

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
**Instituto de Química**  
Bacharelado em Química

Bruno Cavalheiro Ferreira

Estudo computacional das energias de ligação da Yersiniabactina com cátions de  
metais de transição

Porto Alegre

2023

Bruno Cavalheiro Ferreira

**Estudo computacional das energias de ligação da Yersiniabactina com cátions  
de metais de transição**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito parcial à  
obtenção do título de bacharel em Química do  
Instituto de Química da Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul.

Orientador: Profa. Dra. Lívia Streit

Porto Alegre

2023

### CIP - Catalogação na Publicação

Ferreira, Bruno Cavalheiro  
Estudo computacional das energias de ligação da  
Yersiniabactina com cátions de metais de transição /  
Bruno Cavalheiro Ferreira. -- 2023.  
45 f.  
Orientadora: Livia Streit.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto  
de Química, Bacharelado em Química, Porto Alegre,  
BR-RS, 2023.

1. Yersinia pestis. 2. Yersinibactina. 3. Química  
Computacional. 4. Teoria do funcional de Densidade. I.  
Streit, Livia, orient. II. Título.

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

Bruno Cavalheiro Ferreira

### **Estudo computacional das energias de ligação da Yersiniabactina com cátions de metais de transição**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Química do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Profa. Dra. Lívia Streit

#### **Aprovada em:**

#### **BANCA EXAMINADORA:**

Professora Doutora Lívia Streit  
Instituto de Química - UFRGS

Professora Doutora Eliana Weber de Menezes  
Instituto de Química - UFRGS

Professor Doutor Paulo Fernando Bruno Gonçalves  
Instituto de Química - UFRGS

Ao Meu pai, Rogério, por abrir meus olhos as belezas da Ciência e  
mostrar minha vocação.

À minha mãe, Neiva, por sempre me ensinar a olhar tudo ao meu  
redor com ternura e admiração, além de  
sempre me apoiar.

E à minha esposa, Amanda, por todo apoio e ser um ponto de  
segurança em meio a tormenta  
Sem vocês não seria possível.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Professor Claudio Radtke, por me iniciar no mundo maravilhoso da pesquisa, por achar meios e disponibilizar seu tempo de descanso para que eu pudesse conciliar as atividades de pesquisa com o trabalho.

Agradeço à Professora Lívia Streit, por me ajudar a realizar o sonho de trabalhar com química computacional e química quântica, além de ajudar a conciliar as atividades deste TCC com meu trabalho.

Agradeço à minha amiga e colega de trabalho Daniele Soares Zeferino, por toda a parceria, por me ensinar, aconselhar e ajudar a que eu realizasse um dos meus sonhos.

Agradeço ao meu amigo e colega de trabalho Vinicius Pires Gonçalves, por todos os ensinamentos, parceria e ajuda para que pudesse realizar este sonho.

Agradeço a minha equipe de trabalho, em diversos momentos carregaram pianos para que eu pudesse realizar as atividades deste trabalho.

“Não é o conhecimento, mas o ato de aprender, não é a posse, mas o ato de chegar  
lá, que nos dá a maior satisfação.”

- Carl Friedrich Gauss, matemático e físico.

## RESUMO

É um fato bastante conhecido que as atuais classes de antibióticos tornar-se-ão obsoletas e perderão a eficácia à medida que as bactérias se adaptarem. Tomar conhecimento de rotas metabólicas, bem como os metabólitos e suas reações, se torna fundamental para que sejam desenvolvidos diferentes métodos de tratamento para as infecções. Este trabalho de conclusão de curso tem como objetivo determinar as estruturas e as energias de ligação entre o sideróforo bacteriano Yersiniabactina (Ybt) e íons metálicos. A Yersiniabactina é um sideróforo responsável pela captura de íons importantes para o metabolismo do microrganismo e que se encontram presentes no corpo do hospedeiro. Uma comparação entre a energia de ligação da Yersiniabactina com o cátion  $\text{Fe}^{3+}$  [Ybt-Fe(III)] e a energia de ligação de outros complexos metálicos [Ybt-M(III)] e [Ybt-M(II)] fornece informações importantes a respeito da atuação de sideróforos bacterianos em organismos vivos, sugerindo um caminho para o desenvolvimento de uma nova classe de antibióticos. Neste trabalho foi utilizada a Teoria do Funcional de Densidade (DFT), para determinar as estruturas moleculares e energias fazendo uso de quatro funcionais de densidade, B3LYP, M06, PBE0 e  $\omega$ b97xD com função de base 6-31G(d,p) como pré-otimização da estrutura seguido de uma otimização com o conjunto de base 6-311G(d,p) para cada funcional com a inclusão de correções de dispersão de longa distância de terceira ordem de Grimme (D3), exceto para o funcional  $\omega$ b97xD que já inclui tais correções intrinsecamente. Todos os cálculos necessários foram realizados utilizando o software *Gaussian 16* Revisão A.03 no sistema Jabba alocado no Grupo de Química Teórica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (GQT- UFRGS). Foi possível concluir, segundo os parâmetros observados, que as ligações com o centro metálico são mais estáveis para os complexos envolvendo metais  $\text{M}^{3+}$  do que os  $\text{M}^{2+}$ , além disso a formação do complexo [Ybt-Mn(III)] se mostrou mais favorável que o [Ybt-Fe(III)].

