de diversos tipos de fungos (MUZZARELLI *et al.*, 2012). A quitina é um copolímero de unidades de 2-acetilamino-2-desoxi-D-glicose, também conhecida como N-acetil-D-glicosamina, e 2-amino-2-desoxi-D-glicose, também conhecida como D-glicosamina, unidos por ligações β -(1-4). Essencialmente, essas duas unidades se diferem pela presença de um grupamento N-acetil ou de um grupamento amino, ligados ao mesmo carbono do anel, como mostrado na Figura 1. Se classificam como quitina compostos em que mais da metade das unidades que compõem a cadeia são de 2-acetilamino-2-desoxi-D-glicose. Por sua vez, compostos em que mais da metade das unidades que compõe a cadeia são de 2-amino-2-desoxi-D-glicose são classificados como quitosana.

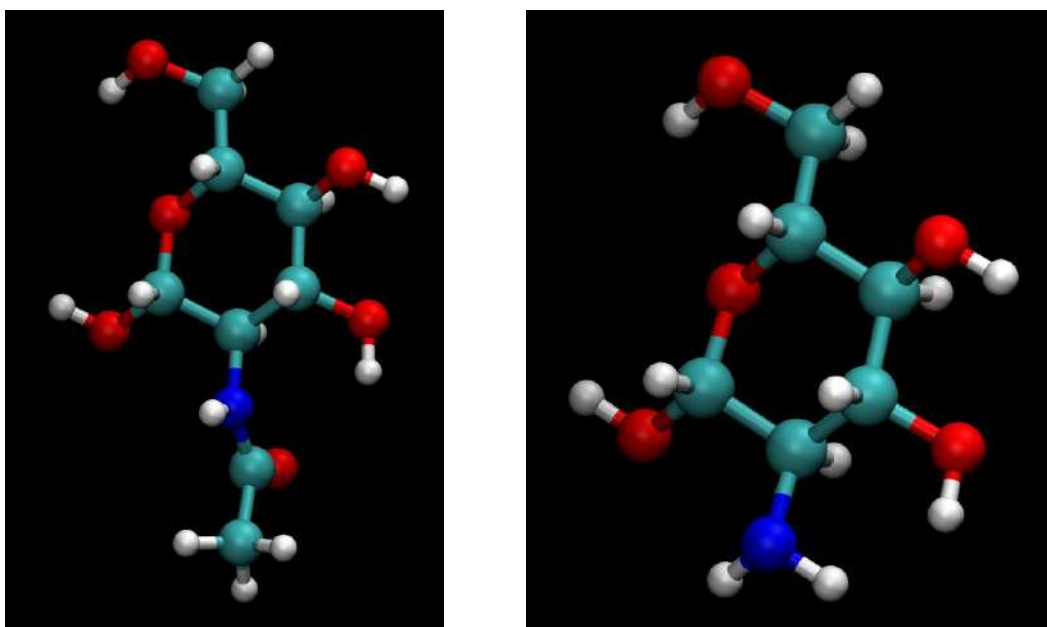


Figura 1-acetilamino-2-desoxi-D-glicose (esquerda) e 2-amino-2-desoxi-D-glicose (direita); Hidrogênio em branco, Oxigênio em vermelho, Nitrogênio em azul e Carbono em ciano

A quitina pode ser obtida a partir de animais terrestres, como insetos e artrópodes, de animais marinhos ou aquáticos, como moluscos e crustáceos, ou ainda de microrganismos, como fungos e leveduras. Industrialmente, destacam-se como principal fonte de quitina os resíduos do processamento de crustáceos e moluscos como, por exemplo, carapaças de caranguejos. O processo de extração clássico é simples e consiste de três etapas: desmineralização, desproteíntização e descoloração (CAMPANA-FILHO *et al.*, 2007; EL KNIDRI *et al.*, 2018). A desmineralização promove retirada de sais inorgânicos, principalmente CaCO_3 no caso de crustáceos, através da ação de um ácido.

A desproteinização consiste na retirada de proteínas empregando-se bases ou proteases. Por fim, a descoloração visa a retirada de melanina e outros pigmentos através do tratamento com peróxido de hidrogênio ou solução de permanganato de potássio. É importante destacar que existem processos biotecnológicos para a extração da quitina (EL KNIDRI *et al.*, 2018; SEDAGHAT *et al.*, 2017), além de pesquisas que visam o emprego de solventes eutéticos profundos (SARAVANA *et al.*, 2018) nesses processos.

A quitosana também pode ser extraída da natureza, a partir de fontes similares às fontes de quitina. Entretanto, comercialmente ela é obtida através da desacetilação da quitina. Nesse processo, os grupamentos N-acetil das unidades de 2-acetilamino-2-desoxi-D-glicose são substituídos por grupamentos amino, transformando-as, assim, em unidades de 2-amino-2-desoxi-D-glicose. Uma das propriedades mais importantes da quitosana é seu grau de desacetilação, já que essa propriedade afeta outras como, por exemplo, viscosidade e solubilidade. O grau de desacetilação fornece a extensão em que ocorreu a substituição dos grupamentos N-acetil pelos grupamentos amino. Assim, uma amostra que apresente grau de desacetilação de 100% corresponde a um polissacarídeo que contém somente unidades de 2-amino-2-desoxi-D-glicose, ou seja, todos os grupamentos N-acetil foram substituídos por grupamentos amino. De forma análoga uma amostra que apresente grau de desacetilação de 0% corresponde a um polissacarídeo que contém somente unidades de 2-acetilamino-2-desoxi-D-glicose. O grau de desacetilação também é importante para se classificar uma molécula em quitina ou quitosana. Na literatura o grau de desacetilação mínimo para determinada amostra ser considerada quitosana varia de 40% a 60% (HUSSAIN; IMAN; MAJI, 2013). Como mencionado anteriormente, neste trabalho consideramos quitosana quaisquer moléculas que apresentem grau de desacetilação maior que 50%. Experimentalmente, a desacetilação consiste, de forma simplificada, no tratamento da quitina com uma solução básica, normalmente NaOH, a elevadas temperaturas e por longos períodos de tempo. Nesse procedimento o grau de desacetilação pode ser controlado ao se variar o tempo de reação, a concentração da solução alcalina e a temperatura da reação. Quanto mais severas as condições reacionais, maior será o grau de desacetilação obtido (YAGHOBI; HORMOZI, 2010).

Dentre as diversas propriedades da quitosana, destaca-se seu caráter de polímero catiônico. Os grupos amino das unidades de 2-amino-2-desoxi-D-glicose apresentam $pK_a=6,3$ (PILLAI; PAUL; SHARMA, 2009). Assim, quando a quitosana se encontra em soluções com valores de pH menores que 6,3, os grupos NH_2 são protonados, levando à formação de grupos $(NH_3)^+$ e, assim, transformando o polímero em um polícatión. Por outro lado, em soluções básicas ocorre a desprotonação de tais grupamentos, tornando a quitosana neutra e insolúvel. Outros importantes aspectos da quitosana são suas propriedades antimicrobianas, as quais estão relacionadas ao seu caráter de polícatión e sua interação com fosfolípidios da membrana celular (ELSABEE; ABDU, 2013; VERLEE; MINCKE; STEVENS, 2017). Por fim, é interessante ressaltar a biocompatibilidade da quitosana com tecidos vivos, o que permite que essa seja empregada em regeneração de ossos, engenharia de tecidos e outras áreas correlatas (CHEN *et al.*, 2016).

Industrialmente, a quitosana é, assim como a quitina, utilizada em diversos setores (BARIKANI *et al.*, 2014; HAMED; ÖZOGUL; REGENSTEIN, 2016). Na indústria de alimentos, suas propriedades antimicrobianas as tornam úteis como agentes preservantes, sendo também empregadas como agentes espessantes e estabilizantes. Na indústria de cosméticos esses compostos são empregados como aditivos em cremes, loções, xampus e pastas de dente. Na agricultura ela pode ser empregada como bioestimulante, promovendo o crescimento no solo de microrganismos antagonistas de fitopatógenos. A quitosana também é empregada no tratamento de água e efluentes, atuando como um agente floculante verde e também como agente quelante para metais pesados como o cobre e o chumbo (BARIKANI *et al.*, 2014).

2.2 – Alginato

O alginato foi descoberto pelo químico escocês Edward Stanford em 1883 (MORGAN, 1997), tendo sido isolado de algas marinhas provenientes da costa da Grã-Bretanha. Trata-se de uma família de polissacarídeos naturais de composição variável e que apresentam diversos grupamentos carboxílicos em sua estrutura. O alginato é um copolímero (polímero formado por mais de um tipo de monômero) do ácido α -L-gulurônico, abreviado como G, e do ácido β -D-manurônico, abreviado como M, unidos por ligações α -(1-4) e β -(1-4), respectivamente. Esses dois sacarídeos estão representados na Figura 2.

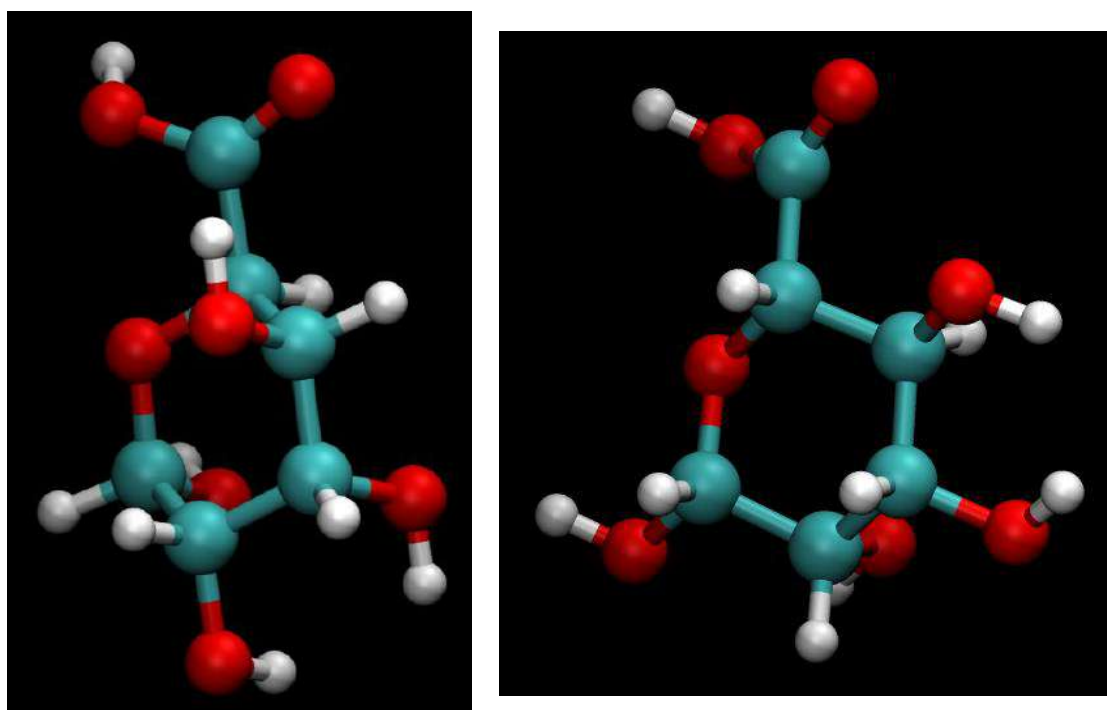


Figura 2 - ácido α -L-gulurônico (esquerda) e ácido β -D-manurônico (direita), Hidrogênio em branco, Oxigênio em vermelho e Carbono em ciano

Entretanto, o alginato não é um copolímero aleatório dos sacarídeos G e M, mas sim formado por blocos de tipos alternados (GMGM) e blocos de tipos idênticos (GGGG ou MMMM), em diferentes proporções (PAWAR; EDGAR, 2012).

Na natureza, o alginato é produzido por algas marinhas, sendo encontrado principalmente em algas marinhas marrons da classe *Phaeophyceae*. Diversas bactérias também produzem biofilmes ricos em alginato (CAMPOS *et al.*, 1996). Tais biofilmes bacterianos apresentam função protetora uma vez que, por exemplo, dificultam a ação de antibióticos sobre a bactéria. Entretanto, comercialmente, o alginato só é obtido a partir de algas marinhas (PAWAR; EDGAR, 2012).

Comercialmente, o alginato é obtido de algas marinhas marrons. De forma simplificada, o processo de extração do alginato consiste, inicialmente, na moagem das algas, seguido de uma lavagem com ácido para a retirada de compostos solúveis em meio ácido. A extração do alginato das algas marinhas é feita empregando-se uma solução alcalina, tipicamente de NaOH, que solubiliza o ácido algínico. A solução contendo alginato é então filtrada, e o alginato é precipitado da solução como alginato de cálcio. Por fim, pode-se obter o ácido algínico ao se tratar o alginato de cálcio com HCl diluído (GOMEZ *et al.*, 2009; LEE; MOONEY, 2012). A composição do alginato obtido por essa via varia muito em função das condições em que as algas crescem, da estação do ano, do tipo de alga e da parte da planta que é processada (INDERGAARD; SKJÅK-BRÆK, 1987). Uma vez que o alginato exerce papel estrutural nas algas marinhas, sua composição varia em função dos requisitos mecânicos em cada condição ambiental externa. Em última análise, esses efeitos alteram os tipos de sacarídeos que compõem o alginato, assim como os tipos de blocos presentes na cadeia polimérica.

Dentre as diversas propriedades do alginato, destaca-se seu caráter de polímero aniônico. As unidades de ácido α -L-gulurônico e de ácido β -D-manurônico exibem carboxilas que apresentam $pK_a=3,65$ e $pK_a=3,38$, respectivamente. Assim, quando a solução apresenta pH superior a esses valores, os grupamentos COOH são desprotonados, levando à formação de grupos COO^- , transformando o polímero em um poliânion. Por outro lado, em soluções que apresentem valores de pH menores que ambos os valores de pK_a , ocorre a protonação de tais grupamentos, tornando o alginato neutro e causando sua precipitação (PAWAR; EDGAR, 2012).

Pode-se afirmar que a mais importante propriedade do alginato é sua capacidade de formar géis em condições brandas (JEN; WAKE; MIKOS, 2000). Dentre as diversas técnicas de gelificação disponíveis, a reticulação iônica se destaca pois é capaz de promover a formação de géis de alginato, praticamente sem alterar a temperatura da solução e em valores de pH neutros, tornando o gel atrativo para aplicações biotecnológicas. O processo de gelificação é promovido pela adição de cátions multivalentes como Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} e Pb^{2+} (CHIEW *et al.*, 2016; DECHOJARASSRI *et al.*, 2018; HECHT; SREBNIK, 2016; ŞANLI; İŞIKLAN, 2006; WANG *et al.*, 2017). Acredita-se que somente os blocos que são compostos unicamente por resíduos G participam do processo de reticulação com cátions multivalentes para formarem géis. A estrutura dos blocos GGGG facilita a ocorrência da coordenação entre esse segmento do polímero e os cátions multivalentes. Isso permite que um segmento GGGG de um polímero se junte a um segmento GGGG de outro polímero para coordenar um conjunto de cátions polivalentes, formando uma estrutura conhecida como caixa de ovo (*egg-box*)

(GRANT *et al.*, 1973), e assim reticulando o sistema. Esse fenômeno está representado na Figura 3.

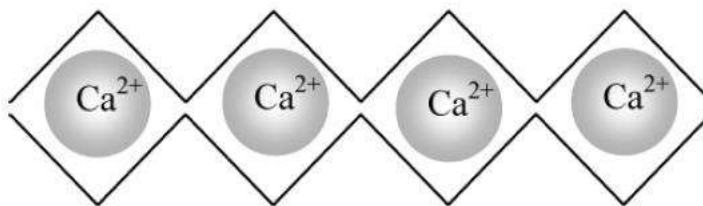


Figura 3 - Modelo caixa de ovo de reticulação, no qual os blocos GGGG de cadeias de alginato são representados como linhas (DONATI *et al.*, 2005)

Além disso, é interessante comentar que o alginato é um biopolímero não tóxico e biocompatível (GEORGE; ABRAHAM, 2006) e, portanto, pode ser empregado na área biomédica.

Devido a suas propriedades, o alginato é utilizado na indústria de alimentos como agente espessante, estabilizante e promotor da formação de géis. Uma de suas aplicações é na produção de sorvetes uma vez que ele consegue reduzir o tamanho dos cristais de gelo formados durante o congelamento (REGAND; GOFF, 2003). Pode, também, ser empregado como espessante em geleias.

Na área biotecnológica a capacidade do alginato em formar géis é explorada na imobilização de células e enzimas (CHENG *et al.*, 2014; INYAI *et al.*, 2018; XU *et al.*, 2017). Uma vez que o alginato consegue formar géis a temperaturas próximas à ambiente e em valores de pH próximos a 7,0, o processo de gelificação e imobilização de células e enzimas praticamente não prejudica a atividade destes biocatalizadores (TAN; TAKEUCHI, 2007). A imobilização desses agentes em géis de alginato é muito interessante do ponto de vista dos processos biotecnológicos, já que ela permite atingir maiores densidades de células em biorreatores, diminuindo assim o tempo reacional ou o tamanho do reator. Além disso, facilita-se a recuperação do biocatalizador, permitindo sua reutilização.

O alginato também se encontra em diversas aplicações biomédicas. Ele pode ser aplicado em engenharia de tecidos (BIDARRA; BARRIAS; GRANJA, 2014; MARKSTEDT *et al.*, 2015; REAKASAME; BOCCACCINI, 2018; WANG *et al.*, 2011; ZHANG; HUANG; JIN, 2017), onde é utilizado, por exemplo, como uma matriz para o crescimento de tecidos celulares. Isso se deve a sua semelhança com glicosaminoglicanos, um importante componente da matriz extracelular humana (BHATTARAI *et al.*, 2006). Também encontra aplicações em liberação controlada de fármacos, sendo empregado em partículas para a administração oral de insulina (DÉAT-LAINÉ *et al.*, 2013; KADIR; MOKHTAR; WONG, 2013; LOPES *et al.*, 2016), de quimioterápicos tais como a doxorubicina (FENG *et al.*, 2014; GONÇALVES *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2015), ou ainda de proteínas (GEORGE; ABRAHAM, 2006; WANG *et al.*, 2007).

Por fim, é interessante comentar que o alginato também encontra aplicações na área de tratamento de resíduos. Muitas vezes, nesse caso, o alginato é empregado, em

associação a outros materiais para a retirada de metais pesados tais como o cobre e o chumbo, de um meio aquoso (BÉE *et al.*, 2011; ESMAEILI; AGHABABAI BENI, 2015; ESMAEILI; KHOSHNEVISAN, 2016; FENG *et al.*, 2018).

2.3 – Mecânica quântica

2.3.1 - Introdução matemática

Antes de iniciarmos a apresentação da parte de mecânica quântica propriamente dita apresentaremos alguns conceitos e notações matemáticas necessárias ao seu entendimento.

Vetor: Objetos matemáticos para os quais é possível definir operações de adição, subtração e produto por um escalar. Normalmente para se representar um vetor v , especialmente nos espaços bidimensionais e tridimensionais, emprega-se a notação \vec{v} . Existem, entretanto, outras notações para representa-los. Uma delas é a notação criada por Paul Dirac que representa um vetor v como $|v\rangle$, também chamado de “ket”, e é largamente utilizada me mecânica quântica.

Espaço vetorial: conjunto de vetores no qual as operações acima estão definidas. Toda operação acima definida deve resultar em um vetor que está contido no espaço vetorial. Além disso, uma combinação linear de vetores contidos em um mesmo espaço vetorial deve resultar em um vetor também contido nesse espaço.

Independência linear: um conjunto de vetores é dito linearmente independente se não for possível obter nenhum de seus elementos a partir da combinação linear do outros. A dimensão do espaço vetorial é dada pelo maior número de vetores linearmente independentes que aquele espaço pode conter. Qualquer conjunto linearmente independente que tenha um número de vetores igual a dimensão do espaço será um conjunto completo ou uma base. A partir dos vetores de uma base pode-se gerar qualquer vetor contido naquele espaço.

Produto escalar: operação que leva um par de vetores a um escalar. Na notação de Dirac o produto escalar entre os vetores $|v\rangle$ e $|w\rangle$ é $\langle v|w\rangle = a$. Nesse caso, a notação do produto escalar é constituída pela união de um vetor $|w\rangle$ (“ket”) com um conjunto de instruções representado por $\langle v|$ (“bra”) formando assim um “braket”. Para o caso de um vetor tridimensional o “bra” transforma o vetor coluna em um vetor linha e transforma seus elementos em seus complexos conjugados. Isso advém das propriedades que devem ser obedecidas por uma operação de produto escalar. Essas propriedades são:

$$\langle v|v\rangle > 0, \forall |v\rangle \neq 0$$

$$\langle v|w\rangle = (\langle w|v\rangle)^*, * \text{ indica o complexo conjugado}$$

$$\langle v|a|w\rangle = \langle w|aw\rangle = a \langle v|w\rangle, \text{ sendo } a \text{ um escalar}$$

$$\langle av|w\rangle = (\langle w|av\rangle)^* = (a \langle w|v\rangle)^* = a^*(\langle w|v\rangle)^* = a^* \langle v|w\rangle$$

$$\langle v|x+w\rangle = \langle v|x\rangle + \langle v|w\rangle$$

Norma de $|v\rangle$: $\sqrt{\langle v|v\rangle}$

Ortogonalidade de vetores: $\langle v|w\rangle = 0$

$|v\rangle$ é dito normalizado se $\langle v|v\rangle = 1$

Para a interpretação de vetores como funções temos a seguinte definição para o produto escalar:

$$\langle f|g\rangle = \int_{-\infty}^{+\infty} f^*(x)g(x)dx \quad (1)$$

Função escalar: leva um número a um número $x \rightarrow f(x)$

Operador: leva um vetor a outro vetor, representado por \hat{O} . Temos como exemplo o operador derivada:

$$\frac{d}{dx}e^x = e^x \quad (2)$$

$$\frac{d}{dx}x^2 = 2x \quad (3)$$

Os operadores podem ser lineares, nesse caso vale:

$$\hat{O}(C_1f_1 + C_2f_2) = C_1\hat{O}f_1 + C_2\hat{O}f_2 \quad (4)$$

Funcional: leva um vetor a um número. Temos como exemplo o “bra”, $\langle v|$.

Comutador: $[\hat{O}_1, \hat{O}_2] = \hat{O}_1\hat{O}_2 - \hat{O}_2\hat{O}_1$, se $[\hat{O}_1, \hat{O}_2]f = 0, \forall f$ dizemos que os operadores comutam.