**Palavras-chave:** *Yersinia pestis*. Yersiniabactina. Química Computacional. DFT. Energia de ligação.



## ABSTRACT

It is a well-known fact that current classes of antibiotics will become obsolete and ineffective as bacteria adapt themselves. It is essential to understand the metabolic pathways, the metabolites, and their reactions to develop different treatment methods for infections. Thus, this work aims to determine the structures and binding energies of the bacterial siderophore *Yersiniabactin* (Ybt) with metal ions. *Yersiniabactin* is a siderophore responsible for capturing important ions for the metabolism of the microorganism which are present in the host's body. A comparison between the binding energy of Yersiniabactin with the  $\text{Fe}^{3+}$  cation [Ybt-Fe(III)] and the binding energy of other metal complexes such as [Ybt-M(III)] and [Ybt-M(II)] provides important information regarding the performance of bacterial siderophores in living organisms, suggesting a path for the development of a new class of antibiotics. In this work, the Density Functional Theory (DFT) was used to determine the molecular structures and energies using four density functionals, namely B3LYP, M06, PBE0, and  $\omega$ b97xD with a 6-31G(d,p) basis set as pre-optimization of the structure followed by an optimization with a 6-311G(d,p) basis set for each functional, with the inclusion of third-order Grimme long-distance dispersion corrections (D3), except for the functional  $\omega$ b97xD which already includes such corrections intrinsically. All calculations were performed using the *Gaussian 16* Revision A.03 software in the Jabba system allocated in the Theoretical Chemistry Group at the Federal University of Rio Grande do Sul (GQT-UFRGS). It was possible to conclude, according to the observed parameters, that the bonds with the metallic center are more stable for complexes involving metals  $\text{M}^{3+}$  than  $\text{M}^{2+}$ , in addition, the formation of the complex [Ybt-Mn(III)] was more favorable than the complex [Ybt-Mn(II)]. [Ybt-Fe(III)].

**Keywords** : *Yersinia pestis*. Yersiniabactina. Computational Chemistry. DFT. Binding energy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fórmula estrutural da Yersiniabactina.....	15
Figura 2 - Esquema de otimizações realizados no Gaussian.....	18
Figura 3 - Estruturas da Yersiniabactina otimizada utilizando funcional B3LYP Funções de base utilizadas 6-311G(d,p). (a) $Ybt^{3-}$ e (b) $Ybt^{2-}$ .....	19
Figura 4 - Complexo [Ybt-Fe(III)] obtida a partir da otimização com o funcional B3LYP e funções de base 6-311G(d,p).....	20
Figura 5 - Complexo [Ybt-Cu(II)] obtida a partir da otimização com o funcional B3LYP e funções de base 6-311G(d,p).....	21
Figura 6 - Estrutura zwitteriônica para Yersiniabactina .....	21
Figura 7 - Complexo [Ybt-Cu(II)] obtida a partir da estrutura zwitteriônica.....	22
Figura 8 - Possíveis configurações de spin para Fe(III). .....	23
Figura 9 - Configuração eletrônica de spin para os íons estudados.....	24
Figura 10 - Comparação da energia de ligação e variação da energia livre de Gibbs ( $kcal.mol^{-1}$ ) para os metais $M^{3+}$ .....	27
Figura 11 - Comparação da energia de ligação e variação da energia livre de Gibbs ( $kcal.mol^{-1}$ ) para os metais $M^{2+}$ . .....	28
Figura 12 - Distâncias de ligação (nm) entre o centro metálico $M^{3+}$ e átomo ligante.....	29
Figure 13 - Distâncias de ligação (nm) entre o centro metálico $M^{2+}$ e átomo ligante.....	30
Figure 14 - Variação relativa das cargas parciais dos átomos presentes no sítio octaédrico de complexação.....	34

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Casos de infecção (e mortes) por <i>Y. pestis</i> reportados entre 2013 e 2018. .....	13
Tabela 2 - Energias eletrônicas [Ybt-Fe(III)] com diferentes multiplicidades de <i>spin</i> para Fe(III).....	23
Tabela 3 - Energias eletrônicas (kcal.mol <sup>-1</sup> ) corrigida por ZPE e energias livre de Gibbs para reagentes e produtos para funcional B3LYP com funções de base 6-311G(d,p). .....	25
Tabela 4 - Energias eletrônicas (kcal.mol <sup>-1</sup> ) corrigidas por ZPE e energias livre de Gibbs para reagentes e produtos para funcional M06 com funções de base 6-311G(d,p).....	25
Tabela 5 - Energias eletrônicas (kcal.mol <sup>-1</sup> ) corrigidas por ZPE e energias livre de Gibbs para reagentes e produtos para funcional PBE0 com funções de base 6-311G(d,p).....	26
Tabela 6 - Energias eletrônicas (kcal.mol <sup>-1</sup> ) corrigidas por ZPE e energia livres de Gibbs para reagentes e produtos para funcional PBE0 com funções de base 6-311G(d,p).....	26
Tabela 7 – Cargas relativas de Mulliken para os reagentes e produtos para funcional B3LYP com funções de base 6-311G(d,p).....	31
Tabela 8 - Cargas relativas de Mulliken para os reagentes e produtos para funcional PBE0 com funções de base 6-311G(d,p).....	32
Tabela 9 - Cargas relativas de Mulliken para os reagentes e produtos para funcional M06 com funções de base 6-311G(d,p).....	32
Tabela 10 - Cargas relativas de Mulliken para os reagentes e produtos para funcional ωb97xD com funções de base 6-311G(d,p).....	33

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>12</b>
2.1 <i>YERSINIA PESTIS</i> .....	12
2.2 YERSINIABACTINA .....	14
2.3 ESTUDOS COMPUTACIONAIS .....	15
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>17</b>
4.1 HARDWARE .....	17
4.2 SOFTWARE .....	17
4.3 METODOLOGIA .....	17
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>19</b>
5.1 GEOMETRIA .....	19
5.2 TERMOQUÍMICA .....	22
5.3 DISTÂNCIAS DE LIGAÇÃO .....	29
5.4 TRANSFERÊNCIA DE CARGA .....	31
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>36</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>37</b>
<b>APÊNDICE A - TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE – DENSITY- FUNCTIONAL THEORY (DFT)</b> .....	<b>40</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A *Y. pestis* é uma bactéria da família das enterobactérias, assim como a *Escherichia coli* e a *Salmonella*, e foi responsável por causar três pandemias. A primeira, na bacia do Mediterrâneo, acredita-se que devastou toda a região, a segunda assolou a Europa entre os séculos 14 e 19, levando a obtido um terço a população. A terceira teve início em 1772 no sudoeste da China, matando 2,1 milhões de pessoas

A *Y. pestis* é responsável por causar três tipos de infecção: Bubônica, que atinge os gânglios causando necrose e machas escurecidas – razão pela qual o nome popular Peste Negra foi usado para designar a segunda pandemia – possui atualmente o maior número de casos, mas a menor taxa de fatalidade. Também se apresenta na forma septicêmica, disseminando para o sangue do infectado. A terceira variante, e mais perigosa, a pneumônica, atinge o sistema respiratório do hospedeiro, apresentando uma taxa de fatalidade próxima dos 100%. Além disso a *Y. pestis* é considerada por diversos órgãos de saúde uma bactéria com potencial uso como arma biológica.

A par disto, torna-se importante o conhecimento das rotas metabólicas, assim como as moléculas envolvidas nestas rotas e seus nutrientes fundamentais. Estudos desta linha identificaram a Yersiniabactina, uma molécula secretada pela *Y. pestis*, especializada no sequestro no  $Fe^{3+}$  do infectado, permitindo sua absorção pela bactéria e subsequente utilização em diversas rotas metabólicas para a instalação da infecção.

O presente trabalho faz um estudo sobre a energia de complexação da Yersiniabactina (Ybt) com outros metais de transição a fim de propor um tratamento alternativo utilizando um metal no qual a Ybt teria uma preferência na complexação e ou uma ligação irreversível, impedindo o alastramento da infecção.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 *YERSINIA PESTIS*

A *Yersinia pestis*, descoberta em 1894 pelo suíço-francês Alexander Yersin (186-1943) causou três pandemias. A primeira pandemia devastou a bacia do Mediterrâneo entre os anos de 541 e 767 EC, causando cerca de dezenas de milhões de mortes [1]. A segunda pandemia aconteceu entre os séculos 14 e 19, levando a óbito mais de um terço da população europeia [2]. E começando em meados de 1772, na Província de Yunnan no sudoeste da China, iniciou-se a terceira pandemia, infectando 2.6 milhões de pessoas e levando a óbito aproximadamente 84% dos infectados [3]. Considerando as últimas décadas, foi registrado pela Organização Mundial da Saúde (WHO) um total de 26,237 casos, abrangendo 21 países distribuídos nas Américas, África e Ásia ao longo de 19 anos (2000-2018). Destes, como mostrado na Tabela 1, 97% estavam concentrados na África. Em 2019, um estudo conduzido por Voahangy Andrianaivoarimanana et al associou o fato de os camundongos estudados serem cerca de 1,000 vezes mais resistentes a *Yersinia pestis* quando infestados com pulgas *Xenopsylla*, que se alimentam desses ratos e causam a disseminação da peste [4]. No Brasil, são registradas duas principais áreas de foco: Polígono da Seca, que se estende no Estado do Ceará ao Norte de Minas, e na Serra dos Órgãos, entre Teresópolis e Sumidouro de Nova Friburgo. Podendo se apresentar de diversas formas, as três maiores ocorrências são a peste Bubônica, peste Septicêmica e a peste Pneumônica. A peste Bubônica – a mais comum em todo mundo totalizando 80-95% dos casos de *Y. pestis*, caracteriza-se pelo inchaço dos linfonodos (gânglios linfáticos), popularmente chamado de bubão. A peste Bubônica pode causar áreas de necrose, com taxas de fatalidade de 10% a 20%. A forma Septicêmica ocorre quando a infecção atinge o sistema circulatório do infectado, e sua ocorrência está entre 10-20% dos casos relatados. A rara expressão da *Y. pestis*, porém a mais agressiva, a Pneumônica, tem taxas de fatalidade de próximas de 100% [5].

A cadeia de contágio da *Yersinia Pestis* é altamente complexa por existirem várias formas de contágio como, por exemplo, contato com tecidos infectados, mordidas de pulgas infectadas, vias aéreas, ingestão de carne contaminada etc.

Devido a esse fator, a erradicação da infecção é praticamente impossível, tornando-se assim um problema de Saúde Pública [6]. Além disso, há outro fator que agrava essa situação: O desenvolvimento de resistência aos antibióticos já desenvolvidos. Tanto pelas mutações aleatórias, quanto pelo uso inadvertido de antibióticos que, muitas vezes, são ministrados sem a prescrição médica ou não são consumidos durante o tempo prescrito – que leva a uma exposição não letal ao microrganismo, permitindo que haja uma adaptação que será transmitida geneticamente para as cepas.

Tabela 1 - Casos de infecção (e mortes) por *Y. pestis* reportados entre 2013 e 2018.