Equação de autovalor-autovetor: Autovetor ou, para o caso de funções, Autofunção é um vetor que quando operado por determinado operador resulta no mesmo vetor multiplicado por uma constante chamada autovalor.

$$\hat{O}|f_i\rangle = a_i|f_i\rangle \quad (5)$$

Duas funções são ditas degeneradas se elas têm o mesmo autovalor atribuído a elas

Operador Hermitiano: é um operador que obedece a seguinte equação:

$$\langle f_v|\hat{A}|f_w\rangle = (\langle f_w|\hat{A}|f_v\rangle)^*, \forall f_w, f_v \in V \quad (6)$$

Ou equivalentemente

$$\int_{-\infty}^{+\infty} f_v^* \hat{A} f_w dq = \int_{-\infty}^{+\infty} f_w (\hat{A} f_v)^* dq \quad (7)$$

Além disso os operadores Hermitianos possuem uma série de propriedades as quais podem ser provadas, mas aqui só serão listadas

- 1) Os autovalores dos operadores Hermitianos são sempre reais
- 2) Os autovetores não degenerados de um operador Hermitiano são sempre ortogonais. No caso de autovetores degenerados, eles sempre podem ser ortogonalizados.
- 3) Os autovetores de um operador Hermitiano constituem uma base para o espaço vetorial.
- 4) Se dois operadores Hermitianos \hat{A} e \hat{B} comutam, é sempre possível selecionar uma base de autovetores comum aos dois operadores.
- 5) Se dois operadores Hermitianos \hat{A} e \hat{B} têm uma base de autovetores em comum, eles necessariamente comutam.

2.3.2 - Postulados da mecânica quântica

1º Postulado

Existe uma função de estado $\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t)$ que descreve um sistema Físico com N partículas em um instante t. Essa função é chamada de Função de onda do sistema e é uma função das coordenadas de cada partícula, $\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N$, e do tempo, t. Essa função é bem-comportada e quadáticamente integrável. A Função de onda contém toda a informação física sobre o sistema.

Afirmar que a função f é quadáticamente integrável significa dizer que ela obedece a seguinte relação:

$$\left| \int_{-\infty}^{+\infty} f^* \cdot f \, d\tau \right| < +\infty \quad (8)$$

Onde:

f é uma função qualquer

f^* é o complexo conjugado da função f

τ representa todas as coordenadas da função f , exceto o tempo

A equação acima indica que ao se integrar o produto escalar da função f e de seu complexo conjugado f^* em todo o seu espaço deve-se obter como resultado um valor finito.

Nesse contexto a função Ψ pode ser interpretada sob a luz do postulado de Born. Esse postulado afirma que a integral

$$\int_{V_n} \dots \int_{V_3} \int_{V_2} \int_{V_1} \Psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) \, d\vec{r}_1 \, d\vec{r}_2 \, d\vec{r}_3 \dots \, d\vec{r}_N \quad (9)$$

Dará a probabilidade de se encontrar simultaneamente a partícula 1 no volume V_1 , a partícula 2 no volume V_2 , a partícula 3 no volume V_3 , ..., a partícula N no volume V_N , no mesmo instante t. A partir dessa expressão pode-se escrever:

$$\int_{V_\infty} \dots \int_{V_\infty} \int_{V_\infty} \int_{V_\infty} \Psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 d\vec{r}_3 \dots d\vec{r}_N \quad (10)$$

$$= 1$$

Onde:

V_∞ representa o volume de todo espaço

O resultado finito obtido na integral acima é garantido pelo 1º Postulado que exige que a Função de onda seja quadraticamente integrável. A equação acima pode ser interpretada como a probabilidade de se encontrarem as partículas de 1 a N, simultaneamente, em todo o volume do espaço, em um determinado instante de tempo t. Nesse caso, evidentemente, o resultado deve ser 1 ou 100%, caso a função de onda esteja normalizada. O produto $\Psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t)$ pode assim ser interpretado como uma função densidade de probabilidade ρ , que também dependerá, a princípio, das posições das partículas e do tempo.

Caso a Função de onda não esteja normalizada o resultado da integral acima será diferente de 1. De todo modo a Função de onda pode ser facilmente normalizada através da expressão abaixo.

$$\int_{V_\infty} \dots \int_{V_\infty} \int_{V_\infty} \int_{V_\infty} \Psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 d\vec{r}_3 \dots d\vec{r}_N \quad (11)$$

$$= M \neq 1$$

$$\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) = \frac{\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t)}{\sqrt{M}} \quad (12)$$

Onde:

$\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t)$ é a Função de onda não normalizada

$\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t)$ é a Função de onda normalizada

2º Postulado

Para toda variável dinâmica A existe um operador hermitiano associado \hat{A} .

Em particular temos para a posição, X, e para o momento linear na direção x, P_x :

$$X \rightarrow \hat{X} \quad (13)$$

$$P_x \rightarrow -i\hbar \frac{\partial}{\partial x} \quad (14)$$

Onde:

$$\hbar = h/2\pi$$

h é a constante de Planck ($6,626 \times 10^{-34} \frac{m^2kg}{s}$)

Através dos operadores para a posição e para o momento linear pode-se construir outros operadores para diversas outras propriedades dinâmicas. Assim obtêm-se, por exemplo, o operador velocidade na direção x , \widehat{v}_x .

$$v_x = \frac{P_x}{m} \rightarrow \widehat{v}_x = -\frac{i\hbar}{m} \frac{\partial}{\partial x} \quad (15)$$

Onde:

m é a massa da partícula

v_x é a velocidade da partícula na direção x

P_x é o momento linear da partícula na direção x

Pode-se escrever ainda o operador energia cinética \widehat{T} , para uma partícula se movendo nas 3 dimensões.

$$T = \frac{mv_x^2 + mv_y^2 + mv_z^2}{2} = \frac{m\left(\frac{P_x}{m}\right)^2 + m\left(\frac{P_y}{m}\right)^2 + m\left(\frac{P_z}{m}\right)^2}{2} \quad (16)$$

$$= \frac{P_x^2 + P_y^2 + P_z^2}{2m}$$

$$\frac{P_x^2 + P_y^2 + P_z^2}{2m} \rightarrow \frac{1}{2m} \left(\left(-i\hbar \frac{\partial}{\partial x} \right) \left(-i\hbar \frac{\partial}{\partial x} \right) + \left(-i\hbar \frac{\partial}{\partial y} \right) \left(-i\hbar \frac{\partial}{\partial y} \right) \right) \quad (17)$$

$$+ \left(-i\hbar \frac{\partial}{\partial z} \right) \left(-i\hbar \frac{\partial}{\partial z} \right)$$

$$\widehat{T} = -\frac{\hbar^2}{2m} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) \quad (18)$$

$$\widehat{T} = -\frac{\hbar^2}{2m} \widehat{V}^2 \quad (19)$$

Além disso também podemos escrever o operador energia ou Hamiltoniano, $\widehat{\mathcal{H}}$.

$$H = T + V \quad (20)$$

$$\widehat{\mathcal{H}} = \widehat{T} + \widehat{V} \quad (21)$$

Onde:

T é a energia cinética

V é a energia potencial

H é a energia total do sistema

Para uma partícula livre, $V = 0$

$$H = T \quad (22)$$

$$\hat{H} = \hat{T} \quad (23)$$

Também é possível obtermos o operador momento angular \hat{L} . O momento angular \vec{L} é dado pelo produto vetorial:

$$\vec{L} = \vec{r} \times \vec{P} \quad (24)$$

Onde:

\vec{L} é o vetor momento angular

\vec{r} é o vetor que dá a posição da partícula

\vec{P} é o vetor momento linear da partícula

Em coordenadas cartesianas

$$\vec{L} = L_x \hat{i} + L_y \hat{j} + L_z \hat{k} \quad (25)$$

$$\vec{r} = x \hat{i} + y \hat{j} + z \hat{k} \quad (26)$$

$$\vec{P} = P_x \hat{i} + P_y \hat{j} + P_z \hat{k} \quad (27)$$

Onde:

$\hat{i}, \hat{j}, \hat{k}$ são os vetores unitários nas direções x, y e z , respectivamente.

Assim:

$$\vec{L} = \begin{vmatrix} \hat{i} & \hat{j} & \hat{k} \\ x & y & z \\ P_x & P_y & P_z \end{vmatrix} \quad (28)$$

$$\vec{L} = (yP_z - zP_y)\hat{i} + (zP_x - xP_z)\hat{j} + (xP_y - yP_x)\hat{k} \quad (29)$$

Portanto os operadores momento angular em cada uma das direções serão:

$$\hat{L}_x = -i\hbar \left(y \frac{\partial}{\partial z} - z \frac{\partial}{\partial y} \right) \quad (30)$$

$$\hat{L}_y = -i\hbar \left(z \frac{\partial}{\partial x} - x \frac{\partial}{\partial z} \right) \quad (31)$$

$$\widehat{L}_z = -i\hbar \left(x \frac{\partial}{\partial y} - y \frac{\partial}{\partial x} \right) \quad (32)$$

3° Postulado

Os únicos valores que uma variável dinâmica A pode assumir em um sistema qualquer são os autovalores do operador quanto-mecânico correspondente.

$$\hat{A}f_i = a_i f_i \quad (33)$$

Onde:

f é a função de onda que descreve o sistema

Portanto, caso se meça a variável dinâmica A de determinado sistema os únicos valores que poderão ser obtidos em tais medições serão os autovalores a_i da equação acima. Como os operadores de interesse são hermitianos os autovalores a_i serão obrigatoriamente reais. Como exemplo temos os autovalores do operador hamiltoniano que darão uma lista dos possíveis valores de energia que o sistema poderá assumir, sem, entretanto, determinar a energia do sistema.

4° Postulado

O valor médio ($\langle A \rangle$) da variável dinâmica A em um sistema físico descrito pela função de onda Ψ é dado por:

$$\begin{aligned} \langle A \rangle &= \int_{-\infty}^{+\infty} \dots \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \Psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) \hat{A} \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \dots d\vec{r}_N \quad (34) \end{aligned}$$

5° Postulado

A evolução temporal de um sistema quanto-mecânico é dado pela Equação de Schrödinger dependente do tempo.

$$i\hbar \frac{\partial \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t)}{\partial t} = \hat{\mathcal{H}} \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) \quad (35)$$

Onde:

$\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t)$ é a Função de onda que descreve o sistema

$\hat{\mathcal{H}}$ é o operador Hamiltoniano do sistema

A Equação de Schrödinger dependente do tempo é uma equação diferencial parcial (EDP) a qual pode ser resolvida. Para isso assumiremos que o operador Hamiltoniano independe do tempo. Assumiremos também que Função de onda é separável em uma parte espacial $\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)$, que depende somente das posições das partículas e em uma parte temporal, $\phi(t)$, que depende do tempo, assim:

$$\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) = \psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N) \phi(t) \quad (36)$$

Aplicando na equação de Schrödinger dependente do tempo e resolvendo.

$$i\hbar \frac{\hat{\partial} (\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N) \phi(t))}{\partial t} = \widehat{\mathcal{H}} (\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N) \phi(t)) \quad (37)$$

$$i\hbar \psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N) \frac{\hat{\partial} \phi(t)}{\partial t} = \phi(t) \widehat{\mathcal{H}} \psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N) \quad (38)$$

$$i\hbar \frac{1}{\phi(t)} \frac{\hat{\partial} \phi(t)}{\partial t} = \frac{1}{\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)} \widehat{\mathcal{H}} \psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N) \quad (39)$$

Na equação acima o termo a esquerda depende somente do tempo, enquanto que o termo a direita depende somente das posições das partículas. Temos que a igualdade dessas duas expressões só valerá caso as mesmas sejam iguais a uma mesma constante W . Portanto podemos escrever:

$$\frac{1}{\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)} \widehat{\mathcal{H}} \psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N) = W \quad (40)$$

Reescrevendo

$$\widehat{\mathcal{H}} \psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N) = W \psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N) \quad (41)$$

A equação acima é conhecida como equação Equação de Schrödinger independente do tempo. Na resolução dessa equação vemos que a constante W representa os autovalores do operador Hamiltoniano independente do tempo e, portanto, dá os valores de energia que o sistema pode assumir. Temos também que as autofunções encontradas serão a solução da parte espacial para a função de onda.

Temos ainda que:

$$i\hbar \frac{1}{\phi(t)} \frac{d}{dt} \phi(t) = W \quad (42)$$

Resolvendo:

$$i\hbar \frac{d\phi(t)}{\phi(t)} = W dt \quad (43)$$

$$\frac{d\phi(t)}{\phi(t)} = \frac{W}{i\hbar} dt \quad (44)$$

$$\frac{d\phi(t)}{\phi(t)} = -\frac{iW}{\hbar} dt \quad (45)$$

$$\ln \phi(t) = -\frac{iWt}{\hbar} + C \quad (46)$$

$$\phi(t) = B e^{-\frac{iWt}{\hbar}} \quad (47)$$

Obtemos assim a solução particular para a equação de Schrödinger dependente do tempo

$$\begin{aligned}\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) &= \psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)\phi(t) \\ &= B\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)e^{-\frac{iWt}{\hbar}}\end{aligned}\quad (48)$$

A partir desse resultado demonstraremos que tanto a função densidade de probabilidade quanto o valor médio de uma determinada propriedade A independem do tempo para a solução particular da equação de Schrödinger dependente do tempo. De fato:

$$\Psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) = B^*\psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)e^{\frac{iWt}{\hbar}}\quad (49)$$

$$\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) = B\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)e^{-\frac{iWt}{\hbar}}\quad (50)$$

$$\begin{aligned}\Psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t)\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) \\ = B^*\psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)e^{\frac{iWt}{\hbar}}B\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)e^{-\frac{iWt}{\hbar}}\end{aligned}\quad (51)$$

$$\begin{aligned}\rho &= \Psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t)\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) \\ &= B^*B\psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)\end{aligned}\quad (52)$$

$$\rho = |B|^2\psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)\quad (53)$$

Aplicando à condição de normalização:

$$|B|^2 \int_{V_\infty} \dots \int_{V_\infty} \int_{V_\infty} \int_{V_\infty} \psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 d\vec{r}_3 \dots d\vec{r}_N = 1\quad (54)$$

$$B = \frac{1}{\sqrt{\int_{V_\infty} \dots \int_{V_\infty} \int_{V_\infty} \int_{V_\infty} \psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 d\vec{r}_3 \dots d\vec{r}_N}}\quad (55)$$

Provamos assim que a função densidade de probabilidade independe do tempo e que a constante B nada mais é do que a constante de normalização. Já para o valor médio de uma propriedade A temos:

$$\begin{aligned}\langle A \rangle \\ = \int_{-\infty}^{+\infty} \dots \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} B^*\psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)e^{\frac{iWt}{\hbar}}\hat{A}B\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)e^{-\frac{iWt}{\hbar}} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \dots d\vec{r}_N\end{aligned}\quad (56)$$

$$\begin{aligned}\langle A \rangle \\ = \int_{-\infty}^{+\infty} \dots \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} B^*B\psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)e^{\frac{iWt}{\hbar}}e^{-\frac{iWt}{\hbar}}\hat{A}\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \dots d\vec{r}_N\end{aligned}\quad (57)$$

$$\langle A \rangle = |B|^2 \int_{-\infty}^{+\infty} \dots \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N) \hat{A} \psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \dots d\vec{r}_N \quad (58)$$

Como queríamos demonstrar. Portanto vemos que as soluções particulares da equação de Schrödinger dependente do tempo são as funções que descrevem os estados estacionários do sistema.

Para o caso geral das soluções da equação de Schrödinger dependente do tempo teríamos:

$$\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) = \sum_n C_n \psi_n(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N) e^{-\frac{iW_n t}{\hbar}} \quad (59)$$

Onde:

n é número de soluções da equação de autovalor-autovetor (equação de Schrödinger dependente do tempo)

Supondo um caso de 2 soluções.

$$\begin{aligned} \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) \\ = C_1 \psi_1(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N) e^{-\frac{iW_1 t}{\hbar}} \\ + C_2 \psi_2(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N) e^{-\frac{iW_2 t}{\hbar}} \end{aligned} \quad (60)$$

A função densidade de probabilidade seria então (omitindo-se a dependência de ψ das coordenadas).

$$\begin{aligned} \Psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N, t) \\ = |C_1|^2 \psi_1^* \psi_1 + |C_2|^2 \psi_2^* \psi_2 + C_1^* C_2 \psi_1^* \psi_2 e^{-\frac{i(W_2 - W_1)t}{\hbar}} \\ + C_2^* C_1 \psi_2^* \psi_1 e^{\frac{i(W_2 - W_1)t}{\hbar}} \end{aligned} \quad (61)$$

Vemos assim que combinações lineares de estados estacionários não são necessariamente estados estacionários, uma vez que dependem do tempo. Esses sistemas não serão discutidos neste trabalho.

2.3.3 - Modelo da partícula em uma caixa unidimensional

Baseados nos 5 postulados da mecânica quântica podemos agora aplica-los a um sistema modelo de uma partícula em uma caixa unidimensional com barreiras infinitas de potencial. Esse sistema pode ser ilustrado pela imagem da Figura 4.

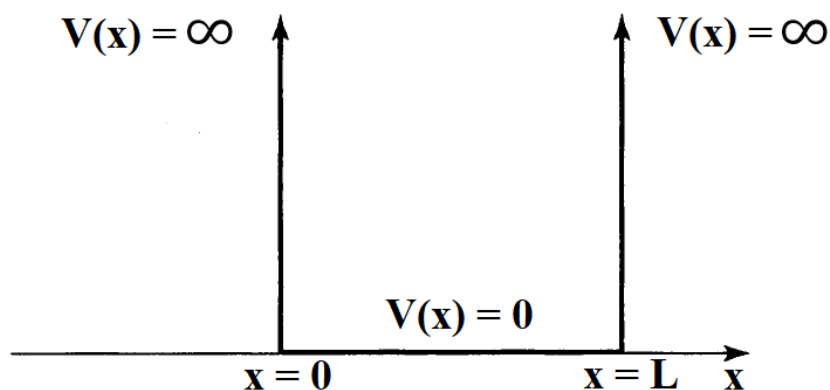


Figura 4 - Caixa unidimensional com barreiras infinitas de potencial (LEVINE, 2014).

Inicialmente assumiremos que podemos aplicar o 1º Postulado a esse sistema, ou seja, assumimos que o sistema pode ser descrito como uma função de onda. Aplica-se então o 5º Postulado e monta-se a Equação de Schrödinger independente do tempo:

$$\widehat{\mathcal{H}} \psi(\vec{r}_1) = E\psi(\vec{r}_1) \quad (62)$$

Pode-se então montar o Hamiltoniano do sistema através do 2º Postulado. Classicamente temos que:

$$E = T + V \quad (63)$$

Onde:

T é a energia cinética

V é a energia potencial

E é a energia total do sistema

Como a partícula não está sujeita a nenhum potencial no interior da caixa, $V = 0$. Assim:

$$E = T = \frac{1}{2}mv_x^2 = \frac{P_x^2}{2m} \quad (64)$$

Onde:

m é a massa da partícula

v_x é a velocidade da partícula na direção x

P_x é o momento linear da partícula na direção x

Portanto:

$$\hat{E} = \widehat{\mathcal{H}} = -\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \quad (65)$$

Substituindo na Equação de Schrödinger independente do tempo:

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \psi(\vec{r}_1)}{\partial x^2} = E\psi(\vec{r}_1) \quad (66)$$

Resolvendo:

$$\frac{\partial^2 \psi(\vec{r}_1)}{\partial x^2} + \frac{2mE\psi(\vec{r}_1)}{\hbar^2} = 0 \quad (67)$$

$$\psi(\vec{r}_1) \left[D^2 + \frac{2mE}{\hbar^2} \right] = 0 \quad (68)$$

$$\lambda^2 + \frac{2mE}{\hbar^2} = 0 \quad (69)$$

$$\lambda = \pm \sqrt{\frac{-2mE}{\hbar^2}} \quad (70)$$

$$\lambda = \pm i \frac{\sqrt{2mE}}{\hbar} \quad (71)$$

$$\psi(x) = Ae^{\frac{xi\sqrt{2mE}}{\hbar}} + Be^{-\frac{xi\sqrt{2mE}}{\hbar}} \quad (72)$$

$$e^{\pm i\theta} = \cos \theta \pm i \sin \theta \quad (73)$$

$$\begin{aligned} \psi(x) = & A \cos\left(\frac{x\sqrt{2mE}}{\hbar}\right) + iA \sin\left(\frac{x\sqrt{2mE}}{\hbar}\right) + B \cos\left(\frac{x\sqrt{2mE}}{\hbar}\right) \\ & - iB \sin\left(\frac{x\sqrt{2mE}}{\hbar}\right) \end{aligned} \quad (74)$$

$$\psi(x) = (A + B) \cos\left(\frac{x\sqrt{2mE}}{\hbar}\right) + i(A - B) \sin\left(\frac{x\sqrt{2mE}}{\hbar}\right) \quad (75)$$

$$\psi(x) = A' \cos\left(\frac{x\sqrt{2mE}}{\hbar}\right) + B' \sin\left(\frac{x\sqrt{2mE}}{\hbar}\right) \quad (76)$$

A probabilidade de encontrarmos a partícula na região de potencial infinito é zero. Assim temos como condições de contorno:

$$\psi(0) = 0 \quad (77)$$

$$\psi(L) = 0 \quad (78)$$

Portanto

$$\psi(0) = A' = 0 \quad (79)$$

$$\psi(L) = B' \sin\left(\frac{L\sqrt{2mE}}{\hbar}\right) = 0 \quad (80)$$

$$\text{Como } B' \neq 0 \quad (81)$$

$$\frac{L\sqrt{2mE}}{\hbar} = n\pi ; n = 1, 2, 3 \dots \quad (82)$$

A energia será então:

$$E_n = \frac{n^2 h^2}{8mL^2} ; n = 1, 2, 3 \dots \quad (83)$$

Vemos na solução acima que a quantização dos valores da energia adveio naturalmente da resolução das equações. B' é a constante de normalização e pode ser facilmente obtida como mostrado abaixo.

$$1 = \int_0^L \psi^*(x)\psi(x)dx = \int_0^L B'^* \sin\left(\frac{x\sqrt{2mE}}{\hbar}\right) B' \sin\left(\frac{x\sqrt{2mE}}{\hbar}\right) dx \quad (84)$$

$$\int_0^L B'^* B' \sin^2\left(\frac{x\sqrt{2mE}}{\hbar}\right) dx = |B'|^2 \int_0^L \sin^2\left(\frac{x\sqrt{2mE}}{\hbar}\right) dx \quad (85)$$

$$\begin{aligned} |B'|^2 \int_0^L \sin^2\left(\frac{x\sqrt{2mE}}{\hbar}\right) dx &= |B'|^2 \int_0^L \sin^2\left(\frac{xn\pi}{L}\right) dx \\ &= |B'|^2 \frac{1}{2} \left(\int_0^L dx - \int_0^L \cos\left(\frac{2xn\pi}{L}\right) dx \right) \end{aligned} \quad (86)$$

$$|B'|^2 \frac{L}{2} = 1 \quad (87)$$

$$|B'| = \sqrt{\frac{2}{L}} \quad (88)$$

Assumindo B' real e não negativo

$$B' = \sqrt{\frac{2}{L}} \quad (89)$$

Logo a função de onda que descreve o sistema será:

$$\psi_n(x) = \sqrt{\frac{2}{L}} \sin\left(\frac{xn\pi}{L}\right) ; n = 1, 2, 3 \dots \quad (90)$$

Nas expressões da energia e da função de onda n é chamado de número quântico. Para cada valor do número quântico obteremos uma função de onda e um valor de energia diferentes, correspondentes a cada possível estado do sistema. Quanto maior for o valor de n maior será a energia do estado correspondente. Esses estados que apresentam energias maiores que a energia mínima ($n = 1$) que o sistema pode ter são chamados de

estados excitados. As funções de onda para diferentes estados do sistema são apresentadas nos gráficos da Figura 5. Já as funções densidade de probabilidade correspondentes são apresentadas nos gráficos da Figura 6.

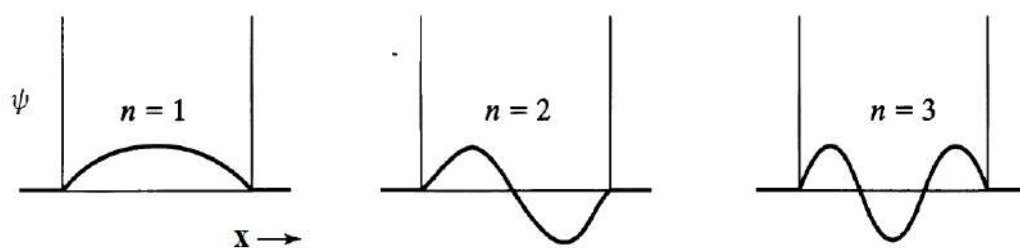


Figura 5 - Funções de onda de uma partícula em uma caixa unidimensional para diferentes números quânticos(LEVINE, 2014).

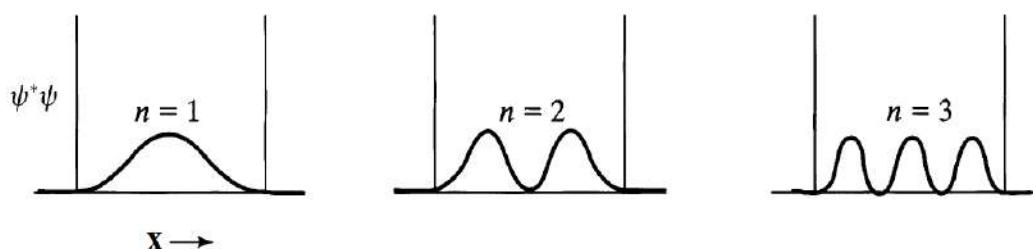


Figura 6 - Funções densidade de probabilidade de uma partícula em uma caixa unidimensional para diferentes números quânticos(LEVINE, 2014).

Nota-se nos gráficos da Figura 5 que existem pontos em que a função de onda é zero, tais pontos são denominados nós. Percebe-se também que o número de nós cresce a medida que n aumenta, influenciando diretamente na forma das funções densidade de probabilidade. Classicamente, uma partícula com energia fixa em uma caixa unidimensional se move com velocidade constante dentro da caixa, colidindo elasticamente com as duas paredes da mesma. Como consequência a função densidade de probabilidade será uma constante, apresentando valores iguais para todos os pontos da caixa. Já para o sistema quanto mecânico equivalente o valor da função densidade de probabilidade varia ao longo do comprimento da caixa, como mostrado nos gráficos da Figura 6.

Nesse ponto é importante comentar que a probabilidade de se encontrar a partícula em um ponto qualquer específico da caixa é zero enquanto que a densidade de probabilidade pode ser diferente de zero nesse mesmo ponto. Isso ocorre, pois, a probabilidade de se encontrar a partícula em determinada região é a integral da função densidade de probabilidade na mesma região. Para o caso de uma partícula em uma caixa unidimensional isso corresponde a área sob a função densidade de probabilidade nessa determinada região. Como a área sob um único ponto de uma função é zero a probabilidade de encontrar a partícula em um ponto específico será zero.

Percebe-se também nos gráficos da Figura 6 que, para o menor nível de energia, existe uma maior probabilidade de encontrarmos a partícula próxima ao meio da caixa. Já para $n = 2$ a probabilidade de encontrarmos a partícula próximo ao meio da caixa é bem

baixa. Nesse caso a maior probabilidade de se encontrar a partícula será nas proximidades dos dois picos da função densidade de probabilidade. Nota-se ainda que para uma região muito estreita no meio da caixa com $n = 2$ a probabilidade será tão baixa que poderíamos considerá-la praticamente zero. Dessa observação surge o questionamento de como a partícula poderia então passar de uma metade da caixa para a outra sem passar pelo meio da mesma. Esse tipo de questionamento para, por exemplo, um elétron mostra que ele não se comporta como uma partícula, da forma como ela é normalmente interpretada. Assim, não podemos definir uma trajetória para o elétron, restando-nos somente definir as probabilidades de encontra-lo em determinadas regiões.

Além disso, vemos ainda nos gráficos da Figura 6 que a medida que o valor de n fica maior aumenta-se o número e a proximidade dos picos na função densidade de probabilidade. No limite de valores de n muito grandes a distância entre os picos da função densidade de probabilidade será virtualmente insignificante e ela se aproximará do limite clássico de um valor constante e diferente de zero em todo o comprimento da caixa. Para um corpo macroscópico se movimentado em uma caixa com dimensões macroscópicas e com valores de energia macroscópicos o número quântico desse sistema será dado por:

$$n = \sqrt{\frac{8EmL^2}{h^2}} \quad (91)$$

Como a constante de Planck muito pequena e a energia, massa e comprimento da caixa para o caso macroscópico são valores grandes o número quântico desses sistemas será muito grande. Como consequência a função densidade de probabilidade nesse caso será praticamente uma constante, como explicado nos parágrafos anteriores. Essa correspondência entre sistemas clássicos e sistemas quanto mecânicos com elevados valores de número quânticos é conhecida como de Princípio da Correspondência de Bohr.

2.3.4 - Átomo Hidrogenóide

Analisaremos agora então, a luz dos 5 postulados da mecânica quântica, um sistema constituído por um átomo hidrogenóide. O termo átomo hidrogenóide se refere a qualquer átomo que tenha somente um elétron. O Hidrogênio é o exemplo mais evidente, mas poderíamos incluir nesse conjunto o He^+ ou o Li^{+2} ou ainda o C^{+5} . Esse sistema é ilustrado pela imagem da Figura 7.

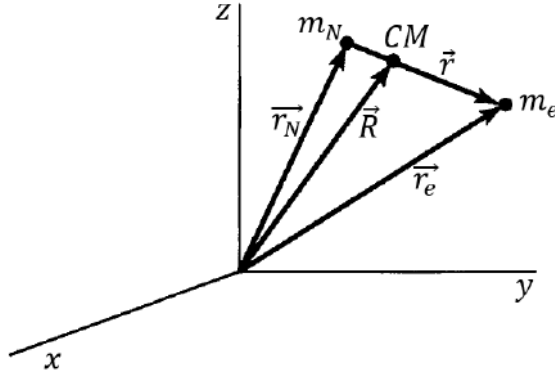


Figura 7 - Átomo hidrogenóide, m_N é a massa do núcleo, m_e é a massa do elétron, CM é o centro de massa do sistema elétron-núcleo, \vec{r}_N é o vetor posição do núcleo, \vec{r}_e é o vetor posição do elétron, \vec{R} é o vetor posição do centro de massa e \vec{r} é o vetor elétron núcleo (LEVINE, 2014).

Temos que:

$$\vec{r} = \vec{r}_e - \vec{r}_N \quad (92)$$

$$\vec{R} = \frac{m_e \vec{r}_e + m_N \vec{r}_N}{m_e + m_N} \quad (93)$$

$$\vec{r}_e = \vec{R} + \frac{m_N}{m_e + m_N} \vec{r} \quad (94)$$

$$\vec{r}_N = \vec{R} - \frac{m_e}{m_e + m_N} \vec{r} \quad (95)$$

A energia cinética total (T) desse sistema será dada por:

$$T = T_N + T_e \quad (96)$$

Onde:

T_N é a energia cinética do núcleo

T_e é a energia cinética do elétron

$$T = T_N + T_e = \frac{1}{2} m_N \left| \frac{d\vec{r}_N}{dt} \right|^2 + \frac{1}{2} m_e \left| \frac{d\vec{r}_e}{dt} \right|^2 \quad (97)$$

Onde:

$\frac{d\vec{r}_N}{dt}$ é o vetor velocidade do núcleo

$\frac{d\vec{r}_e}{dt}$ é o vetor velocidade do elétron

Substituindo obtemos:

$$T = \frac{1}{2} m_N \left(\frac{d\vec{R}}{dt} - \frac{m_e}{m_e + m_N} \frac{d\vec{r}}{dt} \right)^2 + \frac{1}{2} m_e \left(\frac{d\vec{R}}{dt} + \frac{m_N}{m_e + m_N} \frac{d\vec{r}}{dt} \right)^2 \quad (98)$$

$$T = \frac{1}{2} (m_e + m_N) \left| \frac{d\vec{R}}{dt} \right|^2 + \frac{1}{2} \left(\frac{m_e m_N^2}{(m_e + m_N)^2} + \frac{m_e^2 m_N}{(m_e + m_N)^2} \right) \left| \frac{d\vec{r}}{dt} \right|^2 \quad (99)$$

$$T = \frac{1}{2} (m_e + m_N) \left| \frac{d\vec{R}}{dt} \right|^2 + \frac{1}{2} \left(\frac{(m_e + m_N) m_e m_N}{(m_e + m_N)^2} \right) \left| \frac{d\vec{r}}{dt} \right|^2 \quad (100)$$

$$T = \frac{1}{2} (m_e + m_N) \left| \frac{d\vec{R}}{dt} \right|^2 + \frac{1}{2} \left(\frac{m_e m_N}{(m_e + m_N)} \right) \left| \frac{d\vec{r}}{dt} \right|^2 \quad (101)$$

Fazendo:

$$M = m_e + m_N \quad (102)$$

$$\mu = \frac{m_e m_N}{m_e + m_N} \quad (103)$$

Obtemos:

$$T = \frac{1}{2} M \left| \frac{d\vec{R}}{dt} \right|^2 + \frac{1}{2} \mu \left| \frac{d\vec{r}}{dt} \right|^2 \quad (104)$$

O primeiro termo à direita da equação acima corresponde a energia cinética da translação do centro de massa do sistema elétron núcleo, onde temos que M é a massa total desse sistema. Já o segundo termo corresponde a energia cinética do movimento relativo do núcleo e do elétron. Essencialmente é a energia cinética de uma massa fictícia μ (massa reduzida) se movendo na coordenada \vec{r} .

Já a energia potencial (V) será dada por:

$$V = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Zee}{|\vec{r}|} \quad (105)$$

Onde:

ϵ_0 é a permissividade do vácuo

e é a carga do elétron

Z é o número atômico do átomo, que no caso do Hidrogênio é 1

A energia total (E) do sistema será, portanto:

$$E = T + V = \frac{1}{2} M \left| \frac{d\vec{R}}{dt} \right|^2 + \frac{1}{2} \mu \left| \frac{d\vec{r}}{dt} \right|^2 - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Ze^2}{|\vec{r}|} \quad (106)$$

De modo a simplificar a equação acima fixaremos a origem do sistema de coordenadas no centro de massa do sistema elétron núcleo. Com isso desconsideraremos

o movimento translacional do sistema e, portanto, sua energia cinética de translação será 0. Após essa simplificação obtemos:

$$E = \frac{1}{2}\mu \left| \frac{d\vec{r}}{dt} \right|^2 - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Ze^2}{|\vec{r}|} \quad (107)$$

Sabemos ainda que a massa do núcleo sempre será muito maior que a massa do elétron, assim:

$$m_N \gg m_e \quad (108)$$

$$m_N + m_e \approx m_N \quad (109)$$

$$M \approx m_N \quad (110)$$

$$\mu \approx m_e \quad (111)$$

A segunda simplificação considera que como a massa do núcleo é muito maior que a massa do elétron o centro de massa do sistema elétron núcleo estará muito mais próximo do núcleo que do elétron. Consequentemente fixa-se a origem do sistema de coordenadas no núcleo do átomo. O novo sistema simplificado é apresentado na Figura 8.

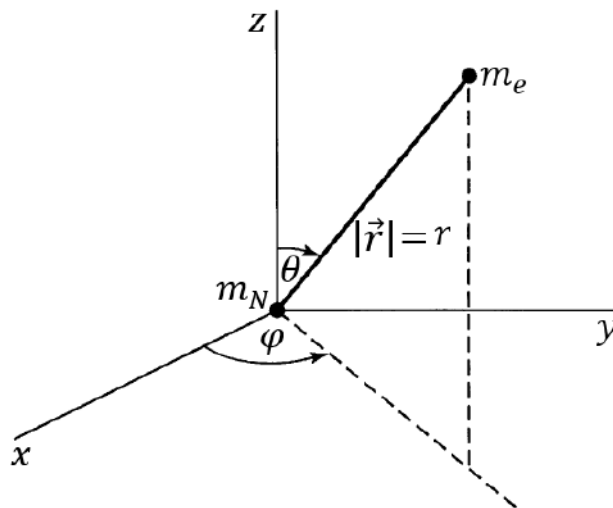


Figura 8 - Átomo hidrogenóide após simplificações (LEVINE, 2014)

Após essas simplificações a expressão para a energia do sistema será:

$$E = \frac{1}{2}m_e \left| \frac{d\vec{r}}{dt} \right|^2 - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Ze^2}{r} \quad (112)$$

$$E = \frac{1}{2}m_e |\vec{v}_e|^2 - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Ze^2}{r} \quad (113)$$

O operador Hamiltoniano do sistema será:

$$\hat{E} = \hat{\mathcal{H}} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \hat{\nabla}^2 - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Ze^2}{r} \quad (114)$$

Uma vez que o potencial eletrostático tem simetria esférica é interessante trabalharmos no sistema de coordenadas esféricas. De forma que o sistema de coordenadas do hamiltoniano seja consistente o laplaciano deve estar em coordenadas esféricas, assim:

$$\hat{\nabla}^2 = \frac{\hat{\partial}^2}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\hat{\partial}}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\hat{\partial}^2}{\partial \theta^2} + \frac{1}{r^2} \cot(\theta) \frac{\hat{\partial}}{\partial \theta} + \frac{1}{r^2 \sin^2(\theta)} \frac{\hat{\partial}^2}{\partial \varphi^2} \quad (115)$$

Entretanto temos também em coordenadas esféricas o operador quadrado do módulo do momento angular:

$$\hat{L}^2 = \hat{L}_x^2 + \hat{L}_y^2 + \hat{L}_z^2 \quad (116)$$

$$\hat{L}_x = i\hbar \left(\sin(\varphi) \frac{\hat{\partial}}{\partial \theta} + \cot(\theta) \cos(\varphi) \frac{\hat{\partial}}{\partial \varphi} \right) \quad (117)$$

$$\hat{L}_y = -i\hbar \left(\cos(\varphi) \frac{\hat{\partial}}{\partial \theta} - \cot(\theta) \sin(\varphi) \frac{\hat{\partial}}{\partial \varphi} \right) \quad (118)$$

$$\hat{L}_z = -i\hbar \frac{\hat{\partial}}{\partial \varphi} \quad (119)$$

$$\hat{L}^2 = -\hbar^2 \left(\frac{\hat{\partial}^2}{\partial \theta^2} + \cot(\theta) \frac{\hat{\partial}}{\partial \theta} + \frac{1}{\sin^2(\theta)} \frac{\hat{\partial}^2}{\partial \varphi^2} \right) \quad (120)$$

Assim:

$$\hat{\nabla}^2 = \frac{\hat{\partial}^2}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\hat{\partial}}{\partial r} - \frac{1}{r^2 \hbar^2} \hat{L}^2 \quad (121)$$

Substituindo na Equação de Schrödinger independente do tempo:

$$-\frac{\hbar^2}{2m_e} \left(\frac{\hat{\partial}^2}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\hat{\partial}}{\partial r} \right) \psi + \frac{1}{2m_e r^2} \hat{L}^2 \psi - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Ze^2}{r} \psi = E\psi \quad (122)$$

Note que o operador \hat{L}^2 não depende do raio. Além disso, podemos mostrar também que:

$$[\hat{\mathcal{H}}, \hat{L}^2] = 0 \quad (123)$$

Portanto os operadores $\hat{\mathcal{H}}$ e \hat{L}^2 comutam e, conseqüentemente, terão um conjunto de autofunções em comum. A solução será então separável em uma parte radial e uma parte angular.

$$\psi(r, \theta, \varphi) = R(r)Y(\theta, \varphi) \quad (124)$$

Portanto:

$$\begin{aligned}
& -\frac{\hbar^2}{2m_e} Y(\theta, \varphi) \left(\frac{\hat{\partial}^2}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\hat{\partial}}{\partial r} \right) R(r) + R(r) \frac{1}{2m_e r^2} \hat{L}^2 Y(\theta, \varphi) \\
& - Y(\theta, \varphi) \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Ze^2}{r} R(r) = ER(r)Y(\theta, \varphi)
\end{aligned} \tag{125}$$

O termo $\hat{L}^2 Y(\theta, \varphi)$ será obtido a partir da seguinte equação de autovetor-autovalor:

$$\hat{L}^2 Y(\theta, \varphi) = bY(\theta, \varphi) \tag{126}$$

Onde

$Y(\theta, \varphi)$ são autofunções do operador \hat{L}^2 , também chamadas de harmônicos esféricos

b são os valores possíveis do quadrado do módulo do vetor momento angular

A solução dessa equação será:

$$Y_{l,ml}(\theta, \varphi) = \left[\frac{2l+1}{4\pi} \frac{(l-|ml|)!}{(l+|ml|)!} \right]^{\frac{1}{2}} P_{l,ml}(\cos(\theta)) e^{iml\varphi} \tag{127}$$

$$b = l(l+1)\hbar^2 \tag{128}$$

$$l = 0, 1, 2 \dots; |ml| \leq l \tag{129}$$

Onde a função P é dada pelos polinômios associados de Legendre:

$$P_{l,ml}(w) = \frac{1}{2^l l!} (1-w^2)^{\frac{|ml|}{2}} \frac{d^{(l+|ml|)}}{dw^{(l+|ml|)}} (w^2-1)^l \tag{130}$$

Substituindo na Equação de Schrödinger independente do tempo:

$$\begin{aligned}
& -\frac{\hbar^2}{2m_e} Y(\theta, \varphi) \left(\frac{\hat{\partial}^2}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\hat{\partial}}{\partial r} \right) R(r) + R(r) \frac{1}{2m_e r^2} l(l+1)\hbar^2 Y(\theta, \varphi) \\
& - Y(\theta, \varphi) \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Ze^2}{r} R(r) = ER(r)Y(\theta, \varphi)
\end{aligned} \tag{131}$$

Multiplicando por $-\frac{2m_e}{\hbar^2 Y(\theta, \varphi)}$ e reorganizando:

$$\frac{\partial^2 R(r)}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial R(r)}{\partial r} + \left[\frac{2m_e E}{\hbar^2} + \frac{2m_e Ze^2}{4\pi\epsilon_0 \hbar^2 r} - \frac{l(l+1)}{r^2} \right] R(r) = 0 \tag{132}$$

A equação acima é conhecida como equação de Laguerre, cuja solução é dada por:

$$R_{n,l}(r) = r^l e^{-\frac{Zr}{na_0}} \sum_{j=0}^{n-l-1} b_j r^j \tag{133}$$

$$b_0 = 2 \left(\frac{Z}{a_0} \right)^{\frac{3}{2}} \quad (134)$$

$$b_{j+1} = \frac{2Z}{na_0} \frac{(j+l+1-n)}{(j+1)(j+2l+2)} b_j \quad (135)$$

$$a_0 = \frac{4\pi\epsilon_0\hbar^2}{m_e e^2} = 0,592\text{\AA} = 1\text{bohr} \quad (136)$$

Assim, o orbital (função de onda que descreve uma única partícula) do elétron do átomo hidrogenóide será:

$$\psi_{n,l,ml}(r, \theta, \varphi) = R_{n,l}(r)Y_{l,ml}(\theta, \varphi) \quad (137)$$

Onde n , l , ml , são os números quântico que podem assumir os seguintes valores:

$$n = 1, 2, 3, \dots; l = 0, 1, 2, \dots, n-1; |ml| \leq l \quad (138)$$

A energia de cada estado será dada por:

$$E_n = -\frac{1}{n^2} \left(\frac{Z^2 e^2}{8\pi\epsilon_0 a_0} \right) \quad (139)$$

Os valores negativos das energias dos estados do elétron do átomo hidrogenóide indicam que o elétron está preso ao átomo. Conforme n aumenta, o valor da energia vai se aproximando de zero. Para um valor de n muito grande a energia é praticamente zero, indicando assim que o átomo foi ionizado, ou seja, o elétron não está mais preso ao átomo.

2.3.5 - Sistemas poliatômicos

Um sistema poliatômico é constituído por um conjunto de átomos polieletrônicos, ou seja são moléculas. O Hamiltoniano geral, em unidades atômicas, de um sistema poliatômico será:

$$\widehat{\mathcal{H}} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \widehat{\nabla}_i^2 - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{\widehat{\nabla}_A^2}{M_A} - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (140)$$

Onde:

N é o número de elétrons

M é o número de núcleos

M_A é a massa de determinado núcleo A

Z_A é o número atômico do núcleo A

r_{iA} é a distância entre o elétron i e o núcleo A

r_{ij} é a distância entre o elétron i e o elétron j

R_{AB} é a distância entre o núcleo A e o núcleo B

No Hamiltoniano acima o primeiro termo a direita corresponde a energia cinética de cada elétron. O segundo termo corresponde a energia cinética de cada núcleo. O terceiro termo corresponde a energia de interação elétron núcleo. Já o quarto termo corresponde a energia de interação elétron elétron. Por fim, o quinto termo corresponde a energia de interação núcleo núcleo.

No caso desses sistemas podemos considerar que, como as massas dos núcleos são muito maiores que as massas dos elétrons, os elétrons devem se movimentar muito mais rapidamente que os núcleos. Assim ocorrerá uma modificação muito pequena dos estados eletrônicos com a posição nuclear. Portanto consideraremos que na molécula temos um conjunto de núcleos fixos no espaço ao redor dos quais encontram-se os elétrons. Essa aproximação é conhecida como Aproximação de Born-Oppenheimer. Com isso, a energia cinética de cada núcleo será zero enquanto que a energia de interação núcleo núcleo será simplesmente uma constante.

Pode-se assim escrever o Hamiltoniano eletrônico, ou seja, o Hamiltoniano dos elétrons na presença dos núcleos fixos.

$$\widehat{\mathcal{H}}_{el} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \widehat{v}_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (141)$$

A equação de autovalor autovetor associada a esse hamiltoniano não tem solução analítica. O termo de interação elétron elétron acopla as coordenadas eletrônicas impedindo que se aplique a separação de coordenadas dos métodos tradicionais de resolução de equações diferenciais. Assim, devem-se empregar métodos aproximados para a resolução dessas equações. Ao longo do tempo vários métodos foram desenvolvidos com esse fim. Destaca-se aqui o método Hartree–Fock que é amplamente utilizado. Devido ao escopo limitado desse trabalho descreveremos a seguir, simplificadamente, o método Hartree–Fock.