<b>África</b>	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Congo <sup>a</sup>	55(5)	78(12)	18(5)	116(9)	10 <sup>b</sup> (2)	133(5)
Madagascar	675(118)	482(112)	275(63)	126(28)	661(87)	104(34)
Uganda	13(3)	6(0)	3(0)	0	0	0
Tanzânia	0	31(1)	5(3)	0	0	0
<b>Total</b>	<b>743(126)</b>	<b>597(125)</b>	<b>301(71)</b>	<b>242(37)</b>	<b>671(89)</b>	<b>237(39)</b>
<b>Américas</b>	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Bolivia	0	2(1)	0	..(..)	..(..)	1(1)
Peru	24(2)	8(1)	0	1(0)	3(0)	4(1)
Estados unidos da América	4(1)	10(0)	16(4)	4(0)	5(0)	1 <sup>c</sup> (0)
<b>Total</b>	<b>28(3)</b>	<b>20(2)</b>	<b>16(4)</b>	<b>5(0)</b>	<b>8(0)</b>	<b>6(2)</b>
<b>Ásia</b>	2013	2014	2015	2016	2017	2018
China	0	3(3)	0	1(0)	1(1)	0
Rússia	0	1(0)	0	0	0	0
Quirguistão	1(1)	0	0	0	0	0
Mongolia	0	1(0)	3(2)	0	1(0)	0
<b>Total</b>	<b>1(1)</b>	<b>5(3)</b>	<b>3(2)</b>	<b>1(0)</b>	<b>2(0)</b>	<b>0</b>
<b>Total mundial</b>	<b>772(130)</b>	<b>633(130)</b>	<b>320(77)</b>	<b>248(37)</b>	<b>681(89)</b>	<b>243(41)</b>

<sup>a</sup> Casos Suspeitos

<sup>b</sup> Fontes incompletas

Adaptado do registro epidemiológico Semanal do WHO 2019 [7].

A cada ano, apenas nos Estados Unidos, aproximadamente 63.000 pacientes morrem por contração de infecção bacteriana hospitalar [8] e mais de 2 milhões de pessoas são infectadas por bactérias resistentes a um ou mais antibióticos [9], resultando em mais de 23.000 mortes [8,9]. Dessa forma, torna-se fundamental entender as rotas metabólicas e os agentes químicos envolvidos nos processos fundamentais para a sobrevivência das bactérias com potencial nocivo e instalação da infecção sobre o hospedeiro. Um passo muito importante tomado neste sentido foi a descoberta dos sideróforos. Sideróforos são metabólitos especializados secretados por bactérias para auxiliar na aquisição de ferro e outros metais, sendo essenciais nos estágios iniciais do processo de infecção bacteriana.

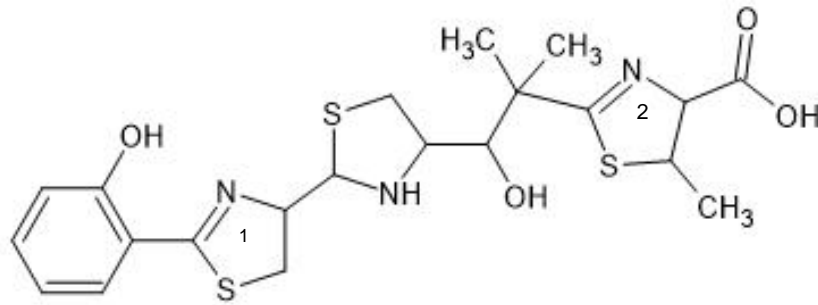
## 2.2 YERSINIABACTINA

O Ferro é peça fundamental para o crescimento e sobrevivência de bactérias, estando presente em diversas rotas metabólicas de oxidação/redução vitais. Pela sua baixa disponibilidade nos fluídos do hospedeiro, devido sua baixa solubilidade em pH neutro (valores em torno de  $10^{-9}$  M para sua forma oxidada  $\text{Fe}^{3+}$ ) o organismo humano e de outros invertebrados desenvolveram sistemas para transporte e armazenamento de Fe como, por exemplo, a Transferrina, uma glicoproteína de alto peso molecular sintetizada no fígado, e a Ferritina, macromolécula capaz de armazenar mais de 4000 átomos de Fe em sua estrutura globular constituída de proteínas. A baixa disponibilidade de Fe no organismo hospedeiro fez com que as bactérias desenvolvessem métodos para sequestrar o Fe presente no meio infectado, e uma das soluções encontradas pelas bactérias, leveduras e fungos ao longo de milhares de anos de evolução foram os sistemas de secreção e transporte de sideróforos [10].

Com peso molecular menor que 10 kDa e alta afinidade de ligação com os nutrientes, esses sideróforos podem, como é o caso do  $\text{Fe}^{3+}$ , sequestrar os íons já complexados em outras estruturas. Uma vez que os meios de defesa procuram diminuir a disponibilidade de  $\text{Fe}^{3+}$  nos primeiros sinais de infecção, a presença de sideróforos indica um estágio mais avançado deste processo. A Yersiniabactina, cuja estrutura molecular é representada na Fig. 1, é um sideróforo especializado, secretado pela *Yersinia pestis* para a aquisição de Ferro, bem como, meio de inibição de mecanismos do hospedeiro para a eliminação da infecção [10,11,12]. A Yersiniabactina (Ybt) foi descoberta ao longo de 13 anos a partir dos trabalhos de Wake, Perry e Bubaker em 1975, observando a proliferação e sobrevivência da *Y. pestis* em função das concentrações de íons de  $\text{Fe}^{3+}$  presentes nos meios de cultura. Os autores investigaram também como a concentração variava ao se expor o meio a diferentes condições [14]. Em 1987, Heesemann realizou estudos cromossômicos e detectou a atividade e a necessidade da produção de Ybt pela *Y. pestis* para sobreviver em meios com baixa disponibilidade de íons de  $\text{Fe}^{3+}$  [15].



Figura 1 - Fórmula estrutural da Yersiniabactina



Adaptado de Miller et al [13]. Os anéis Tiazolina foram identificados como 1 e 2, o mais próximo ao fenol e o ligado a carboxila, respectivamente para uma futura identificação.

Em 2006, Miller et al determinaram a estrutura cristalina do complexo Ybr-Fe(III) a partir de um processo de extração e purificação de um meio de crescimento contendo *Y. pestis*, seguido de um processo de cristalização lenta, onde foi observada a formação de longos cristais, os quais foram analisados por difração de raios X [13]. Entretanto, os sideróforos são produzidos em pequenas quantidades pelas bactérias, tornando os processos de obtenção e purificação de quantidades necessárias para estudos físico-químicos complexos, caros e morosos. Dessa forma, estudos teóricos a partir da química quântica tornam-se ferramentas valiosas para o estudo desses sistemas.

### 2.3 ESTUDOS COMPUTACIONAIS

Alguns estudos computacionais realizados com a Yersiniabactina, mostram que há uma interação deste sideróforo com outros metais durante o processo de infecção, como o estudo realizado por Chatuverdi *et al*, mostram que há a formação do complexo [Ybt-Cu(II)] como uma forma de combater o aumento dos níveis de superóxidos. Nesse estudo, as geometrias foram obtidas através de cálculos de DFT utilizando como funcional o PBE e conjunto de funções de base 6-31g(d,p) [17]. Outros estudos fazem uma comparação entre as energias de ligação para os complexos envolvendo Ybt e outros sideróforos secretados por outras enterobactérias como a *E. coli* e *P. aeruginosa* [18].

### 3 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo a investigação das energias de complexação entre a Yersiniabactina com os metais  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  e  $\text{Cu}^{2+}$  a fim de elencar um metal que possa, possivelmente, complexar preferencialmente frente ao  $\text{Fe}^{3+}$ . Foram calculadas as energias de ligação, a variação da energia livre para a reação de complexação, as distâncias de ligação para entre os átomos ligantes e o centro metálico e a transferência de carga dos metais citados.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 HARDWARE

Todos os cálculos foram realizados no sistema Jabba, que faz parte do Grupo de Química Teórica (GQT) do departamento de Química (IQ) da UFRGS. Constituído por quatro máquinas: Windu equipada com processador Intel® Core™ I5-4440 de 3.10GHz, Tarkin e Lando com processador Intel® Xeon® E3-1225 v6 de 3.30GHz, ambas com 4 núcleos, e Kenobi, com processador AMD FX™-8150 Eighth-core com 4 núcleos e 2 threads por núcleo. Sempre que possível foi utilizada toda capacidade computacional das máquinas, entretanto, o sistema é utilizado por diversos alunos, as máquinas foram compartilhadas por, no máximo, quatro processos simultâneos.

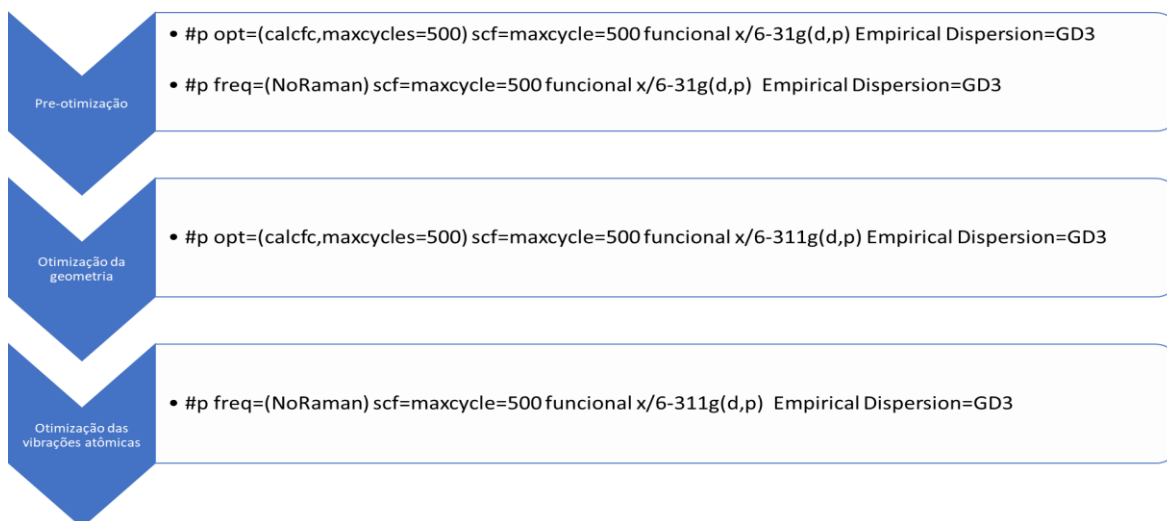
### 4.2 SOFTWARE

Todos os cálculos foram realizados com a plataforma de estrutura eletrônica *Gaussian 16: ES64L-G16Re* versão A.03 de 25 de dezembro de 2016 [19]. Para visualização das estruturas foi utilizado o *GaussView* 6.0.16 [20].

### 4.3 METODOLOGIA

Durante a realização do presente trabalho foram realizados cálculos de estrutura eletrônica para otimização da geometria espacial e frequências vibracionais. Foi utilizado o formalismo DFT, que é discutido no Apêndice A, juntamente com as funções de base de Pople e quatro funcionais (B3LYP, M06, PBE0 e  $\omega$ b97xD) para a obtenção das energias de ligação, energia livre, distribuição de carga atômica e distâncias de ligação. Inicialmente, foi realizada a otimização do complexo Ybt-Fe(III) fazendo uso de uma base de Pople menor como uma etapa de pré-otimização, com o intuito de diminuir o tempo computacional ao usar bases maiores e também verificar se o mínimo encontrado era um mínimo global a partir da não existência de frequências de vibração imaginárias, seguido da otimização da geometria e das frequências vibracionais em uma base maior. As linhas de comando utilizadas nos arquivos de entrada estão descritas segundo o esquema representado na Figura 2.