No método de Hartree–Fock (HF) estamos interessados em encontrar o conjunto de spin-orbitais que deem a melhor aproximação para a função de onda do tipo determinante de Slater que descreve o estado fundamental de um sistema constituído por N elétrons.

Até esse momento utilizamos somente orbitais (função de onda de uma única partícula) espaciais. Orbitais espaciais ($\psi(\vec{r})$) dependem exclusivamente da posição da partícula que pode ser dada, por exemplo, por um vetor posição \vec{r} . Entretanto para descrever integralmente um elétron é necessário especificar seu spin. A função de onda que descreve tanto a distribuição espacial do elétron quanto seu spin é conhecida como spin-orbital, denotada como χ . O spin-orbital é formado pelo produto entre um orbital espacial, que depende somente de \vec{r} , e uma função de spin, que depende da coordenada de spin w . Existem duas funções de spin ortonormais, $\alpha(w)$, que descreve o spin up, e $\beta(w)$, que descreve o spin down. Assim, a partir de um mesmo orbital espacial é possível

formar dois spin-orbitais: $\chi_1(x) = \psi(\vec{r})\alpha(w)$ e $\chi_2(x) = \psi(\vec{r})\beta(w)$, onde x denota tanto as coordenadas espaciais quanto a coordenada de spin.

Outro aspecto importante é que a função de onda que descreve um sistema polieletrônico deve apresentar simetria permutacional. Além disso, como os elétrons têm spin fracionário, ela deve também ser antissimétrica (função muda de sinal ao trocarmos a ordem de suas variáveis), obedecendo assim ao Princípio da antissimetria de Pauli. A melhor forma de ilustrar essas propriedades é com o seguinte exemplo. Imagine que temos uma função de onda $\Psi(x_1, x_2)$ que descreve o comportamento dos elétrons 1 e 2. Essa função de onda pode ser dada pelo produto entre dois spin-orbitais (produto de Hartree), cada um ocupado por um dos elétrons, ou seja:

$$\Psi(x_1, x_2) = \chi_i(x_1)\chi_j(x_2) \quad (142)$$

Entretanto, se colocarmos o elétron 1 no spin-orbital χ_j e o elétron 2 no spin-orbital χ_i obteremos:

$$\Psi(x_2, x_1) = \chi_i(x_2)\chi_j(x_1) \quad (143)$$

$$\Psi(x_1, x_2) \neq \Psi(x_2, x_1) \quad (144)$$

Como os resultados são diferentes vemos que essa função de onda distingue o elétron 1 do elétron 2. Como os elétrons são idênticos eles devem ser indistinguíveis para a função de onda, que deve dar o mesmo resultado independentemente da ordem dos elétrons. Em resumo, a função de onda deve ter simetria permutacional. Essa função de onda também pode ser obtida como uma combinação linear dos spin-orbitais. Nesse caso, ela pode ser obtida através do seguinte determinante de Slater:

$$\begin{aligned} \Psi(x_1, x_2) &= 2^{-\frac{1}{2}} \begin{vmatrix} \chi_i(x_1) & \chi_j(x_1) \\ \chi_i(x_2) & \chi_j(x_2) \end{vmatrix} = 2^{-\frac{1}{2}} (\chi_i(x_1)\chi_j(x_2) - \chi_j(x_1)\chi_i(x_2)) \\ &= |\chi_i(x_1)\chi_j(x_2) \rangle \end{aligned} \quad (145)$$

Na notação $|\chi_i\chi_j \rangle$ fica implícito que o elétron 1 ocupa o spin-orbital χ_i , que o elétron 2 ocupa o spin-orbital χ_j , e assim sucessivamente no caso de mais elétrons. De qualquer forma é fácil ver que nesse caso:

$$\Psi(x_1, x_2) = -\Psi(x_2, x_1) \quad (146)$$

Ou seja, se a função de onda for escrita como um determinante de Slater ela apresentará simetria permutacional e será antissimétrica. Por fim, é importante comentar que o determinante de Slater pode ser facilmente generalizado para um sistema contendo N elétrons.

Assim, no método HF queremos encontrar a melhor função de onda $|\Psi_0 \rangle$ do estado fundamental de um sistema N eletrônico que seja dada determinante de Slater:

$$|\Psi_0 \rangle = |\chi_a\chi_b \dots \chi_N \rangle \quad (147)$$

Segundo o princípio variacional, o melhor conjunto de spin-orbitais para gerar a função $|\Psi_0 \rangle$ será aquele que minimizar a energia E_0 :

$$E_0 = \langle \Psi_0 | \widehat{\mathcal{H}} | \Psi_0 \rangle \quad (148)$$

É possível variar sistematicamente os spin-orbitais χ até que o valor da energia E_0 seja mínimo. Os spin-orbitais serão obtidos a partir da equação integro-diferencial de Hartree–Fock, que é apresentada logo abaixo.

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \widehat{\nabla}_1^2 \chi_a(x_1) - \sum_{A=1} \frac{Z_A}{r_{1A}} \chi_a(x_1) + \sum_{b \neq a} \left[\int \chi_b(x_2)^* \chi_b(x_2) \frac{1}{r_{12}} dx_2 \right] \chi_a(x_1) \\ - \sum_{b \neq a} \left[\int \chi_b(x_2)^* \chi_a(x_2) \frac{1}{r_{12}} dx_2 \right] \chi_b(x_1) = \epsilon_a \chi_a(x_1) \end{aligned} \quad (149)$$

Na equação acima o primeiro termo a esquerda corresponde a energia cinética do elétron 1 que ocupa o spin-orbital χ_a . O segundo termo a esquerda corresponde a energia potencial de atração entre o elétron 1 e os núcleos da molécula. Já o terceiro termo a esquerda é chamado de termo de coulomb. O termo de coulomb corresponde a interação entre o elétron 1 e o potencial médio gerado pelos outros elétrons que constituem a molécula. É importante ressaltar que a interação entre o elétron 1 e, por exemplo, o elétron 2 é calculada através da média das interações entre esses dois elétrons em todas as coordenadas espaciais e de spin, pesadas pela função densidade de probabilidade do elétron 2. Por fim, o quarto termo a esquerda é chamado de termo de troca. Esse termo surge devido a característica antissimétrica do determinante de Slater e não possui uma interpretação simples como o termo de coulomb. A direita da equação o termo ϵ_a corresponde a energia associada ao spin-orbital χ_a .

Na prática, para se resolver a equação de Hartree–Fock procede-se com o seguinte procedimento. Inicialmente escolhe-se um determinado conjunto de funções de base para se expandir os spin-orbitais. Adotam-se então valores iniciais para os coeficientes da combinação linear das funções de base. Monta-se então a equação de Hartree–Fock e resolve-se a mesma empregando-se sua representação matricial na base inicialmente escolhida. Obtêm-se como resultado novos spin-orbitais e suas respectivas energias. Esse problema é resolvido iterativamente até que haja pouca variação na forma dos spin-orbitais encontrados. Por fim, a função de onda que descreve o sistema é obtida ao se montar o determinante de Slater com os spin-orbitais encontrados.

2.3.6 - Potencial Molecular Eletrostático

O potencial molecular eletrostático (do inglês *Molecular Electrostatic Potential*, MEP) em determinado ponto perto de uma molécula é a força que age sobre uma carga teste positiva unitária causada pelo núcleo e pelos elétrons daquela molécula. O MEP é uma propriedade quanto mecânica rigorosamente definida. O MEP, em um ponto \vec{r} , pode ser calculado através da seguinte equação:

$$V(\vec{r}) = \sum_{A=1}^M \frac{Z_A |e|}{|\vec{r} - \vec{R}_A|} - \sum_{i=1}^N \int \frac{\rho_i(r_e) |e|}{|\vec{r} - \vec{r}_e|} dr_e \quad (150)$$

Onde:

\vec{r} é o vetor que dá a posição do ponto em que se deseja calcular o potencial molecular eletrostático

Z_A é o número atômico do núcleo A

\vec{R}_A é o vetor que dá a posição do núcleo A

M é o número de núcleos que a molécula apresenta

N é o número de elétrons que a molécula apresenta

ρ_i é a função densidade de probabilidade do elétron i

r_e é o conjunto de coordenadas que dão a posição do elétron

e é a carga do elétron

Capítulo 3 – Metodologia

Como visto anteriormente, têm-se como compostos de interesse a quitina, a quitosana e o alginato. A molécula de quitina é composta majoritariamente pelo sacarídeo 2-acetilamino-2-desoxi-D-glicose, enquanto a molécula de quitosana é composta majoritariamente pelo sacarídeo 2-amino-2-desoxi-D-glicose. Esse último pode se apresentar em sua forma neutra ou em sua forma positivamente carregada, quando está protonado. Por simplicidade, daqui em diante denominaremos o monossacarídeo 2-acetilamino-2-desoxi-D-glicose de quitina, o monossacarídeo 2-amino-2-desoxi-D-glicose positivamente carregado de quitosana, e o monossacarídeo 2-amino-2-desoxi-D-glicose neutro de quitosana neutra.

O alginato, por sua vez, é composto pelos monossacarídeos ácido α -L-gulurônico (G) e ácido β -D-manurônico (M). Ambos os ácidos podem se apresentar em suas formas neutras ou em suas formas negativamente carregadas, quando estão desprotonados. Daqui em diante denominaremos o monossacarídeo ácido α -L-gulurônico negativamente carregado de guluronato, o monossacarídeo ácido α -L-gulurônico neutro de ácido gulurônico, o monossacarídeo ácido β -D-manurônico negativamente carregado de manuronato e o monossacarídeo ácido β -D-manurônico neutro de ácido manurônico.

De forma a facilitar o entendimento das próximas etapas as estruturas dessas 7 moléculas serão apresentadas esquematicamente na Figura 9 à Figura 12. A primeira letra de cada átomo indica seu elemento químico, enquanto o sufixo é o seu identificador único na molécula. Essa nomenclatura dos átomos de cada molécula será empregada daqui em diante para identificá-los.

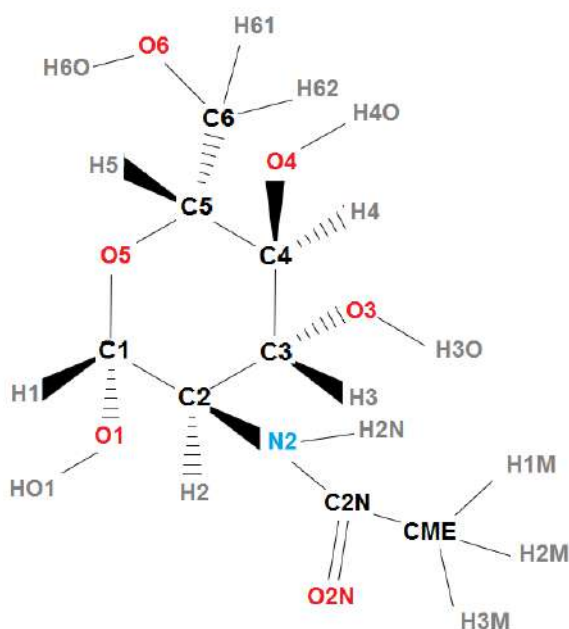


Figura 9 - Quitina (2-acetilamino-2-desoxi-D-glicose)

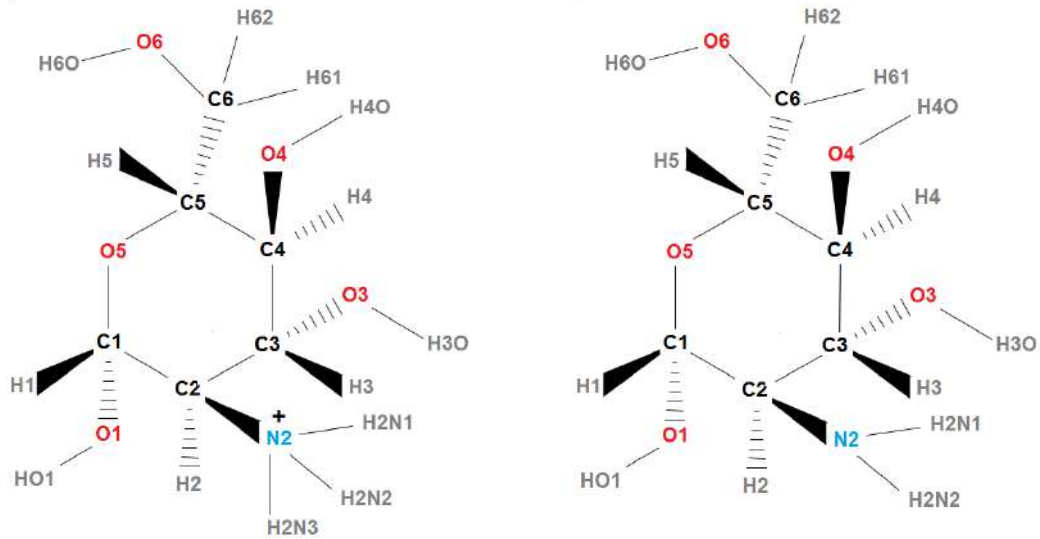


Figura 10 - Quitosana (2-amino-2-desoxi-D-glicose positivamente carregada) à esquerda e quitosana neutra (2-amino-2-desoxi-D-glicose neutro) à direita

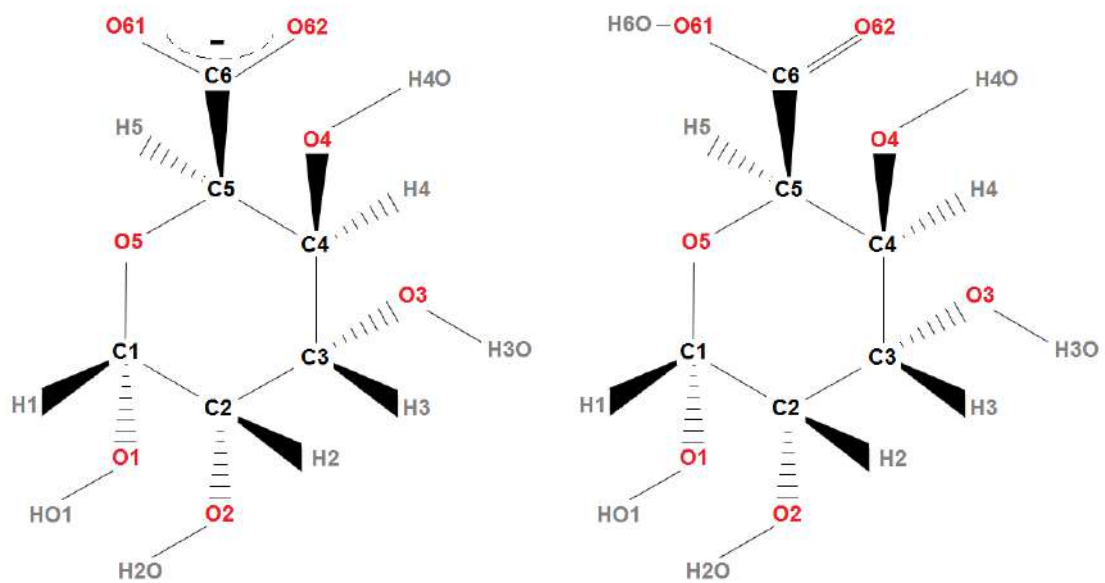


Figura 11 - Guluronato (ácido α -L-gulurônico negativamente carregado) à esquerda e ácido gulurônico (ácido α -L-gulurônico neutro) à direita.

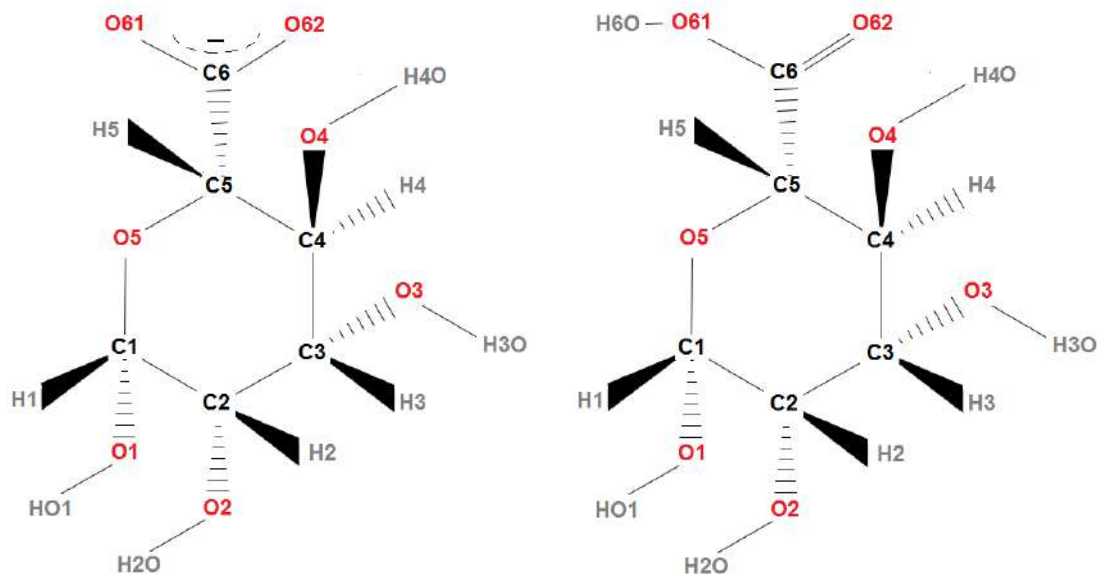


Figura 12 - Manuronato (ácido β -D-manurônico negativamente carregado) à esquerda e ácido manurônico (ácido β -D-manurônico neutro) à direita

O procedimento para a obtenção dos parâmetros de carga no campo de força GLYCAM06 está esquematizado na Figura 13.

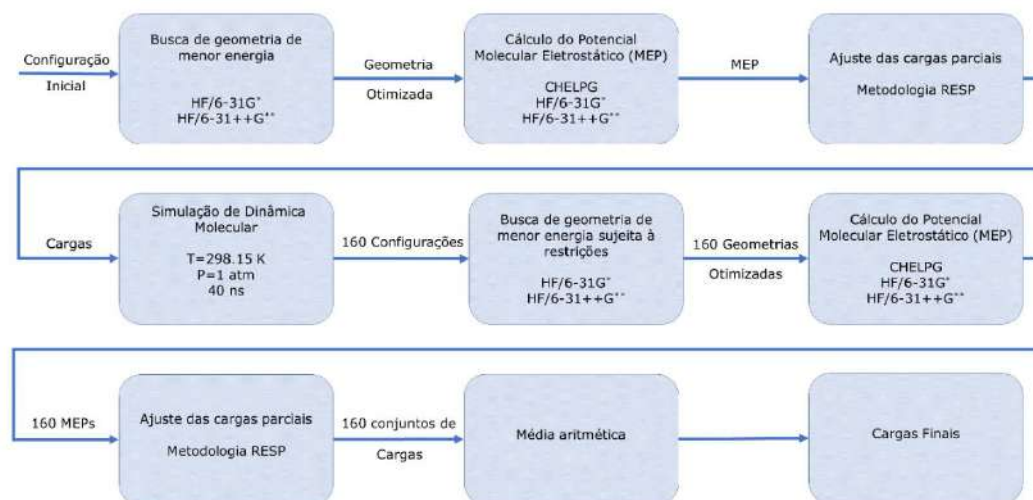


Figura 13 - Procedimento para obtenção dos parâmetros de carga do modelo GLYCAM

Primeiramente, uma estrutura inicial de cada molécula passa por uma etapa de busca de geometria de menor energia, utilizando-se métodos de química quântica. Nessa etapa empregou-se para os monossacarídeos catiônicos e neutros o método HF/6-31G* (KIRSCHNER *et al.*, 2008, p. 06; SINGH *et al.*, 2016) e para os monossacarídeos aniônicos o método HF/6-31++G** (SINGH *et al.*, 2016). O emprego de funções difusas na última base, tanto nos átomos diferentes do hidrogênio quanto nos átomos de hidrogênio, é necessário pois tratam-se de açúcares negativamente carregados.

A maior parte dos cálculos de química quântica foram feitos no programa GAMESS (versão: 18 AUG 2016). Em alguns momentos o programa Gaussian (versão: 09 A.02,) também foi utilizado com o objetivo de se compararem resultados. Aqui é importante ressaltar que o Gaussian foi utilizado, com algumas limitações, através serviço *online* R.E.D. Server Development disponível em <http://upjv.q4md-forcefieldtools.org/REDServer-Development/>. Esse serviço permite que se calculem parâmetros de carga de novas moléculas para os campos de força AMBER, GLYCAM, CHARMM e OPLS. Os cálculos são realizados, gratuitamente, nos servidores online do R.E.D. Server Development, e os resultados são disponibilizados para download. No resto do texto o serviço do R.E.D. Server Development será simplesmente referido como RED. Maiores detalhes sobre as funcionalidades e limitações desse versátil e útil serviço podem ser encontrados em nos artigos que o descrevem (DUPRADEAU *et al.*, 2010; VANQUELEF *et al.*, 2011).

A partir da estrutura encontrada na etapa anterior calcula-se o potencial molecular eletrostático (MEP, Molecular Electrostatic Potential) empregando-se o mesmo nível de teoria previamente descrito. O MEP é calculado em uma malha de pontos que envolve a molécula, os quais são amostrados segundo a metodologia CHELPG (BRENEMAN; WIBERG, 1990). Nesta metodologia os pontos estão distanciados 0,3 Å entre si e são uniformemente distribuídos em um cubo que contém a molécula. As dimensões do cubo são escolhidas de forma que a molécula fique no centro do mesmo e de forma que haja pelo menos 2,8 Å de distância entre a molécula e cada face da caixa. Eliminam-se então os pontos que estiverem a uma distância maior que 2,8 Å do átomo mais próximo da molécula. Eliminam-se também os pontos que estiverem a uma distância menor do que o raio de Van Der Waals dos átomos que constituem a molécula. Os valores dos raios de Van Der Waals para cada tipo de átomo são: Carbono=1,5 Å, Nitrogênio e Oxigênio =1,7 Å e Hidrogênio=1,45 Å. Esses valores são utilizados por padrão tanto no GAMESS quanto no Gaussian e correspondem aos raios de Van Der Waals “pequenos” definidos no artigo original da metodologia CHELPG (BRENEMAN; WIBERG, 1990).

Deve-se atentar entretanto para o fato de que, por padrão, os outros parâmetros empregados pelo GAMESS para a escolha dos pontos da malha diferem dos originais (BRENEMAN; WIBERG, 1990). Nesse programa eliminam-se os pontos que estiverem a uma distância maior que 3,0 Å do átomo mais próximo e o distanciamento dos pontos que constituem a malha é de 0,8 Å, resultando assim em uma malha muito mais grosseira. Com isso, devem-se definir os valores corretos para esses parâmetros no arquivo de entrada, de forma a substituir o padrão. O programa Gaussian, por outro lado, emprega valores idênticos aos originais.