Figura 2 - Esquema de otimizações realizados no Gaussian.



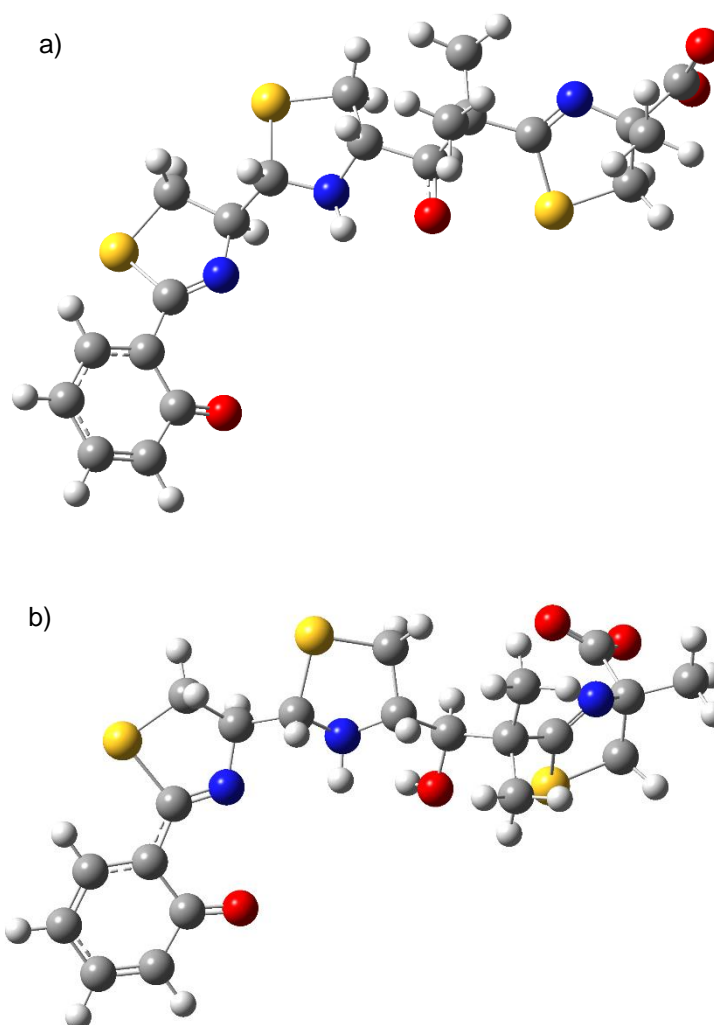
Para o funcional  $\omega b97xD$  o comando “Empirical Dispersion=GD3” foi excluído.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 GEOMETRIA

Para fins dos cálculos de energia, foram otimizadas as estruturas da Yersiniabactina com cargas  $Ybt^{3-}$  e  $Ybt^{2-}$ . Para a estrutura  $Ybt^{3-}$  foram removidos os hidrogênios ligados aos átomos de oxigênio (Figura 3(a)), já para a estrutura  $Ybt^{2-}$  foram removidos os hidrogênios do grupo fenol e ácido carboxílico (Figura 3(b)).

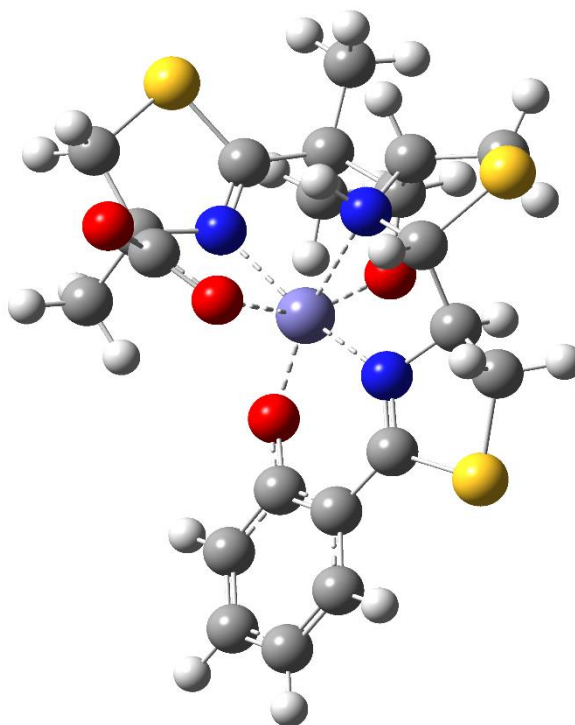
Figura 3 - Estruturas da Yersiniabactina otimizada utilizando funcional B3LYP Funções de base utilizadas 6-311G(d,p). (a)  $Ybt^{3-}$  e (b)  $Ybt^{2-}$ .



A geometria otimizada para o complexo  $[Ybt-Fe(III)]$  corrobora com a estrutura obtida pelo trabalho de Miller et al, onde o centro metálico é complexado em uma estrutura octaédrica, mostrado na Figura 4, envolvendo os átomos de oxigênio dos

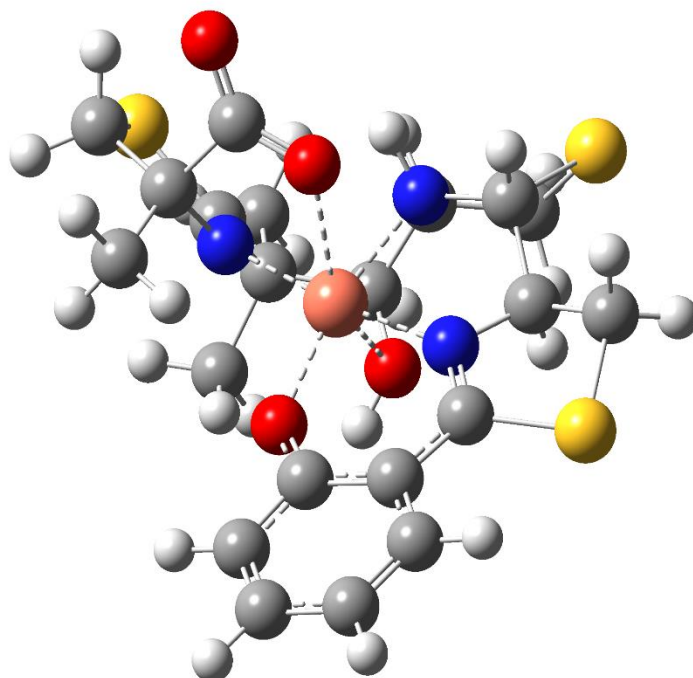
grupos fenol, ácido carboxílico e álcool secundário juntamente com os átomos de nitrogênio dos grupos tiazolina (o anel tiazolina próximo ao grupo fenol foi chamado de 1 e o mais distante de 2 mostrados na Figura 1) e tiazolidina. As estruturas obtidas para os demais íons também obtiveram estrutura octaédrica muito semelhante.

Figura 4 - Complexo [Ybt-Fe(III)] obtida a partir da otimização com o funcional B3LYP e funções de base 6-311G(d,p).



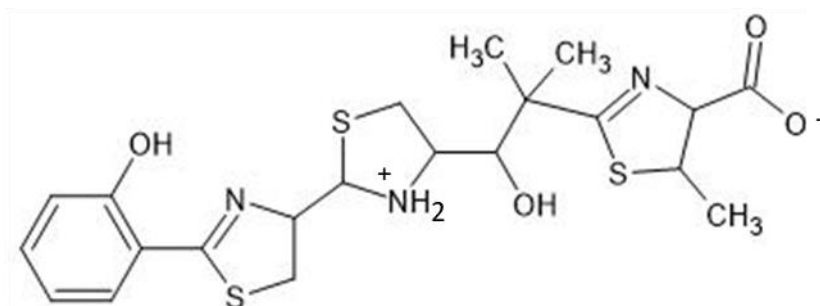
Para os complexos de metais do tipo  $M^{2+}$  foi mantido o hidrogênio ligado ao átomo de oxigênio do álcool secundário. A Figura 5 mostra a estrutura do complexo [Ybt-Cu(II)] com o funcional B3LYP e funções de base 6-311G(d,p). A partir dos valores de transferência de carga, que será discutido na sessão 5.4, observamos interação entre o álcool secundário e o centro metálico.

Figura 5 - Complexo [Ybt-Cu(II)] obtida a partir da otimização com o funcional B3LYP e funções de base 6-311G(d,p).



Também foi otimizado o complexo [Ybt-Cu(II)] considerando a estrutura zwitteriônica (Figura 6) presente no trabalho de DRECHSEL, Hartmut et al [33] onde os dois hidrogênios do anel tiazolidina foram mantidos e os hidrogênios do fenol e do álcool secundário foram removidos.

Figura 6 - Estrutura zwitteriônica para Yersiniabactina

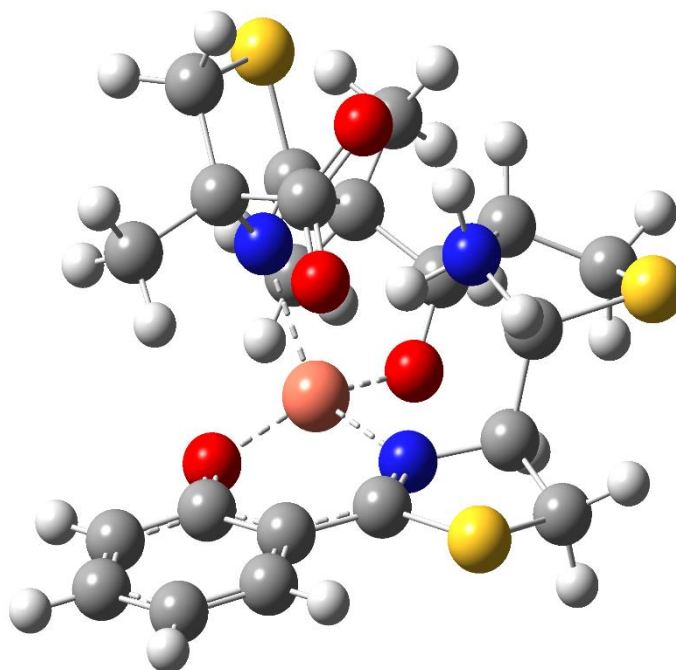


Adaptado Dreschel *et al.* [31]

Nesse caso, o  $\text{Cu}^{2+}$  foi complexado em uma estrutura tetraédrica envolvendo os átomos de oxigênio do fenol e do álcool secundário juntamente com os átomos de nitrogênio dos anéis tiazolina (Figura 7). O valor de energia eletrônica para este complexo foi  $18,513 \text{ kcal.mol}^{-1}$  mais energética (menos exotérmica) e a variação de energia livre de Gibbs foi  $20,059 \text{ kcal.mol}^{-1}$  maior quando comparadas (i.e.  $\Delta\text{rG0}$

20,059 menos negativo) quando comparado com o complexo [Ybt-Cu(II)] citado anteriormente. Devido a esse resultado, não foi utilizada a estrutura zwitteriônica com os demais íons.