Depois de calculado o MEP em todos os pontos da malha anteriormente citada, as cargas atômicas pontuais são ajustadas de forma que elas reproduzam o MEP calculado da melhor forma possível. Nessa etapa emprega-se a metodologia RESP (Restrained Electrostatic Potential) (BAYLY *et al.*, 1993), muito similar a utilizada no campo de força de força AMBER. A metodologia RESP utiliza a seguinte função objetivo (χ^2) para o ajuste das cargas:

$$\chi^2 = \chi_{esp}^2 + \chi_{rstr}^2 \quad (151)$$

$$\chi_{esp}^2 = \sum_i (V_i - \hat{V}_i)^2 \quad (152)$$

$$\hat{V}_i = \sum_j \frac{q_j}{r_{ij}} \quad (153)$$

$$\chi_{rstr}^2 = a \sum_j \left((q_j^2 + b^2)^{\frac{1}{2}} - b \right) \quad (154)$$

Onde:

q_j é a carga atômica ajustada ao átomo j

r_{ij} é a distância entre a posição do átomo j e o ponto onde se calcula o MEP

a é o peso da função penalidade

b é um parâmetro de ajuste da hipérbole, tendo o valor de 0,1 (BAYLY *et al.*, 1993)

O primeiro termo (χ_{esp}^2) corresponde ao desvio entre o MEP obtido nos cálculos quanto mecânicos (V_i) e o MEP gerado pelas cargas atômicas (\hat{V}_i) no ponto i . Já o segundo termo (χ_{rstr}^2) corresponde a uma função de penalidade hiperbólica. Sabe-se que caso se empregue somente o primeiro termo da função objetivo as cargas resultantes do ajuste tenderão a superestimar as polaridades das ligações, em fase gás. Esse efeito pode modificar as interações dos carboidratos, especialmente com proteínas. Assim, o emprego da função penalidade resultará na atenuação da polaridade das ligações (WOODS; CHAPPELLE, 2000). No campo de força GLYCAM06 emprega-se na função de penalidade um peso de 0,01, o qual é apropriado para simulações dos açúcares em fase condensada. Esse valor foi validado visando garantir que as dimensões das células unitárias do cristal de α -D-glicose, obtidos em simulações de dinâmica molecular, sejam próximos aos valores observados experimentalmente (KIRSCHNER *et al.*, 2008; WOODS; CHAPPELLE, 2000). O emprego de uma função com a forma hiperbólica garante que centros de maior polaridade não serão sobre penalizados já que o crescimento do valor da penalidade com o aumento da carga atômica é menor em relação a, por exemplo, uma função penalidade quadrática, a qual era utilizada em métodos anteriores. O excesso de penalidade nesses centros resultaria em uma expressiva redução de polaridade nos mesmos. Esse efeito é crítico pois os centros de maior polaridade têm importante papel em aspectos relativos a solvatação da molécula (BAYLY *et al.*, 1993). É interessante pontuar que a adoção da função de penalidade prejudica pouco a qualidade do ajuste das cargas. Outro detalhe importante do procedimento de ajuste das cargas atômicas é que as cargas dos átomos de hidrogênio não são utilizadas na função de penalidade (BAYLY *et al.*, 1993). Esse detalhe se baseia na hipótese de que tais átomos estão próximos a superfície molecular, de forma que o ajuste de suas cargas é facilitado pela proximidade com a maioria dos pontos do MEP. Outros átomos, como por exemplo carbonos, estão mais distantes dos pontos em que se avalia o MEP e assim eles têm menor

influência sobre o MEP gerado pelas cargas ajustadas, consequentemente dificultando seu ajuste. O emprego da função de penalidade visa assim evitar que as cargas desses átomos sejam sobre estimadas com o único objetivo de melhorar o ajuste já que isso piora a reprodução da polaridade das ligações.

No caso de moléculas carregadas, como a quitosana e o alginato, impõe-se uma restrição ao procedimento de ajuste a qual determina que o somatório de todas as cargas obtidas seja igual à carga da molécula. Mais especificamente para o caso do campo de força GLYCAM06 emprega-se uma restrição extra no procedimento de ajuste. Ela visa garantir que as cargas dos hidrogênios ligados à carbonos alifáticos sejam iguais a zero (KIRSCHNER *et al.*, 2008). Esta última restrição baseia-se, primeiramente, no fato de que hidrogênios ligados à carbonos alifáticos tendem a apresentar cargas de pequena magnitude, devido a baixa polaridade desta ligação. Além disso, é possível demonstrar (FRANCL *et al.*, 1996) que se pode obter um bom ajuste das cargas ao MEP empregando-se um número de cargas menor que o número de átomos presentes na molécula. Isso sugere que se pode reproduzir bem o MEP da molécula atribuindo-se carga zero a alguns átomos. Por fim, deve-se impor a restrição de igualdade de cargas a átomos equivalentes. Temos como exemplo os hidrogênios de uma metila, os quais devem ter a mesma carga para que os rotâmeros sejam energeticamente equivalentes. No caso das moléculas estudadas os átomos equivalentes serão: H2N1, H2N2, H2N3 para a molécula de quitosana, H2N1, H2N2 para a molécula de quitosana neutra, O61, O62, para a molécula de manuronato, O61, O62, para a molécula de guluronato e H1M, H2M, H3M para a molécula de quitina. Os hidrogênios H61 e H62 da molécula de quitina estão ligados a um carbono alifático e logo apresentam carga 0. Os ajustes das cargas foram realizados pelo programa resp, pertencente ao pacote AmberTools14.

As cargas atômicas pontuais foram então empregadas na execução de uma simulação de dinâmica molecular de um sistema contendo um dos monossacarídeos em solução aquosa. Os sacarídeos carregados positivamente foram simulados juntamente com um contra íon cloreto para neutralizar o sistema. Já os sacarídeos carregados negativamente foram simulados juntamente com um contra íon sódio. Não existe na literatura nenhum procedimento ou padrão para a escolha do contra íon, bem como se desconhece sua influência nas cargas finais, assim a escolha foi essencialmente arbitrária. O campo de força empregado para os monossacarídeos foi o GLYCAM06j, que é compatível com o campo de força AMBER. Para a água, por questão de compatibilidade, utilizou-se o TIP3P. Já para os íons utilizaram-se os parâmetros do campo de força AMBER, provenientes do programa AmberTools 14.

Inicialmente o sistema foi minimizado utilizando 1000 iterações do método de máximo declive (*steepest descent*), seguido de 9000 iterações de minimização utilizando o método do gradiente conjugado. Posteriormente sujeitou-se o sistema à um procedimento de Simulated Annealing (NVT) onde ele foi aquecido de 5 K a 298.15 K em 100 ps, sendo então resfriado à 5 K em 100 ps e, por fim, sendo reaquecido à 298.15 K em 150 ps. Nessas simulação empregou-se um passo de tempo de 2 fs, termostato e barostato MTK (MARTYNA; TOBIAS; KLEIN, 1994), constante dielétrica de 1.0, raio de corte igual a 10 Å, condições de contorno periódicas, temperatura 298K, pressão de 1

atm , tempo de produção de 80 ns e o método PPPM para o cálculo das interações eletrostáticas. A etapa de produção empregou o ensemble NPT, e utilizou o algoritmo SHAKE para considerar rígidas todas as ligações contendo átomos de hidrogênio. Da etapa de produção foram extraídas 160 configurações, igualmente espaçadas, do monossacarídeo simulado.

As simulações de dinâmica molecular foram feitas no programa de código aberto LAMMPS (S. PLIMPTON, 1995), disponível em <https://lammps.sandia.gov/>. Entretanto o modelo de campo de força disponível no LAMMPS é diferente do modelo AMBER. Assim é necessário converter os parâmetros do modelo AMBER para o modelo LAMMPS.

A expressão para a energia potencial (campo de força) no modelo AMBER é

$$U = \sum_{\text{ligações}} k_b (l - l_0)^2 + \sum_{\text{ângulos}} k_a (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\substack{\text{diedros e} \\ \text{impróprios}}} \sum_{n=1}^3 \frac{K_n}{d_n} [1 + \cos(n\varphi - \gamma_n)] + \dots$$

$$+ \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \left\{ f_{ij}^{LJ} \varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right)^6 \right] + f_{ij}^C \frac{1}{4\pi\varepsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \right\} \quad (155)$$

As três primeiras parcelas correspondem às interações entre átomos ligados e a última corresponde às interações de van der Waals (através do modelo de Lennard-Jones) e eletrostáticas (através da Lei de Coulomb) entre átomos não-ligados. Nessa equação l é o comprimento de uma ligação química, θ é o ângulo entre duas ligações consecutivas e φ é o ângulo entre planos de um diedro próprio ou impróprio. A variável geométrica r_{ij} da equação acima representa a distância entre os centros de dois átomos não ligados. Todos os demais termos da Eq. (155) são parâmetros do modelo GLYCAM06, tendo sido utilizados neste trabalho os valores referentes à versão GLYCAM06j. Os parâmetros k_b , k_a , K_n/d_n e γ_n são responsáveis pelas forças de interação entre átomos ligados, ε_{ij} e r_{ij}^0 são parâmetros do modelo de Lennard-Jones, q_i e q_j são cargas elétricas parciais e ε_0 é a permissividade do vácuo. Por fim, os parâmetros f_{ij}^{LJ} e f_{ij}^C funcionam como fatores para “ligar” ($f_{ij} = 1$) ou “desligar” ($f_{ij} = 0$) as interações entre pares de átomos específicos. Neste trabalho, $f_{ij}^{LJ} = f_{ij}^C = 1$ para qualquer par de átomos i e j pertencentes a moléculas distintas. O mesmo ocorre para átomos que pertencem a uma mesma molécula, mas que estão separados por três ou mais ligações químicas adjacentes. Por outro lado, tem-se que $f_{ij}^{LJ} = f_{ij}^C = 0$ para pares de átomos separados por apenas uma ou duas ligações adjacentes.

O formato do modelo Lennard-Jones disponível no LAMMPS é:

$$E_{ij}^{LJ}(r_{ij}) = 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]. \quad (156)$$

O parâmetro r_{ij}^0 da Eq. (155) é igual à distância na qual a energia de interação entre i e j é mínima. Já o parâmetro σ_{ij} da Eq. (156) é a distância em que a energia de interação é nula. A relação entre esses dois parâmetros é $\sigma_{ij} = 2^{-1/6} r_{ij}^0$.

No caso de modelos para potenciais de diedros próprios e impróprios, a equação disponível no LAMMPS é:

$$E_{\text{diedro}}(\varphi) = K[1 + d \cos(n\varphi)]. \quad (157)$$

A relação entre o parâmetro K da equação acima e a razão K_n/d_n da Eq. (155) é direta. Entretanto, a relação entre o parâmetro d da equação acima e o parâmetro γ_n da Eq. (155) provém da identidade

$$\cos(n\varphi - \gamma_n) = \cos(n\varphi)\cos(\gamma_n) + \text{sen}(n\varphi)\text{sen}(\gamma_n). \quad (158)$$

Portanto, nos casos em que $\gamma_n = 0^\circ$ e $\gamma_n = 180^\circ$, pode-se fazer $d = \cos(\gamma_n)$ para que a Eq. (157) e o termo da Eq. (155) referente a potenciais de diedros e impróprios se tornem equivalentes. Nesses casos, tem-se que $d=+1$ e $d=-1$, respectivamente. Por coincidência, apenas esses dois valores de γ_n aparecem no modelo GLYCAM06, permitindo o uso direto do modelo da Eq. (157) com os parâmetros do GLYCAM06 convertidos.

Apenas parâmetros ε_i e R_i^* para interações entre átomos idênticos estão disponíveis no banco de dados do GLYCAM06, sendo R_i^* o chamado raio de van der Waals do átomo i , que satisfaz a relação $\sigma_i = 2^{5/6} R_i^*$. Para se calcular os parâmetros relativos a interações entre átomos distintos, deve-se utilizar a regra de combinação de Lorentz-Berthelot, dada pelas equações

$$\varepsilon_{ij} = \sqrt{\varepsilon_i \varepsilon_j} \quad \text{e} \quad \sigma_{ij} = \frac{\sigma_i + \sigma_j}{2}. \quad (159)$$

Os parâmetros convertidos são apresentados na Tabela 1 à Tabela 6

Tabela 1 - Tipos de átomos do campo de força GLYCAM06 presentes nos compostos simulados

Tipo	Massa (Da)	ϵ_{ii} (kcal/mol)	σ_{ii} (Å)	Descrição
H	1,008	0,0157	1,0691	Hidrogênio ligado a nitrogênio
Ho	1,008	0,0300	0,3564	Hidrogênio de grupo hidroxila
Hc	1,008	0,0157	2,6495	H ligado a C sem grupos elétron-atraentes
H1	1,008	0,0157	2,4713	H ligado a C com um grupo elétron-atraente
H2	1,008	0,0157	2,2932	H ligado a C com dois grupos elétron-atraentes
Hp	1,008	0,0157	1,9560	H ligado a C com grupos de carga positiva
O	16,00	0,2100	2,9599	Oxigênio sp2 de grupo carbonila
O2	16,00	0,2100	2,9599	Oxigênio sp2 de grupo carboxila
Oh	16,00	0,2104	3,0665	Oxigênio de grupo hidroxila
Os	16,00	0,1700	3,0000	Oxigênio de éter ou heterociclo
Cg	12,01	0,1094	3,3997	Carbono sp3 alifático
C	12,01	0,0860	3,3997	Carbono sp2 de grupo carbonila ou carboxila
Ng	16,00	0,1700	3,2500	Nitrogênio sp2 de grupo amida
N3	14,01	0,1700	3,2500	Nitrogênio sp3 de grupo amino protonado

Tabela 2 - Parâmetros para as ligações presentes nos compostos simulados

i	j	k_b (kcal/mol.Å ²)	l_0 (Å)
N3	H	434	1,01
N3	Cg	355	1,49
Cg	Hp	360	1,095
Cg	Cg	310	1,52
Cg	Hc	340	1,09
Cg	H1	340	1,09
Cg	H2	340	1,09
Cg	Oh	320	1,43

Cg	C	220	1,53
Cg	Ng	337	1,45
C	O	570	1,229
C	Ng	490	1,335
C	O2	656	1,25
Oh	Ho	553	0,96
Ng	H	434	1,01
Cg	Os	285	1,46

Tabela 3 - Parâmetros para os ângulos presentes nos compostos simulados

<i>I</i>	<i>j</i>	<i>k</i>	k_a (kcal/mol.rad ²)	θ_0 (°)	<i>i</i>	<i>j</i>	<i>k</i>	k_a (kcal/mol.rad ²)	θ_0 (°)
H	N3	Cg	45,5	109,2	H2	Cg	Os	60	110
H	N3	H	35	109,5	Os	Cg	Os	100	112
N3	Cg	Hp	57	109,6	Oh	Cg	Os	100	112
Hp	Cg	Cg	45	112,6	O2	C	O2	80	126
N3	Cg	Cg	67	111,6	O2	C	Cg	70	115
Hc	Cg	Hc	40	109,5	Cg	C	Ng	70	115,6
H1	Cg	H1	45	109,5	Cg	C	O	80	121,7
Cg	Cg	H1	45	111	Ng	C	O	80	122,9
Cg	Cg	H2	45	111	Cg	Cg	Ng	80	109,7
Cg	Cg	Cg	45	113,5	H1	Cg	Ng	50	109,5
Oh	Cg	Cg	70	107,5	C	Cg	Cg	63	111,1
H1	Cg	Oh	60	110	C	Cg	Hc	50	109,5
H2	Cg	Oh	60	110	C	Cg	H1	50	109,5
Cg	Oh	Ho	55	109,5	C	Ng	Cg	50	120
Cg	Os	Cg	50	111,6	H	Ng	Cg	30	118
Os	Cg	Cg	70	108,5	C	Ng	H	50	120
H1	Cg	Os	60	110	Os	Cg	C	63	112,36

Tabela 4 - Parâmetros para os diedros próprios presentes nos compotos simulados

<i>i</i>	<i>j</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	<i>K</i> (kcal/mol)	<i>d</i>	<i>n</i>	<i>i</i>	<i>j</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	<i>K</i> (kcal/mol)	<i>d</i>	<i>n</i>
H	N3	Cg	Hp	0,13	1	3	Oh	Cg	Cg	Os	-1,1	1	1
H	N3	Cg	Cg	0,13	1	3	Oh	Cg	Cg	Os	0,25	1	2
Hp	Cg	Cg	Os	0,05	1	3	Os	Cg	Cg	Os	0,4	1	2
Hp	Cg	Cg	H1	0,13	1	3	Os	Cg	Oh	Ho	0,18	1	3
Hp	Cg	Cg	Cg	0,1	1	3	Os	Cg	Os	Cg	0,96	1	3
N3	Cg	Cg	Cg	0,3	1	3	Os	Cg	Os	Cg	1,38	1	2
N3	Cg	Cg	Cg	-0,1	1	2	Os	Cg	Os	Cg	1,08	1	1
N3	Cg	Cg	Cg	0,1	1	1	Oh	Cg	Os	Cg	0,96	1	3
N3	Cg	Cg	H1	0,1	1	3	Oh	Cg	Os	Cg	1,38	1	2
N3	Cg	Cg	Os	1,5	1	3	Oh	Cg	Os	Cg	1,08	1	1
N3	Cg	Cg	Os	0,5	1	2	H2	Cg	Os	Cg	0,6	1	2
N3	Cg	Cg	Os	-0,5	1	1	H2	Cg	Os	Cg	0,1	1	3
N3	Cg	Cg	Oh	0,6	1	3	H1	Cg	Cg	Os	0,05	1	3
N3	Cg	Cg	Oh	0,5	1	2	Os	Cg	Cg	Ng	-1,3	1	1
N3	Cg	Cg	Oh	-1	1	1	Oh	Cg	Cg	Ng	-1,5	1	1
Oh	Cg	Cg	Hp	0,05	1	3	Cg	Cg	Cg	Ng	0,4	1	1
Os	Cg	Cg	C	-0,1	1	3	H1	Cg	Cg	Ng	0,1	1	3
Os	Cg	Cg	C	0,1	1	2	H2	Cg	Cg	Ng	0,1	1	3
Os	Cg	Cg	C	-1	1	1	H1	Cg	Cg	C	0,1	1	3
Oh	Cg	Cg	C	0,1	1	3	Cg	Cg	Cg	C	0,45	1	1
Oh	Cg	Cg	C	0,2	1	2	Cg	Cg	Ng	H	0,1	1	3
Oh	Cg	Cg	C	-2,5	1	1	H1	Cg	Ng	H	1	1	1
H1	Cg	Cg	H1	0,17	1	3	H1	Cg	Ng	C	-1	1	1
H1	Cg	Cg	H2	0,17	1	3	Cg	Ng	C	O	-2,8	1	2
H1	Cg	Cg	Cg	0,15	1	3	Cg	Ng	C	Cg	-2,7	1	2
H2	Cg	Cg	Cg	0,15	1	3	Cg	Cg	C	O2	0,01	1	3
Ho	Oh	Cg	H1	0,18	1	3	Cg	Cg	C	O2	-0,41	1	2
Ho	Oh	Cg	H2	0,18	1	3	Cg	Cg	C	O2	0,005	1	1
Ho	Oh	Cg	Cg	0,18	1	3	Os	Cg	C	O2	0,02	1	3
Cg	Cg	Cg	Cg	0,45	1	1	Os	Cg	C	O2	-0,725	1	2
Oh	Cg	Cg	H1	0,05	1	3	Os	Cg	C	O2	0,02	1	1
Oh	Cg	Cg	H2	0,05	1	3	Cg	Os	Cg	C	0,32	1	3
Oh	Cg	Cg	Cg	0,1	1	3	Cg	Os	Cg	C	0,45	1	2
Os	Cg	Cg	Cg	-0,27	1	1	Cg	Os	Cg	C	-0,6	1	1
H1	Cg	Os	Cg	0,27	1	3	H	Ng	C	O	2,5	-1	2
Cg	Os	Cg	Cg	0,16	1	3	H	Ng	C	O	2	1	1
Oh	Cg	Cg	Oh	-0,1	1	1	Diedros adicionais:						
Oh	Cg	Cg	Oh	0,95	1	2	Hp	Cg	Cg	H2	0,13	1	3
Oh	Cg	Cg	Oh	0,55	1	3	N3	Cg	Cg	H2	0,1	1	3

Tabela 5 - Parâmetros para os diedros impróprios presentes nos compostos simulados

<i>i</i>	<i>j</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	<i>K</i> (kcal/mol)	<i>d</i>	<i>n</i>
Cg	Ng	C	O	10,5	-1	2
Cg	O2	C	O2	10,5	-1	2
C	H	Ng	Cg	1,5	-1	2

Tabela 6 - Parâmetros para água e para os íons sódio e cloreto

Átomo/Íon	Tipo	Massa (Da)	Carga (e)	ϵ_{ii} (kcal/mol)	σ_{ii} (Å)
Oxigênio	OW	16,00	-0,834	0	0
Hidrogênio	HW	1,008	+0,417	0,1520	3,1507
Cloreto	Cl-	35,45	-1,0	0,035591	4,47766
Sódio	Na+	22,99	+1,0	0,0874393	2,43928

Cada configuração obtida da simulação de dinâmica molecular foi então submetida à uma etapa de minimização da energia. Nesta etapa os ângulos de diedro dos grupamentos exocíclicos foram fixados nos respectivos valores obtidos em cada configuração extraída da simulação, permitindo-se que os outros graus de liberdade fossem variados. Esse procedimento tem como objetivo isolar a influência da orientação dos grupamentos exocíclicos nas cargas atômicas da influência das outras variáveis geométricas da molécula. Os diedros cujos ângulos foram fixados em cada molécula são mostrados na Tabela 7 à Tabela 11

Tabela 7 - Diedros fixados na quitina

HO1-O1-C1-C2
C2N-N2-C2-C3
H3O-O3-C3-C4
H4O-O4-C4-C5
O6-C6-C5-O5

Tabela 8 - Diedros fixados na quitosana

HO1-O1-C1-C2
H2N3-N2-C2-C3
H3O-O3-C3-C4

H4O-O4-C4-C5
O6-C6-C5-O5

Tabela 9 - Diedros fixados na quitosana neutra

HO1-O1-C1-C2
H2N1-N2-C2-C3
H3O-O3-C3-C4
H4O-O4-C4-C5
O6-C6-C5-O5

Tabela 10 - Diedros fixados no guluronato e ácido gulurônico

HO1-O1-C1-C2
H2O-O2-C2-C3
H3O-O3-C3-C4
H4O-O4-C4-C5
O61-C6-C5-O5

Tabela 11 - Diedros fixados no manuronato e ácido manurônico

HO1-O1-C1-C2
H2O-O2-C2-C3
H3O-O3-C3-C4
H4O-O4-C4-C5
O61-C6-C5-O5

Calculou-se então o MEP para cada configuração minimizada. Tanto na etapa de minimização da energia quanto no cálculo do MEP empregou-se para os monossacarídeos catiônicos o nível HF/6-31G* e para os monossacarídeos aniônicos nível HF/6-31++G**. Todos os outros parâmetros necessários ao cálculo do MEP foram iguais aos parâmetros do procedimento anteriormente descrito.

Procedeu-se então com o ajuste das cargas atômicas para cada configuração obtida na etapa anterior. O ajuste foi executado de forma idêntica ao procedimento citado anteriormente. A carga final de cada átomo foi obtida através da média aritmética das cargas calculadas para aquele átomo em todas as configurações amostradas de um determinado monossacarídeo.

Capítulo 4 – Resultados

De forma a validar a implementação executou-se um teste comparativo entre o sistema disponível no RED e o sistema de cálculo implementado. Nesse teste submeteu-se uma única geometria inicial da molécula de quitina, primeiramente, à uma etapa de busca da geometria de menor energia seguido de uma etapa de cálculo do potencial molecular eletrostático e, posteriormente, à uma etapa de ajuste das cargas a este potencial. É importante comentar que a tolerância do GAMESS na otimização da geometria foi de 10^{-6} . O resultado dos cálculos para os dois casos, assim como o desvio em relação as cargas obtidas empregando-se o MEP calculado pelo Gaussian, são apresentados na Tabela 12. Nota-se que os desvios entre os dois resultados são de forma geral bem pequenos, da ordem de décimos de por cento, porém existentes.

Tabela 12 - Quitina, validação inicial

ID do átomo	Átomo	Tipo do átomo	Cargas Gaussian (versão: Gaussian 09 A.02)	Cargas GAMESS (ver versão: 18 AUG 2016)	Desvio (%)
01	HO1	Ho	0,445	0,445	0
02	O1	Oh	-0,639	-0,639	0
03	C1	Cg	0,330	0,327	-0,7920
04	H1	H2	0,000	0,000	-
05	O5	Os	-0,551	-0,547	-0,8571
06	C5	Cg	0,321	0,3198	-0,2474
07	H5	H1	0,000	0,000	-
08	C6	Cg	0,315	0,315	-0,0768
09	H62	H1	0,000	0,000	-
10	H61	H1	0,000	0,000	-
11	O6	Oh	-0,667	-0,666	-0,2115
12	H6O	Ho	0,397	0,396	-0,4886
13	C4	Cg	0,190	0,186	-1,7992
14	H4	H1	0,000	0,000	-
15	O4	Oh	-0,683	-0,680	-0,4370
16	H4O	Ho	0,454	0,452	-0,4457
17	C3	Cg	0,104	0,105	0,4850
18	H3	H1	0,000	0,000	-
19	O3	Oh	-0,627	-0,624	-0,5367
20	H3O	Ho	0,389	0,388	-0,3509

21	C2	Cg	0,533	0,532	-0,1429
22	H2	H1	0,000	0,000	-
23	N2	Ng	-0,699	-0,703	0,6354
24	H2N	H	0,281	0,283	0,7432
25	C2N	C	0,628	0,636	1,2750
26	O2N	O	-0,568	-0,571	0,4599
27	CME	Cg	0,047	0,045	-6,0678
28	H3M	Hc	0,000	0,000	-
29	H2M	Hc	0,000	0,000	-
30	H1M	Hc	0,000	0,000	-

De forma a eliminar a influência da etapa de otimização da geometria realizou-se o mesmo teste anteriormente descrito, porém eliminando-se a referida etapa inicial de otimização da geometria. Com isso, a partir de uma mesma configuração da molécula de quitina calculou-se o potencial molecular eletrostático seguido então do ajuste das cargas a esse potencial. O resultado dos cálculos para os dois casos, assim como o desvio em relação as cargas obtidas empregando-se o MEP calculado pelo Gaussian, são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 - Quitina, cálculo sem otimização da geometria

ID do átomo	Átomo	Tipo do átomo	Cargas Gaussian (versão: Gaussian 09 A.02,)	Cargas GAMESS (ver versão: 18 AUG 2016)	Desvio (%)
01	HO1	Ho	0,445	0,445	0
02	O1	Oh	-0,639	-0,639	0
03	C1	Cg	0,341	0,341	0,0241
04	H1	H2	0,000	0,000	-
05	O5	Os	-0,591	-0,595	0,5946
06	C5	Cg	0,328	0,329	0,2239
07	H5	H1	0,000	0,000	-
08	C6	Cg	0,336	0,338	0,5977
09	H62	H1	0,000	0,000	-
10	H61	H1	0,000	0,000	-
11	O6	Oh	-0,684	-0,685	0,0823
12	H6O	Ho	0,405	0,405	0,1011
13	C4	Cg	0,230	0,227	-1,6582

14	H4	H1	0,000	0,000	-
15	O4	Oh	-0,709	-0,710	0,1558
16	H4O	Ho	0,454	0,455	0,2721
17	C3	Cg	0,139	0,140	0,8069
18	H3	H1	0,000	0,000	-
19	O3	Oh	-0,665	-0,664	-0,1074
20	H3O	Ho	0,412	0,410	-0,3110
21	C2	Cg	0,519	0,530	2,0679
22	H2	H1	0,000	0,000	-
23	N2	Ng	-0,668	-0,682	2,1061
24	H2N	H	0,282	0,285	1,1539
25	C2N	C	0,596	0,603	1,2892
26	O2N	O	-0,583	-0,586	0,4914
27	CME	Cg	0,052	0,051	-1,4918
28	H3M	Hc	0,000	0,000	-
29	H2M	Hc	0,000	0,000	-
30	H1M	Hc	0,000	0,000	-

Apesar das configurações moleculares empregadas no cálculo do MEP serem idênticas, os resultados ainda apresentam desvios. Atribui-se a existência desses desvios ao fato de que o programa Gaussian, antes de calcular o MEP, calcula a energia do sistema. Por padrão sempre que o Gaussian calcula a energia do sistema ele aplica seu algoritmo de reorientação molecular, alterando levemente a configuração inicialmente fornecida. Assim, imagina-se que para que os dois programas obtenham MEPs virtualmente idênticos, o que resultaria em cargas idênticas, é necessário desativar o algoritmo de reorientação molecular do Gaussian. Entretanto como não se tem acesso completo ao Gaussian não é possível realizar essa modificação. Contudo, nota-se que o maior desvio foi reduzido de cerca de 6% para cerca de 2%.

É interessante comentar que o algoritmo de reorientação molecular do GAMESS não é aplicado por padrão e assim é evidente que as cargas apresentadas na Tabela 13 foram derivadas sem sua influência. Decidiu-se então por recalculas as cargas obtidas pelo GAMESS empregando-se seu algoritmo de reorientação molecular. As cargas assim obtidas são comparadas com as cargas obtidas pelo Gaussian na Tabela 14.

Tabela 14 - Quitina, cálculos empregando o algoritmo de reorientação molecular.

ID do átomo	Átomo	Tipo do átomo	Cargas Gaussian (versão: Gaussian 09 A.02,)	Cargas GAMESS (ver versão: 18 AUG 2016)	Desvio (%)
01	HO1	Ho	0,445	0,445	0
02	O1	Oh	-0,639	-0,639	0
03	C1	Cg	0,341	0,344	0,8236
04	H1	H2	0,000	0,000	-
05	O5	Os	-0,591	-0,595	0,5719
06	C5	Cg	0,328	0,327	-0,1827
07	H5	H1	0,000	0,000	-
08	C6	Cg	0,336	0,339	0,9083
09	H62	H1	0,000	0,000	-
10	H61	H1	0,000	0,000	-
11	O6	Oh	-0,684	-0,686	0,3080
12	H6O	Ho	0,405	0,406	0,2903
13	C4	Cg	0,230	0,227	-1,6243
14	H4	H1	0,000	0,000	-
15	O4	Oh	-0,709	-0,709	0,1099
16	H4O	Ho	0,454	0,455	0,1596
17	C3	Cg	0,139	0,142	2,2233
18	H3	H1	0,000	0,000	-
19	O3	Oh	-0,665	-0,664	-0,0827
20	H3O	Ho	0,412	0,411	-0,1059
21	C2	Cg	0,519	0,529	1,8646
22	H2	H1	0,000	0,000	-
23	N2	Ng	-0,668	-0,695	4,1121
24	H2N	H	0,282	0,290	2,8753
25	C2N	C	0,596	0,610	2,3510
26	O2N	O	-0,583	-0,586	0,5526
27	CME	Cg	0,052	0,050	-2,8638
28	H3M	Hc	0,000	0,000	-
29	H2M	Hc	0,000	0,000	-
30	H1M	Hc	0,000	0,000	-

Nota-se que os desvios apresentados na Tabela 14 são bem pequenos, apresentando um valor máximo de cerca de 4%. De forma a melhor analisar esses resultados eles são apresentados em um gráfico na Figura 14. Nesse gráfico os desvios da Tabela 12 correspondem a Série 1, os desvios da Tabela 13 correspondem a Série 2 e os desvios de Tabela 14 correspondem a Série 3.

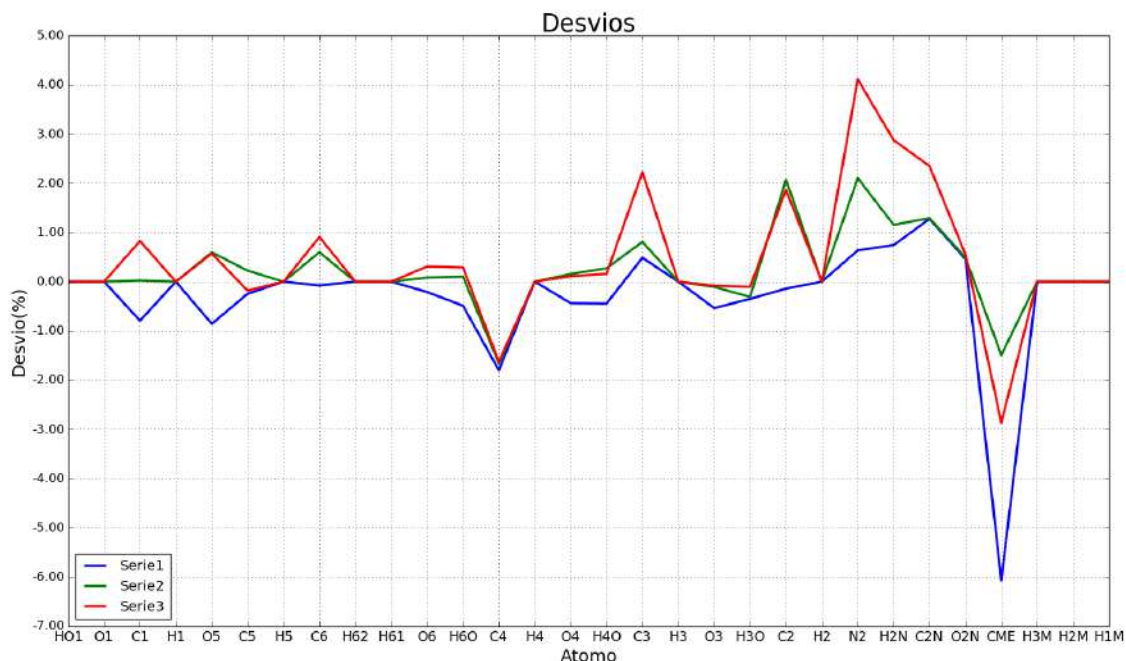


Figura 14 – Desvios

Note-se que os desvios da Série 2 são predominantemente menores que os desvios da Série 3 e que suas tendências são similares. Aqui vale lembrar que nos resultados apresentados na Série 2 não se utilizou o algoritmo de reorientação molecular do GAMESS na geometria molecular empregada para se calcular o MEP. Assim, pode-se concluir, que para se obter no GAMESS resultados mais próximos aos resultados obtidos pelo Gaussian não se deve utilizar o algoritmo de reorientação molecular na etapa de cálculo do MEP. Por coincidência, a etapa de cálculo do MEP empregada para se obter as cargas GAMESS da Tabela 12 não utilizou o algoritmo de reorientação molecular, estando, portanto, otimizada nesse aspecto. Além disso, é interessante notar que os desvios representados pela Série 1 são muitas vezes menores que os desvios das Séries 2 e 3, com exceção do átomo CME o qual apresenta o maior desvio de todos os dados apresentados.

Nesse ponto é interessante analisarmos a influência do algoritmo de ajuste de cargas atômicas ao potencial molecular eletrostático obtido dos cálculos ab initio. Os únicos parâmetros que podem ser variados nessa etapa são as estimativas iniciais das cargas parciais. Conduziram-se testes com diversas estimativas iniciais, empregando-se o MEP da molécula de quitina. Os resultados são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15 - Quitina, cargas ajustadas para diferentes estimativas iniciais.

ID do átomo	Átomo	Tipo do átomo	Estimativa 1	Cargas GAMESS estimativa 1	Estimativa 2	Cargas GAMESS estimativa 2	Estimativa 3	Cargas GAMESS estimativa 3
01	HO1	Ho	0	0,445	0	0,445	0	0,445
02	O1	Oh	0	-0,639	0	-0,639	0	-0,639
03	C1	Cg	0	0,341	5,0	0,341	-5,0	0,341
04	H1	H2	0	0,000	0	0,000	0	0,000
05	O5	Os	0	-0,595	-5,0	-0,595	5,0	-0,595
06	C5	Cg	0	0,329	5,0	0,329	-5,0	0,329
07	H5	H1	0	0,000	0	0,000	0	0,000
08	C6	Cg	0	0,338	5,0	0,338	-5,0	0,338
09	H62	H1	0	0,000	0	0,000	0	0,000
10	H61	H1	0	0,000	0	0,000	0	0,000
11	O6	Oh	0	-0,685	-5,0	-0,685	5,0	-0,685
12	H6O	Ho	0	0,405	5,0	0,405	-5,0	0,405
13	C4	Cg	0	0,227	5,0	0,227	-5,0	0,227
14	H4	H1	0	0,000	0	0,000	0	0,000
15	O4	Oh	0	-0,710	-5,0	-0,710	5,0	-0,710
16	H4O	Ho	0	0,455	5,0	0,455	-5,0	0,455
17	C3	Cg	0	0,140	5,0	0,140	-5,0	0,140
18	H3	H1	0	0,000	0	0,000	0	0,000
19	O3	Oh	0	-0,664	-5,0	-0,664	5,0	-0,664
20	H3O	Ho	0	0,410	5,0	0,410	-5,0	0,410
21	C2	Cg	0	0,530	5,0	0,530	-5,0	0,530
22	H2	H1	0	0,000	0	0,000	0	0,000
23	N2	Ng	0	-0,682	-5,0	-0,682	5,0	-0,682
24	H2N	H	0	0,285	5,0	0,285	-5,0	0,285
25	C2N	C	0	0,603	5,0	0,603	-5,0	0,603
26	O2N	O	0	-0,586	-5,0	-0,586	5,0	-0,586
27	CME	Cg	0	0,051	5,0	0,051	-5,0	0,051
28	H3M	Hc	0	0,000	0	0,000	0	0,000
29	H2M	Hc	0	0,000	0	0,000	0	0,000
30	H1M	Hc	0	0,000	0	0,000	0	0,0000

Ao se analisar os dados apresentados na Tabela 15 percebe-se que o algoritmo de ajuste de cargas convergiu para os mesmos valores de cargas parciais, independentemente da estimativa inicial. Conclui-se então que esse algoritmo é bem robusto e assim não deve influenciar as cargas finais. Daqui em diante todas as estimativas iniciais serão especificadas como 0.

Uma vez determinadas as melhores configurações dos programas para se obter o potencial molecular eletrostático, assim como detalhes da etapa de ajuste de cargas, decidiu-se analisar a influência da etapa de busca da geometria de menor energia. Para tal obtiveram-se as cargas dos átomos da molécula de quitina para diferentes tolerâncias do algoritmo do GAMESS. Foram empregadas tolerâncias de 10-6 (DUPRADEAU *et al.*, 2010; VANQUELEF *et al.*, 2011), 10-7,10-8. As cargas obtidas são apresentadas na Tabela 16 e os desvios em relação as cargas do Gaussian são apresentadas na Tabela 17.

Tabela 16 - Quitina, cargas para várias tolerâncias

ID do átomo	Átomo	Tipo do átomo	Cargas Gaussian	Cargas GAMESS Tolerância 10 ⁻⁶	Cargas GAMESS Tolerância 10 ⁻⁷	Cargas GAMESS Tolerância 10 ⁻⁸
01	HO1	Ho	0,445	0,445	0,445	0,445
02	O1	Oh	-0,639	-0,639	-0,639	-0,639
03	C1	Cg	0,330	0,327	0,327	0,327
04	H1	H2	0,000	0,000	0,000	0,000
05	O5	Os	-0,551	-0,547	-0,547	-0,547
06	C5	Cg	0,321	0,320	0,320	0,320
07	H5	H1	0,000	0,000	0,000	0,000
08	C6	Cg	0,315	0,315	0,315	0,315
09	H62	H1	0,000	0,000	0,000	0,000
10	H61	H1	0,000	0,000	0,000	0,000
11	O6	Oh	-0,667	-0,666	-0,666	-0,666
12	H6O	Ho	0,397	0,396	0,396	0,396
13	C4	Cg	0,190	0,186	0,186	0,186
14	H4	H1	0,000	0,000	0,000	0,000
15	O4	Oh	-0,683	-0,680	-0,680	-0,680
16	H4O	Ho	0,454	0,452	0,452	0,452
17	C3	Cg	0,104	0,105	0,105	0,105
18	H3	H1	0,000	0,000	0,000	0,000
19	O3	Oh	-0,627	-0,624	-0,624	-0,624
20	H3O	Ho	0,389	0,388	0,388	0,388

21	C2	Cg	0,533	0,532	0,532	0,532
22	H2	H1	0,000	0,000	0,000	0,000
23	N2	Ng	-0,699	-0,703	-0,703	-0,703
24	H2N	H	0,281	0,283	0,283	0,283
25	C2N	C	0,628	0,636	0,636	0,636
26	O2N	O	-0,568	-0,571	-0,571	-0,571
27	CME	Cg	0,047	0,045	0,045	0,045
28	H3M	Hc	0,000	0,000	0,000	0,000
29	H2M	Hc	0,000	0,000	0,000	0,000
30	H1M	Hc	0,000	0,000	0,000	0,000

Tabela 17 - Quitina, desvios para várias tolerâncias

ID do átomo	Átomo	Tipo do átomo	Desvios (%) GAMESS Tolerância 10 ⁻⁶	Desvios (%) GAMESS Tolerância 10 ⁻⁷	Desvios(%) GAMESS Tolerância 10 ⁻⁸
01	HO1	Ho	0	0	0
02	O1	Oh	0	0	0
03	C1	Cg	-0,7920	-0,7933	-0,79337
04	H1	H2	0	0	0
05	O5	Os	-0,8571	-0,8575	-0,8575
06	C5	Cg	-0,2474	-0,2467	-0,2467
07	H5	H1	0	0	0
08	C6	Cg	-0,0768	-0,0771	-0,0771
09	H62	H1	0	0	0
10	H61	H1	0	0	0
11	O6	Oh	-0,2115	-0,2113	-0,2113
12	H6O	Ho	-0,4886	-0,4886	-0,4886
13	C4	Cg	-1,7996	-1,7981	-1,7981
14	H4	H1	0	0	0
15	O4	Oh	-0,4370	-0,4367	-0,4367
16	H4O	Ho	-0,4457	-0,4457	-0,4457
17	C3	Cg	0,4850	0,4860	0,4860
18	H3	H1	0	0	0
19	O3	Oh	-0,5367	-0,5359	-0,5359

20	H3O	Ho	-0,3509	-0,3496	-0,3496
21	C2	Cg	-0,1429	-0,1424	-0,1424
22	H2	H1	0	0	0
23	N2	Ng	0,6354	0,6364	0,6364
24	H2N	H	0,7432	0,7432	0,7432
25	C2N	C	1,2750	1,2770	1,2770
26	O2N	O	0,4599	0,4608	0,4608
27	CME	Cg	-6,0678	-6,0678	-6,0678
28	H3M	Hc	0	0	0
29	H2M	Hc	0	0	0
30	H1M	Hc	0	0	0

Para melhor analisar os dados da Tabela 17 os desvios são apresentados no gráfico da Figura 15.

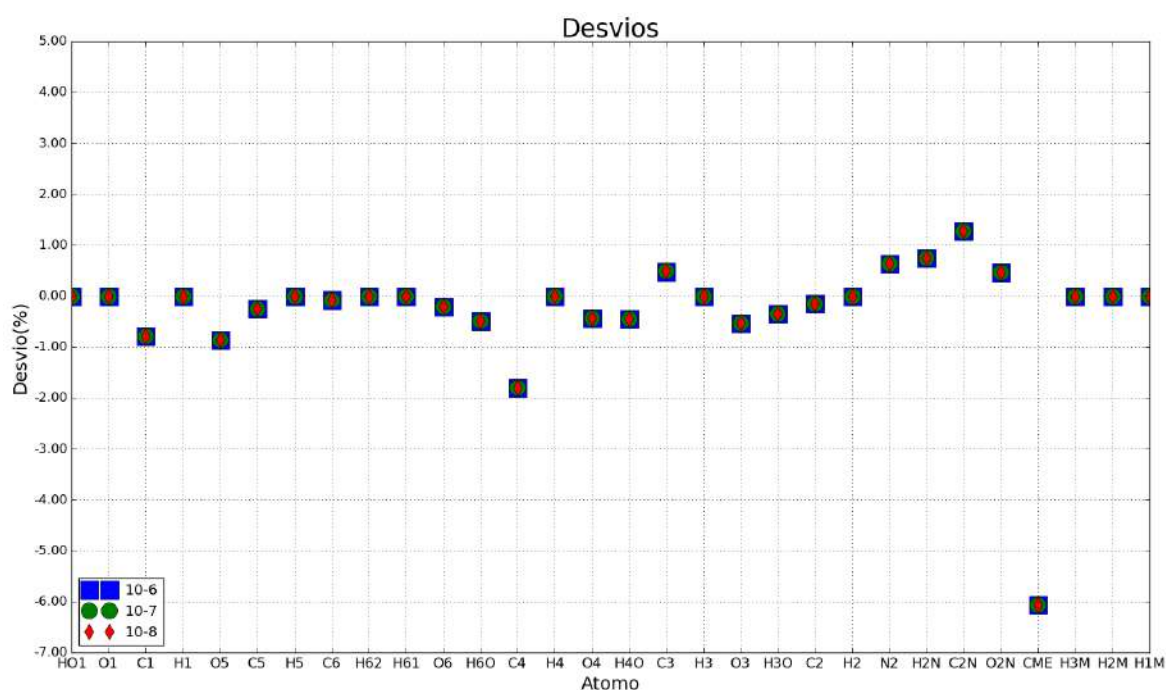


Figura 15 - Desvios em relação a carga calculada pelo Gaussian para diversas tolerâncias do GAMESS

O gráfico apresentado na Figura 15 mostra que o desvio entre a carga obtida pelo Gaussian e as cargas obtidas pelo GAMESS é praticamente o mesmo, independentemente da tolerância utilizada. Assim, visando reduzir o tempo computacional, recomenda-se empregar a tolerância de 10⁻⁶ na etapa de busca da geometria de menor energia no programa GAMESS.

Proseguiu-se então para os testes envolvendo o procedimento completo de obtenção das cargas parciais do campo de força GLYCAM. Primeiramente, de forma a validar as conclusões obtidas para as configurações dos programas empregados calcularam-se as cargas da molécula de Quitina, as quais foram comparadas com as cargas já existentes no campo de força GLYCAM06j para essa mesma molécula. Optou-se também por se obter essas cargas para diferentes tolerâncias na etapa de minimização de energia. É importante lembrar que no procedimento completo de obtenção de cargas do formato GLYCAM06 a tolerância da etapa de minimização da energia é empregada em duas etapas diferentes. A primeira é em um único cálculo da geometria de menor energia a qual será utilizada para se obter as cargas parciais empregadas na simulação de dinâmica molecular. A segunda etapa consiste de uma série de cálculos de busca de geometrias de menor energia sujeitos à restrições. Essa última é conduzida com diversas geometrias moleculares extraídas da simulação de dinâmica molecular. Os resultados obtidos para as cargas são apresentados na Tabela 18 e os respectivos desvios em relação as cargas existentes no GLYCAM06j para a molécula de quitina, são apresentados na Tabela 19. Apresentam-se também, na Tabela 20, os valores do desvio padrão relativos a média aritmética das cargas para as diversas configurações amostradas da dinâmica molecular.

Tabela 18 - Quitina, cargas finais para várias tolerâncias

ID do átomo	Átomo	Tipo do átomo	Cargas GLYCAM06j	Cargas GAMESS Tolerância 10^{-6}	Cargas GAMESS Tolerância 10^{-7}	Cargas GAMESS Tolerância 10^{-8}
01	HO1	Ho	0,445	0,445	0,445	0,445
02	O1	Oh	-0,639	-0,639	-0,639	-0,639
03	C1	Cg	0,287	0,320	0,328	0,333
04	H1	H2	0	0	0	0
05	O5	Os	-0,433	-0,494	-0,502	-0,508
06	C5	Cg	0,208	0,254	0,261	0,286
07	H5	H1	0	0	0	0
08	C6	Cg	0,289	0,285	0,282	0,278
09	H62	H1	0	0	0	0
10	H61	H1	0	0	0	0
11	O6	Oh	-0,689	-0,674	-0,674	-0,679
12	H6O	Ho	0,424	0,413	0,413	0,418
13	C4	Cg	0,302	0,272	0,270	0,253
14	H4	H1	0	0	0	0
15	O4	Oh	-0,716	-0,711	-0,711	-0,713
16	H4O	Ho	0,436	0,440	0,440	0,443
17	C3	Cg	0,180	0,149	0,149	0,155

18	H3	H1	0	0	0	0
19	O3	Oh	-0,681	-0,670	-0,671	-0,666
20	H3O	Ho	0,423	0,423	0,423	0,422
21	C2	Cg	0,480	0,508	0,505	0,492
22	H2	H1	0	0	0	0
23	N2	Ng	-0,722	-0,731	-0,727	-0,730
24	H2N	H	0,300	0,306	0,304	0,306
25	C2N	C	0,648	0,649	0,646	0,650
26	O2N	O	-0,576	-0,581	-0,580	-0,582
27	CME	Cg	0,034	0,037	0,037	0,037
28	H3M	Hc	0	0	0	0
29	H2M	Hc	0	0	0	0
30	H1M	Hc	0	0	0	0

Tabela 19 - Quitina, desvios para várias tolerâncias

ID do átomo	Átomo	Tipo do átomo	Desvios (%) GAMESS Tolerância 10 ⁻⁶	Desvios (%) GAMESS Tolerância 10 ⁻⁷	Desvios (%) GAMESS Tolerância 10 ⁻⁸
01	HO1	Ho	0	0	0
02	O1	Oh	0	0	0
03	C1	Cg	11,4763	14,3157	16,0554
04	H1	H2	0	0	0
05	O5	Os	14,1508	15,9781	17,2259
06	C5	Cg	21,9399	25,5716	37,6327
07	H5	H1	0	0	0
08	C6	Cg	-1,3730	-2,3408	-3,7519
09	H62	H1	0	0	0
10	H61	H1	0	0	0
11	O6	Oh	-2,1286	-2,1795	-1,4097
12	H6O	Ho	-2,6111	-2,5856	-1,5132
13	C4	Cg	-9,7831	-10,4973	-16,3639
14	H4	H1	0	0	0
15	O4	Oh	-0,6795	-0,7034	-0,3566
16	H4O	Ho	0,9190	0,9452	1,5599
17	C3	Cg	-17,4467	-17,1728	-14,1544

18	H3	H1	0	0	0
19	O3	Oh	-1,5634	-1,4060	-2,1448
20	H3O	Ho	-0,0194	-0,1080	-0,2610
21	C2	Cg	5,7821	5,2167	2,4890
22	H2	H1	0	0	0
23	N2	Ng	1,2443	0,6325	1,0928
24	H2N	H	2,0143	1,363	2,0483
25	C2N	C	0,2173	-0,3773	0,3656
26	O2N	O	0,7967	0,6208	0,9825
27	CME	Cg	8,6903	10,0576	8,5524
28	H3M	Hc	0	0	0
29	H2M	Hc	0	0	0
30	H1M	Hc	0	0	0

Tabela 20 - Quitina, desvio padrão para várias tolerâncias

ID do átomo	Átomo	Tipo do átomo	Desvio Padrão GAMESS Tolerância 10^{-6}	Desvio Padrão GAMESS Tolerância 10^{-7}	Desvio Padrão GAMESS Tolerância 10^{-8}
01	HO1	Ho	0	0	0
02	O1	Oh	0	0	0
03	C1	Cg	0,0652	0,0603	0,0647
04	H1	H2	0	0	0
05	O5	Os	0,0632	0,0604	0,0624
06	C5	Cg	0,1092	0,1164	0,1163
07	H5	H1	0	0	0
08	C6	Cg	0,0413	0,0432	0,0475
09	H62	H1	0	0	0
10	H61	H1	0	0	0
11	O6	Oh	0,0247	0,0248	0,0205
12	H6O	Ho	0,0257	0,0251	0,0220
13	C4	Cg	0,1241	0,1221	0,1241
14	H4	H1	0	0	0
15	O4	Oh	0,0319	0,0280	0,0296
16	H4O	Ho	0,0223	0,0201	0,0219
17	C3	Cg	0,1014	0,0949	0,0975

18	H3	H1	0	0	0
19	O3	Oh	0,0346	0,0351	0,0354
20	H3O	Ho	0,0170	0,0148	0,0166
21	C2	Cg	0,1002	0,0943	0,0978
22	H2	H1	0	0	0
23	N2	Ng	0,0713	0,0670	0,0701
24	H2N	H	0,0207	0,0195	0,0218
25	C2N	C	0,0362	0,0330	0,0362
26	O2N	O	0,0139	0,0136	0,0139
27	CME	Cg	0,0071	0,0064	0,0074
28	H3M	Hc	0	0	0
29	H2M	Hc	0	0	0
30	H1M	Hc	0	0	0

Para melhor analisar os dados da Tabela 19 os desvios são apresentados no gráfico da Figura 16.

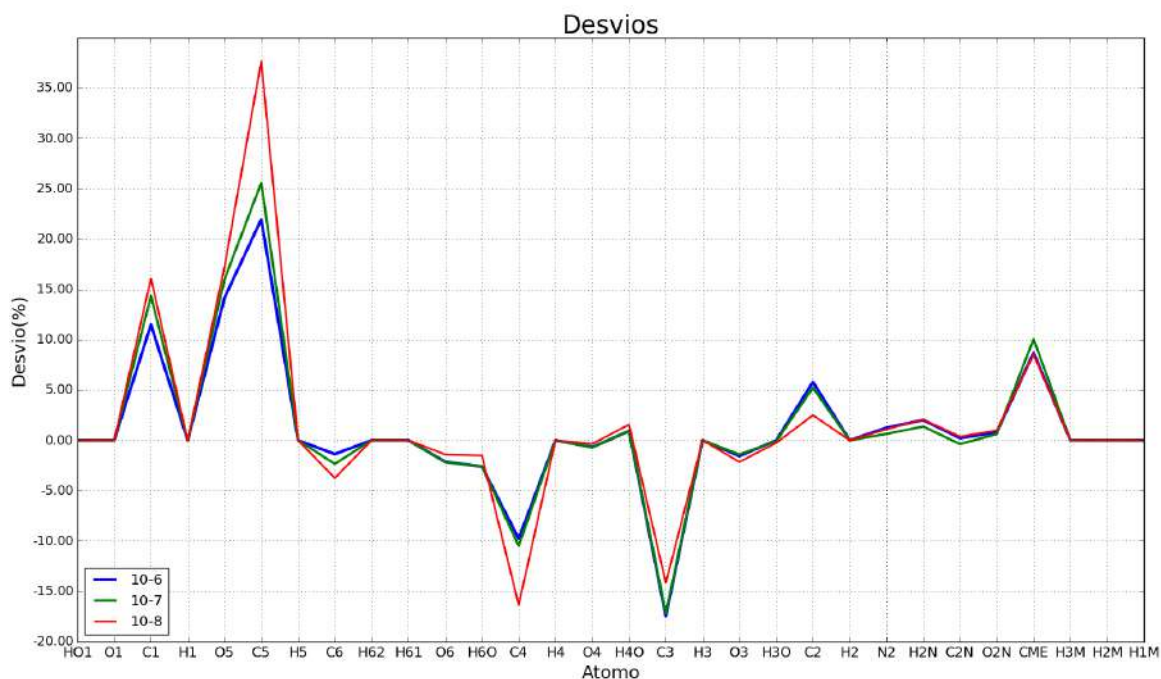


Figura 16 - Desvios das cargas finais da molécula de quitina

O gráfico da Figura 16 mostra que os átomos que apresentam os maiores desvios são, em sua maioria, os átomos que constituem o anel. Isso está de acordo com a literatura, onde relata-se que as cargas dos os átomos que constituem anel apresentam maior sensibilidade em relação à posição dos grupamentos exocíclicos. Assim, ao se alterar a tolerância da etapa de busca de geometria de menor energia modificam-se as posições

finais dos átomos nas geometrias minimizadas, afetando assim as cargas atômicas calculadas. Destaca-se aqui o átomo C5, que chega a apresentar um desvio de mais de 35% em relação a sua carga disponível no GLYCAM06j. Nota-se ainda que para todas as tolerâncias empregadas ocorreram desvios significativos entre as cargas calculadas e as cargas pré-existentes no GLYCAM06j.

Apesar dos cuidados adotados no procedimento de cálculo de cargas não foi possível reproduzir com precisão as cargas já existentes no campo de força GLYCAM06j para a molécula de quitina. De qualquer forma, as cargas obtidas empregando-se a tolerância de 10^{-6} apresentam desvios menores do que as obtidas com as outras tolerâncias. Assim decidiu-se por empregar essa tolerância na obtenção dos parâmetros de carga das outras moléculas estudadas. As cargas obtidas são apresentadas na Tabela 21 até a Tabela 26

Tabela 21 - Quitosana

ID do átomo	Átomo	Tipo do átomo	Cargas GAMESS Tolerância 10^{-6}	Desvio Padrão GAMESS Tolerância 10^{-6}
01	HO1	Ho	0,445	0,0000
02	O1	Oh	-0,639	0,0000
03	C1	Cg	0,380	0,0384
04	H1	H2	0,000	0,0000
05	O5	Os	-0,462	0,0481
06	C5	Cg	0,292	0,1015
07	H5	H1	0,000	0,0000
08	C6	Cg	0,292	0,0435
09	H62	H1	0,000	0,0000
10	H61	H1	0,000	0,0000
11	O6	Oh	-0,692	0,0457
12	H6O	Ho	0,446	0,0350
13	C4	Cg	0,290	0,1026
14	H4	H1	0,000	0,0000
15	O4	Oh	-0,693	0,0248
16	H4O	Ho	0,456	0,0138
17	C3	Cg	0,161	0,0700
18	H3	H1	0,000	0,0000
19	O3	Oh	-0,681	0,0182
20	H3O	Ho	0,458	0,0115
21	C2	Cg	0,367	0,0683

22	H2	Hp	0,000	0,0000
23	N2	N3	-0,253	0,0760
24	H2N1	H	0,278	0,0186
25	H2N2	H	0,278	0,0186
26	H2N3	H	0,278	0,0186

Tabela 22 - Quitosana neutra

ID do átomo	Átomo	Tipo do átomo	Cargas GAMESS Tolerância 10 ⁻⁶	Desvio Padrão GAMESS Tolerância 10 ⁻⁶
01	HO1	Ho	0,445	0,0000
02	O1	Oh	-0,639	0,0000
03	C1	Cg	0,434	0,0780
04	H1	H2	0,000	0,0000
05	O5	Os	-0,556	0,0612
06	C5	Cg	0,303	0,1050
07	H5	H1	0,000	0,0000
08	C6	Cg	0,278	0,0418
09	H62	H1	0,000	0,0000
10	H61	H1	0,000	0,0000
11	O6	Oh	-0,677	0,0239
12	H6O	Ho	0,413	0,0233
13	C4	Cg	0,237	0,1227
14	H4	H1	0,000	0,0000
15	O4	Oh	-0,725	0,0326
16	H4O	Ho	0,447	0,0225
17	C3	Cg	0,294	0,1115
18	H3	H1	0,000	0,0000
19	O3	Oh	-0,703	0,0303
20	H3O	Ho	0,427	0,0171
21	C2	Cg	0,286	0,1273
22	H2	Hp	0,000	0,0000
23	N2	NT	-1,022	0,0402
24	H2N1	H	0,379	0,0121
25	H2N2	H	0,379	0,0121

Tabela 23 - Manuronato

ID do átomo	Átomo	Tipo do átomo	Cargas GAMESS Tolerância 10 ⁻⁶	Desvio Padrão GAMESS Tolerância 10 ⁻⁶
01	HO1	Ho	0,445	0,0000
02	O1	Oh	-0,639	0,0000
03	C1	Cg	0,287	0,0682
04	H1	H2	0,000	0,0000
05	O5	Os	-0,457	0,0513
06	C5	Cg	0,124	0,0733
07	H5	H1	0,000	0,0000
08	C6	C	1,002	0,0475
09	O61	O2	-0,887	0,0168
10	O62	O2	-0,887	0,0168
11	C4	Cg	0,464	0,1012
12	H4	H1	0,000	0,0000
13	O4	Oh	-0,798	0,0286
14	H4O	Ho	0,430	0,0252
15	C3	Cg	0,225	0,1044
16	H3	H1	0,000	0,0000
17	O3	Oh	-0,742	0,0289
18	H3O	Ho	0,426	0,0173
19	C2	Cg	0,275	0,0863
20	H2	H1	0,000	0,0000
21	O2	Oh	-0,681	0,0453
22	H2O	Ho	0,412	0,0334

Tabela 24 - Ácido manurônico

ID do átomo	Átomo	Tipo do átomo	Cargas GAMESS Tolerância 10 ⁻⁶	Desvio Padrão GAMESS Tolerância 10 ⁻⁶
01	HO1	Ho	0,445	0,0000
02	O1	Oh	-0,639	0,0000
03	C1	Cg	0,396	0,0564
04	H1	H2	0,000	0,0000
05	O5	Os	-0,497	0,0504
06	C5	Cg	0,247	0,0869

07	H5	H1	0,000	0,0000
08	C6	C	0,761	0,0389
09	O61	Oh	-0,653	0,0284
10	O62	O2	-0,569	0,0269
11	C4	Cg	0,347	0,0958
12	H4	H1	0,000	0,0000
13	O4	Oh	-0,744	0,0258
14	H4O	Ho	0,452	0,0189
15	C3	Cg	0,204	0,0994
16	H3	H1	0,000	0,0000
17	O3	Oh	-0,679	0,0279
18	H3O	Ho	0,432	0,0160
19	C2	Cg	0,285	0,0664
20	H2	H1	0,000	0,0000
21	O2	Oh	-0,667	0,0361
22	H2O	Ho	0,433	0,0254
23	H6O	Ho	0,445	0,0246

Tabela 25 - Guluronato

ID do átomo	Átomo	Tipo do átomo	Cargas GAMESS Tolerância 10 ⁻⁶	Desvio Padrão GAMESS Tolerância 10 ⁻⁶
01	HO1	Ho	0,445	0,0000
02	O1	Oh	-0,639	0,0000
03	C1	Cg	0,297	0,0583
04	H1	H2	0,000	0,0000
05	O5	Os	-0,405	0,0342
06	C5	Cg	0,033	0,0533
07	H5	H1	0,000	0,0000
08	C6	C	1,053	0,0280
09	O61	O2	-0,900	0,0089
10	O62	O2	-0,900	0,0089
11	C4	Cg	0,384	0,0768
12	H4	H1	0,000	0,0000
13	O4	Oh	-0,760	0,0395
14	H4O	Ho	0,423	0,0312

15	C3	Cg	0,183	0,0982
16	H3	H1	0,000	0,0000
17	O3	Oh	-0,724	0,0412
18	H3O	Ho	0,422	0,0407
19	C2	Cg	0,434	0,0911
20	H2	H1	0,000	0,0000
21	O2	Oh	-0,752	0,0294
22	H2O	Ho	0,406	0,0274

Tabela 26 - Ácido gulurônico

ID do átomo	Átomo	Tipo do átomo	Cargas GAMESS Tolerância 10 ⁻⁶	Desvio Padrão GAMESS Tolerância 10 ⁻⁶
01	HO1	Ho	0,445	0,0000
02	O1	Oh	-0,639	0,0000
03	C1	Cg	0,443	0,0552
04	H1	H2	0,000	0,0000
05	O5	Os	-0,506	0,0341
06	C5	Cg	0,215	0,0636
07	H5	H1	0,000	0,0000
08	C6	C	0,794	0,0351
09	O61	Oh	-0,654	0,0344
10	O62	O2	-0,592	0,0252
11	C4	Cg	0,310	0,0684
12	H4	H1	0,000	0,0000
13	O4	Oh	-0,736	0,0261
14	H4O	Ho	0,446	0,0166
15	C3	Cg	0,234	0,0761
16	H3	H1	0,000	0,0000
17	O3	Oh	-0,708	0,0312
18	H3O	Ho	0,449	0,0249
19	C2	Cg	0,333	0,0792
20	H2	H1	0,000	0,0000
21	O2	Oh	-0,700	0,0273
22	H2O	Ho	0,421	0,0279
23	H6O	Ho	0,444	0,0209

Capítulo 5 – Conclusões e Trabalhos Futuros

No presente trabalho foram calculados os parâmetros de carga do modelo GLYCAM06 para os sacarídeos que compõe as moléculas de quitina, quitosana e alginato. As cargas obtidas para a molécula de quitina se desviam consideravelmente dos valores disponíveis no GLYCAM06j para essa mesma molécula. A metodologia empregada para o cálculo dos parâmetros de carga do modelo GLYCAM06 é pouco usual e visa obter cargas que reproduzam as conformações dos carboidratos em solução. Com isso, a complexidade e o esforço computacional do procedimento foram substancialmente aumentados. Atribui-se o desvio observado à grande complexidade do procedimento de cálculo de cargas desse campo de força.

O elevado número de parâmetros ajustáveis, a falta de compatibilidade entre os diversos programas que podem ser utilizados nos cálculos das cargas e a ausência e dispersão de algumas informações importantes para os cálculos contribuíram de forma determinante para a grande dificuldade encontrada em se obter tais parâmetros. Aliado a isso a maior complexidade geométrica dos carboidratos complicou significativamente a implementação da metodologia. Todos esses aspectos dificultam a expansão do campo de força GLYCAM06 para novas moléculas, restringindo ainda mais a sua utilização.

Recomenda-se ainda a utilização do serviço R.E.D. Server Development como forma simples e prática de se obter parâmetros de carga para novas moléculas nos campos de força AMBER, GLYCAM, CHARMM e OPLS. Esse serviço facilita consideravelmente tais procedimentos uma vez elimina as inúmeras dificuldades relacionadas a implementação dos procedimentos de cálculo em cada um dos casos.

Como sugestão para trabalhos futuros sugere-se o estudo da influência dos parâmetros e dos programas utilizados na etapa de Dinamica Molecular do procedimento de cálculo de cargas. Outra possibilidade é o estudo da influência do contra íon nas cargas finais obtidas. Por fim, focando agora em sistemas constituídos por multicamadas de polieletrólitos, pode-se averiguar qual a influência desse sistema na alteração das cargas obtidas pelo procedimento padrão do GLYCAM.

Referências Bibliográficas

BARIKANI, M. *et al.* Preparation and application of chitin and its derivatives: a review. **Iranian Polymer Journal**, v. 23, n. 4, p. 307–326, abr. 2014.

BAYLY, C. I. *et al.* A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: the RESP model. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 97, n. 40, p. 10269–10280, out. 1993.

BÉE, A. *et al.* Magnetic alginate beads for Pb(II) ions removal from wastewater. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 362, n. 2, p. 486–492, out. 2011.

BHATTARAI, N. *et al.* Alginate-Based Nanofibrous Scaffolds: Structural, Mechanical, and Biological Properties. **Advanced Materials**, v. 18, n. 11, p. 1463–1467, 6 jun. 2006.

BIDARRA, S. J.; BARRIAS, C. C.; GRANJA, P. L. Injectable alginate hydrogels for cell delivery in tissue engineering. **Acta Biomaterialia**, v. 10, n. 4, p. 1646–1662, abr. 2014.

BRENEMAN, C. M.; WIBERG, K. B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 11, n. 3, p. 361–373, abr. 1990.

CAMPANA-FILHO, S. P. *et al.* Extração, estruturas e propriedades de α - e β -quitina. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 644–650, 2007.

CAMPOS, M. *et al.* Characterization of the gene coding for GDP-mannose dehydrogenase (algD) from *Azotobacter vinelandii*. **Journal of Bacteriology**, v. 178, n. 7, p. 1793–1799, abr. 1996.

CHEN, Y. *et al.* Novel bone substitute composed of chitosan and strontium-doped α -calcium sulfate hemihydrate: Fabrication, characterisation and evaluation of biocompatibility. **Materials Science and Engineering: C**, v. 66, p. 84–91, set. 2016.

CHENG, Y. *et al.* Effect of PEG-mediated pore forming on Ca-alginate immobilization of nitrilase-producing bacteria *Pseudomonas putida* XY4. **Bioprocess and Biosystems Engineering**, v. 37, n. 8, p. 1653–1658, ago. 2014.

CHIEW, C. S. C. *et al.* Stability and reusability of alginate-based adsorbents for repetitive lead (II) removal. **Polymer Degradation and Stability**, v. 123, p. 146–154, jan. 2016.

DASH, M. *et al.* Chitosan—A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 36, n. 8, p. 981–1014, ago. 2011.

- DÉAT-LAINÉ, E. *et al.* Efficacy of Mucoadhesive Hydrogel Microparticles of Whey Protein and Alginate for Oral Insulin Delivery. **Pharmaceutical Research**, v. 30, n. 3, p. 721–734, mar. 2013.
- DECHOJARASSRI, D. *et al.* Preparation of alginate fibers coagulated by calcium chloride or sulfuric acid: Application to the adsorption of Sr 2+. **Journal of Hazardous Materials**, v. 355, p. 154–161, ago. 2018.
- DONATI, I. *et al.* New Hypothesis on the Role of Alternating Sequences in Calcium–Alginate Gels. **Biomacromolecules**, v. 6, n. 2, p. 1031–1040, mar. 2005.
- DUPRADEAU, F.-Y. *et al.* The R.E.D. tools: advances in RESP and ESP charge derivation and force field library building. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 12, n. 28, p. 7821, 2010.
- EL KNIDRI, H. *et al.* Extraction, chemical modification and characterization of chitin and chitosan. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 120, p. 1181–1189, dez. 2018.
- ELSABEE, M. Z.; ABDOU, E. S. Chitosan based edible films and coatings: A review. **Materials Science and Engineering: C**, v. 33, n. 4, p. 1819–1841, maio 2013.
- ESMAEILI, A.; AGHABABAI BENI, A. Novel membrane reactor design for heavy-metal removal by alginate nanoparticles. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 26, p. 122–128, jun. 2015.
- ESMAEILI, A.; KHOSHNEVISAN, N. Optimization of process parameters for removal of heavy metals by biomass of Cu and Co-doped alginate-coated chitosan nanoparticles. **Bioresource Technology**, v. 218, p. 650–658, out. 2016.
- FENG, C. *et al.* Immobilization of Coacervate Microcapsules in Multilayer Sodium Alginate Beads for Efficient Oral Anticancer Drug Delivery. **Biomacromolecules**, v. 15, n. 3, p. 985–996, 10 mar. 2014.
- FENG, Y. *et al.* In-situ gelation of sodium alginate supported on melamine sponge for efficient removal of copper ions. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 512, p. 7–13, fev. 2018.
- FRANCL, M. M. *et al.* Charges fit to electrostatic potentials. II. Can atomic charges be unambiguously fit to electrostatic potentials? **Journal of Computational Chemistry**, v. 17, n. 3, p. 367–383, fev. 1996.
- GEORGE, M.; ABRAHAM, T. E. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan — a review. **Journal of Controlled Release**, v. 114, n. 1, p. 1–14, ago. 2006.
- GOMEZ, C. G. *et al.* Influence of the extraction–purification conditions on final properties of alginates obtained from brown algae (*Macrocystis pyrifera*). **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 44, n. 4, p. 365–371, maio 2009.

GONÇALVES, M. *et al.* pH-sensitive Laponite®/doxorubicin/alginate nanohybrids with improved anticancer efficacy. **Acta Biomaterialia**, v. 10, n. 1, p. 300–307, jan. 2014.

GRANT, G. T. *et al.* Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: The egg-box model. **FEBS Letters**, v. 32, n. 1, p. 195–198, 15 maio 1973.

HAMED, I.; ÖZOGUL, F.; REGENSTEIN, J. M. Industrial applications of crustacean by-products (chitin, chitosan, and chitoooligosaccharides): A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 48, p. 40–50, fev. 2016.

HECHT, H.; SREBNIK, S. Structural Characterization of Sodium Alginate and Calcium Alginate. **Biomacromolecules**, v. 17, n. 6, p. 2160–2167, 13 jun. 2016.

HUSSAIN, R.; IMAN, M.; MAJI, T. K. Determination of Degree of Deacetylation of Chitosan and Their effect on the Release Behavior of Essential Oil from Chitosan and Chitosan- Gelatin Complex Microcapsules. p. 10, 2013.

INDERGAARD, M.; SKJÅK-BRÆK, G. **Characteristics of alginate from *Laminaria digitata* cultivated in a high-phosphate environment.** (M. A. Ragan, C. J. Bird, Eds.)Twelfth International Seaweed Symposium. **Anais...: Developments in Hydrobiology.**Springer Netherlands, 1987

INYAI, C. *et al.* Alginate immobilization of *Morus alba* L. cell suspension cultures improved the accumulation and secretion of stilbenoids. **Bioprocess and Biosystems Engineering**, 3 out. 2018.

JEN, A. C.; WAKE, M. C.; MIKOS, A. G. Review: Hydrogels for cell immobilization. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 50, n. 4, p. 357–364, 26 mar. 2000.

KADIR, A.; MOKHTAR, M. T. M.; WONG, T. W. Nanoparticulate Assembly of Mannuronic Acid-and Guluronic Acid-Rich Alginate: Oral Insulin Carrier and Glucose Binder. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 12, p. 4353–4363, dez. 2013.

KHOR, E.; LIM, L. Y. Implantable applications of chitin and chitosan. **Biomaterials**, v. 24, n. 13, p. 2339–2349, jun. 2003.

KIRSCHNER, K. N. *et al.* GLYCAM06: A generalizable biomolecular force field. Carbohydrates: GLYCAM06. **Journal of Computational Chemistry**, v. 29, n. 4, p. 622–655, mar. 2008.

LEE, K. Y.; MOONEY, D. J. Alginate: Properties and biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 37, n. 1, p. 106–126, jan. 2012.

LEVINE, I. N. **Quantum chemistry.** Seventh edition ed. Boston: Pearson, 2014.

LI, H.; GREENE, L. H. Sequence and Structural Analysis of the Chitinase Insertion Domain Reveals Two Conserved Motifs Involved in Chitin-Binding. **PLoS ONE**, v. 5, n. 1, p. e8654, 13 jan. 2010.

- LOPES, M. *et al.* Dual chitosan/albumin-coated alginate/dextran sulfate nanoparticles for enhanced oral delivery of insulin. **Journal of Controlled Release**, v. 232, p. 29–41, jun. 2016.
- MARKSTEDT, K. *et al.* 3D Bioprinting Human Chondrocytes with Nanocellulose–Alginate Bioink for Cartilage Tissue Engineering Applications. **Biomacromolecules**, v. 16, n. 5, p. 1489–1496, 11 maio 2015.
- MORGAN, D. Alginate Dressings. **Journal of Tissue Viability**, v. 7, n. 1, p. 4–9, jan. 1997.
- MARTYNA, G. J.; TOBIAS, D. J.; KLEIN, M. L. Constant pressure molecular dynamics algorithms. **The Journal of Chemical Physics**, v. 101, n. 5, p. 4177–4189, set. 1994.
- MUZZARELLI, R. A. A. *et al.* Current views on fungal chitin/chitosan, human chitinases, food preservation, glucans, pectins and inulin: A tribute to Henri Braconnot, precursor of the carbohydrate polymers science, on the chitin bicentennial. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, n. 2, p. 995–1012, jan. 2012.
- PAWAR, S. N.; EDGAR, K. J. Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications. **Biomaterials**, v. 33, n. 11, p. 3279–3305, abr. 2012.
- PILLAI, C. K. S.; PAUL, W.; SHARMA, C. P. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation. **Progress in Polymer Science**, v. 34, n. 7, p. 641–678, jul. 2009.
- REAKASAME, S.; BOCCACCINI, A. R. Oxidized Alginate-Based Hydrogels for Tissue Engineering Applications: A Review. **Biomacromolecules**, v. 19, n. 1, p. 3–21, 8 jan. 2018.
- REGAND, A.; GOFF, H. D. Structure and ice recrystallization in frozen stabilized ice cream model systems. **Food Hydrocolloids**, v. 17, n. 1, p. 95–102, jan. 2003.
- ŞANLI, O.; İŞIKLAN, N. Controlled release formulations of carbaryl based on copper alginate, barium alginate, and alginic acid beads. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 102, n. 5, p. 4245–4253, 5 dez. 2006.
- SARAVANA, P. S. *et al.* Deep eutectic solvent-based extraction and fabrication of chitin films from crustacean waste. **Carbohydrate Polymers**, v. 195, p. 622–630, set. 2018.
- SEDAGHAT, F. *et al.* Bioconversion of shrimp waste *Penaeus merguensis* using lactic acid fermentation: An alternative procedure for chemical extraction of chitin and chitosan. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 104, p. 883–888, nov. 2017.
- SINGH, A. *et al.* Extension and validation of the GLYCAM force field parameters for modeling glycosaminoglycans. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 94, n. 11, p. 927–935, nov. 2016.

- TAN, W.-H.; TAKEUCHI, S. Monodisperse Alginate Hydrogel Microbeads for Cell Encapsulation. **Advanced Materials**, v. 19, n. 18, p. 2696–2701, 17 set. 2007.
- VANQUELEF, E. *et al.* R.E.D. Server: a web service for deriving RESP and ESP charges and building force field libraries for new molecules and molecular fragments. **Nucleic Acids Research**, v. 39, n. suppl_2, p. W511–W517, 1 jul. 2011.
- VERLEE, A.; MINCKE, S.; STEVENS, C. V. Recent developments in antibacterial and antifungal chitosan and its derivatives. **Carbohydrate Polymers**, v. 164, p. 268–283, maio 2017.
- WANG, C.-C. *et al.* A highly organized three-dimensional alginate scaffold for cartilage tissue engineering prepared by microfluidic technology. **Biomaterials**, v. 32, n. 29, p. 7118–7126, out. 2011.
- WANG, J. *et al.* Folate mediated self-assembled phytosterol-alginate nanoparticles for targeted intracellular anticancer drug delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 129, p. 63–70, maio 2015.
- WANG, S. *et al.* Modeling competitive sorption of lead and copper ions onto alginate and greenly prepared algal-based beads. **Bioresource Technology**, v. 231, p. 26–35, maio 2017.
- WANG, X. *et al.* Silk coatings on PLGA and alginate microspheres for protein delivery. **Biomaterials**, v. 28, n. 28, p. 4161–4169, out. 2007.
- WOODS, R. J.; CHAPPELLE, R. Restrained electrostatic potential atomic partial charges for condensed-phase simulations of carbohydrates. **Journal of Molecular Structure**, p. 8, 2000.
- XU, X. *et al.* Treatment of high-strength ammonium wastewater by polyvinyl alcohol–sodium alginate immobilization of activated sludge. **Process Biochemistry**, v. 63, p. 214–220, dez. 2017.
- YAGHOBI, N.; HORMOZI, F. Multistage deacetylation of chitin: Kinetics study. **Carbohydrate Polymers**, v. 81, n. 4, p. 892–896, jul. 2010.
- YANG, T.-L. Chitin-based Materials in Tissue Engineering: Applications in Soft Tissue and Epithelial Organ. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 12, n. 3, p. 1936–1963, 17 mar. 2011.
- ZHANG, X.; HUANG, C.; JIN, X. Influence of K⁺ and Na⁺ ions on the degradation of wet-spun alginate fibers for tissue engineering. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 134, n. 2, 10 jan. 2017.
- BAYLY, C. I. *et al.* A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: the RESP model. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 97, n. 40, p. 10269–10280, out. 1993.

- BÉE, A. *et al.* Magnetic alginate beads for Pb(II) ions removal from wastewater. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 362, n. 2, p. 486–492, out. 2011.
- BHATTARAI, N. *et al.* Alginate-Based Nanofibrous Scaffolds: Structural, Mechanical, and Biological Properties. **Advanced Materials**, v. 18, n. 11, p. 1463–1467, 6 jun. 2006.
- BIDARRA, S. J.; BARRIAS, C. C.; GRANJA, P. L. Injectable alginate hydrogels for cell delivery in tissue engineering. **Acta Biomaterialia**, v. 10, n. 4, p. 1646–1662, abr. 2014.
- BRENEMAN, C. M.; WIBERG, K. B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 11, n. 3, p. 361–373, abr. 1990.
- CAMPANA-FILHO, S. P. *et al.* Extração, estruturas e propriedades de α - e β -quitina. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 644–650, 2007.
- CAMPOS, M. *et al.* Characterization of the gene coding for GDP-mannose dehydrogenase (algD) from *Azotobacter vinelandii*. **Journal of Bacteriology**, v. 178, n. 7, p. 1793–1799, abr. 1996.
- CHEN, Y. *et al.* Novel bone substitute composed of chitosan and strontium-doped α -calcium sulfate hemihydrate: Fabrication, characterisation and evaluation of biocompatibility. **Materials Science and Engineering: C**, v. 66, p. 84–91, set. 2016.
- CHENG, Y. *et al.* Effect of PEG-mediated pore forming on Ca-alginate immobilization of nitrilase-producing bacteria *Pseudomonas putida* XY4. **Bioprocess and Biosystems Engineering**, v. 37, n. 8, p. 1653–1658, ago. 2014.
- CHIEW, C. S. C. *et al.* Stability and reusability of alginate-based adsorbents for repetitive lead (II) removal. **Polymer Degradation and Stability**, v. 123, p. 146–154, jan. 2016.
- DASH, M. *et al.* Chitosan—A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 36, n. 8, p. 981–1014, ago. 2011.
- DÉAT-LAINÉ, E. *et al.* Efficacy of Mucoadhesive Hydrogel Microparticles of Whey Protein and Alginate for Oral Insulin Delivery. **Pharmaceutical Research**, v. 30, n. 3, p. 721–734, mar. 2013.
- DECHOJARASSRI, D. *et al.* Preparation of alginate fibers coagulated by calcium chloride or sulfuric acid: Application to the adsorption of Sr²⁺. **Journal of Hazardous Materials**, v. 355, p. 154–161, ago. 2018.
- DONATI, I. *et al.* New Hypothesis on the Role of Alternating Sequences in Calcium–Alginate Gels. **Biomacromolecules**, v. 6, n. 2, p. 1031–1040, mar. 2005.

- EL KNIDRI, H. *et al.* Extraction, chemical modification and characterization of chitin and chitosan. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 120, p. 1181–1189, dez. 2018.
- ELSABEE, M. Z.; ABDOU, E. S. Chitosan based edible films and coatings: A review. **Materials Science and Engineering: C**, v. 33, n. 4, p. 1819–1841, maio 2013.
- ESMAEILI, A.; AGHABABAI BENI, A. Novel membrane reactor design for heavy-metal removal by alginate nanoparticles. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 26, p. 122–128, jun. 2015.
- ESMAEILI, A.; KHOSHNEVISAN, N. Optimization of process parameters for removal of heavy metals by biomass of Cu and Co-doped alginate-coated chitosan nanoparticles. **Bioresource Technology**, v. 218, p. 650–658, out. 2016.
- FENG, C. *et al.* Immobilization of Coacervate Microcapsules in Multilayer Sodium Alginate Beads for Efficient Oral Anticancer Drug Delivery. **Biomacromolecules**, v. 15, n. 3, p. 985–996, 10 mar. 2014.
- FENG, Y. *et al.* In-situ gelation of sodium alginate supported on melamine sponge for efficient removal of copper ions. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 512, p. 7–13, fev. 2018.
- FRANCL, M. M. *et al.* Charges fit to electrostatic potentials. II. Can atomic charges be unambiguously fit to electrostatic potentials? **Journal of Computational Chemistry**, v. 17, n. 3, p. 367–383, fev. 1996.
- GEORGE, M.; ABRAHAM, T. E. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan — a review. **Journal of Controlled Release**, v. 114, n. 1, p. 1–14, ago. 2006.
- GOMEZ, C. G. *et al.* Influence of the extraction–purification conditions on final properties of alginates obtained from brown algae (*Macrocystis pyrifera*). **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 44, n. 4, p. 365–371, maio 2009.
- GONÇALVES, M. *et al.* pH-sensitive Laponite®/doxorubicin/alginate nanohybrids with improved anticancer efficacy. **Acta Biomaterialia**, v. 10, n. 1, p. 300–307, jan. 2014.
- GRANT, G. T. *et al.* Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: The egg-box model. **FEBS Letters**, v. 32, n. 1, p. 195–198, 15 maio 1973.
- HAMED, I.; ÖZOGUL, F.; REGENSTEIN, J. M. Industrial applications of crustacean by-products (chitin, chitosan, and chitooligosaccharides): A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 48, p. 40–50, fev. 2016.
- HECHT, H.; SREBNIK, S. Structural Characterization of Sodium Alginate and Calcium Alginate. **Biomacromolecules**, v. 17, n. 6, p. 2160–2167, 13 jun. 2016.

HUSSAIN, R.; IMAN, M.; MAJI, T. K. Determination of Degree of Deacetylation of Chitosan and Their effect on the Release Behavior of Essential Oil from Chitosan and Chitosan- Gelatin Complex Microcapsules. p. 10, 2013.

INDERGAARD, M.; SKJÅK-BRÆK, G. **Characteristics of alginate from Laminaria digitata cultivated in a high-phosphate environment.** (M. A. Ragan, C. J. Bird, Eds.)Twelfth International Seaweed Symposium. **Anais...: Developments in Hydrobiology.**Springer Netherlands, 1987

INYAI, C. *et al.* Alginate immobilization of Morus alba L. cell suspension cultures improved the accumulation and secretion of stilbenoids. **Bioprocess and Biosystems Engineering**, 3 out. 2018.

JEN, A. C.; WAKE, M. C.; MIKOS, A. G. Review: Hydrogels for cell immobilization. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 50, n. 4, p. 357–364, 26 mar. 2000.

KADIR, A.; MOKHTAR, M. T. M.; WONG, T. W. Nanoparticulate Assembly of Mannuronic Acid-and Guluronic Acid-Rich Alginate: Oral Insulin Carrier and Glucose Binder. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 12, p. 4353–4363, dez. 2013.

KHOR, E.; LIM, L. Y. Implantable applications of chitin and chitosan. **Biomaterials**, v. 24, n. 13, p. 2339–2349, jun. 2003.

KIRSCHNER, K. N. *et al.* GLYCAM06: A generalizable biomolecular force field. Carbohydrates: GLYCAM06. **Journal of Computational Chemistry**, v. 29, n. 4, p. 622–655, mar. 2008.

LEE, K. Y.; MOONEY, D. J. Alginate: Properties and biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 37, n. 1, p. 106–126, jan. 2012.

LOPES, M. *et al.* Dual chitosan/albumin-coated alginate/dextran sulfate nanoparticles for enhanced oral delivery of insulin. **Journal of Controlled Release**, v. 232, p. 29–41, jun. 2016.

MARKSTEDT, K. *et al.* 3D Bioprinting Human Chondrocytes with Nanocellulose–Alginate Bioink for Cartilage Tissue Engineering Applications. **Biomacromolecules**, v. 16, n. 5, p. 1489–1496, 11 maio 2015.

MORGAN, D. Alginate Dressings. **Journal of Tissue Viability**, v. 7, n. 1, p. 4–9, jan. 1997.

MUZZARELLI, R. A. A. *et al.* Current views on fungal chitin/chitosan, human chitinases, food preservation, glucans, pectins and inulin: A tribute to Henri Braconnot, precursor of the carbohydrate polymers science, on the chitin bicentennial. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, n. 2, p. 995–1012, jan. 2012.

PAWAR, S. N.; EDGAR, K. J. Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications. **Biomaterials**, v. 33, n. 11, p. 3279–3305, abr. 2012.

PILLAI, C. K. S.; PAUL, W.; SHARMA, C. P. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation. **Progress in Polymer Science**, v. 34, n. 7, p. 641–678, jul. 2009.

PLIMPTON, S.; Fast Parallel Algorithms for Short-Range Molecular Dynamics. **Journal of Computational Physics**, v. 117, p 1-19, mar. 1995.

REAKASAME, S.; BOCCACCINI, A. R. Oxidized Alginate-Based Hydrogels for Tissue Engineering Applications: A Review. **Biomacromolecules**, v. 19, n. 1, p. 3–21, 8 jan. 2018.

REGAND, A.; GOFF, H. D. Structure and ice recrystallization in frozen stabilized ice cream model systems. **Food Hydrocolloids**, v. 17, n. 1, p. 95–102, jan. 2003.

ŞANLI, O.; İŞIKLAN, N. Controlled release formulations of carbaryl based on copper alginate, barium alginate, and alginic acid beads. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 102, n. 5, p. 4245–4253, 5 dez. 2006.

SARAVANA, P. S. *et al.* Deep eutectic solvent-based extraction and fabrication of chitin films from crustacean waste. **Carbohydrate Polymers**, v. 195, p. 622–630, set. 2018.

SEDAGHAT, F. *et al.* Bioconversion of shrimp waste *Penaeus merguensis* using lactic acid fermentation: An alternative procedure for chemical extraction of chitin and chitosan. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 104, p. 883–888, nov. 2017.

SINGH, A. *et al.* Extension and validation of the GLYCAM force field parameters for modeling glycosaminoglycans. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 94, n. 11, p. 927–935, nov. 2016.

TAN, W.-H.; TAKEUCHI, S. Monodisperse Alginate Hydrogel Microbeads for Cell Encapsulation. **Advanced Materials**, v. 19, n. 18, p. 2696–2701, 17 set. 2007.

VERLEE, A.; MINCKE, S.; STEVENS, C. V. Recent developments in antibacterial and antifungal chitosan and its derivatives. **Carbohydrate Polymers**, v. 164, p. 268–283, maio 2017.

WANG, C.-C. *et al.* A highly organized three-dimensional alginate scaffold for cartilage tissue engineering prepared by microfluidic technology. **Biomaterials**, v. 32, n. 29, p. 7118–7126, out. 2011.

WANG, J. *et al.* Folate mediated self-assembled phytosterol-alginate nanoparticles for targeted intracellular anticancer drug delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 129, p. 63–70, maio 2015.

WANG, S. *et al.* Modeling competitive sorption of lead and copper ions onto alginate and greenly prepared algal-based beads. **Bioresource Technology**, v. 231, p. 26–35, maio 2017.

WANG, X. *et al.* Silk coatings on PLGA and alginate microspheres for protein delivery. **Biomaterials**, v. 28, n. 28, p. 4161–4169, out. 2007.

XU, X. *et al.* Treatment of high-strength ammonium wastewater by polyvinyl alcohol–sodium alginate immobilization of activated sludge. **Process Biochemistry**, v. 63, p. 214–220, dez. 2017.

YAGHOBI, N.; HORMOZI, F. Multistage deacetylation of chitin: Kinetics study. **Carbohydrate Polymers**, v. 81, n. 4, p. 892–896, jul. 2010.

YANG, T.-L. Chitin-based Materials in Tissue Engineering: Applications in Soft Tissue and Epithelial Organ. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 12, n. 3, p. 1936–1963, 17 mar. 2011.

ZHANG, X.; HUANG, C.; JIN, X. Influence of K⁺ and Na⁺ ions on the degradation of wet-spun alginate fibers for tissue engineering. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 134, n. 2, 10 jan. 2017.