Figura 7 - Complexo [Ybt-Cu(II)] obtida a partir da estrutura zwitteriônica

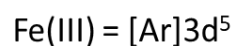
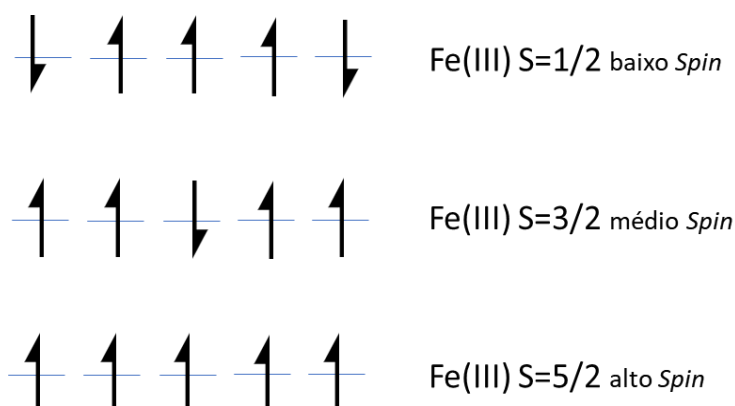


## 5.2 TERMOQUÍMICA

Os resultados termoquímicos foram obtidos através do output gerado pelo Gaussian 16 e pelo GaussView 6.0.16 ao fim dos cálculos de frequência. Deles foram obtidos valores de energia eletrônica  $\epsilon_0$  corrigida a partir do valor de energia de ponto zero  $\epsilon_{ZPE}$ . Os íons metálicos podem apresentar diferentes multiplicidades de spins (Equação 7 e 8) a partir possíveis configurações eletrônicas na camada de valência (Figura 8 e 9). Inicialmente foi realizado um estudo para determinar as energias para o complexo [Ybt-Fe(III)] e descobrir quais dos estados de spin do Fe(III) ( $S=2, 4$  e  $6$ ) levariam ao complexo mais estável. Como é possível observar na Tabela 2, o complexo com metal de mais alto spin leva à um complexo com menor energia eletrônica.



Figura 8 - Possíveis configurações de spin para Fe(III).



$$S = \sum m_s \quad (7)$$

$$\text{Multiplicidade} = (2 \cdot S) + 1 \quad (8)$$

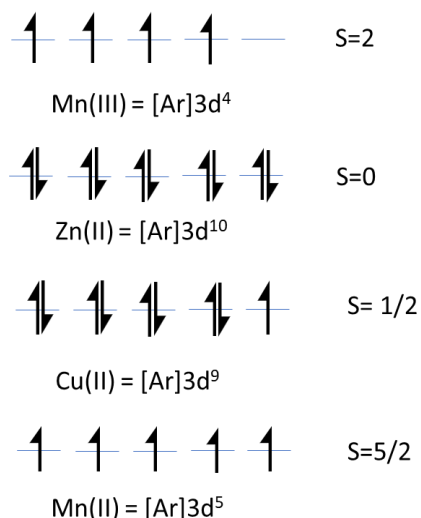
Tabela 2 - Energias eletrônicas [Ybt-Fe(III)] com diferentes multiplicidades de *spin* para Fe(III).

	$\epsilon_0 + \epsilon_{ZPE}$ [Ybt-Fe(III)] (kcal.mol <sup>-1</sup> )		
	B3LYP	PBE	M06
Fe s=1/2	-2345471.92	-2344390.79	-2345103.87
Fe s=3/2	-2345466.81	-2344388.29	-2345107.55
Fe s=5/2	-2345761.22	-2344403.58	-2345130.27

Energias eletrônicas corrigidas pela energia de ponto zero ( $\epsilon_{ZPE}$ ) com os funcionais B3LYP, PBE0 e M06. Todos calculados utilizando o mesmo conjunto de base 6-311G(d,p).

Isso corrobora com o trabalho de Miethke e Marahiel, onde trazem que na maioria dos complexos de Fe(III) e sideróforos, o Fe está em spin alto [31]. Durante o presente trabalho, esta conclusão foi extrapolada para os demais íons.

Figura 9 - Configuração eletrônica de spin para os íons estudados.



A diferença entre energia eletrônica corrigida a partir da energia de ponto zero para os reatantes e os produtos é a energia de ligação ( $E_{lig}$ ) do complexo Yersiniabactina e o Metal (Ybt-M), descrita pela Equação 9. Logo, foram necessários cálculos para obtenção das energias dos reagentes e dos produtos. Outra importante grandeza é a variação de energia livre de Gibbs ( $\Delta G$ ), que nos dá a informação de quão espontânea é uma reação. Quanto mais negativo for o valor de  $\Delta G$  (Equação 10), mais termodinamicamente favorável é a reação [29].

$$E_{lig} = \sum_{prod}(\epsilon_0 + \epsilon_{ZPE}) - \sum_{reag}(\epsilon_0 + \epsilon_{ZPE}) \quad (9)$$

$$\Delta_r G = \sum_{prod}(\epsilon_0 + G_{corr}) - \sum_{reag}(\epsilon_0 + G_{corr}) \quad (10)$$

As tabelas a seguir mostram os resultados para os cálculos realizados para cada funcional:

Tabela 3 - Energias eletrônicas (kcal.mol<sup>-1</sup>) corrigida por ZPE e energias livre de Gibbs para reagentes e produtos para funcional B3LYP com funções de base 6-311G(d,p).

<b>B3LYP</b>		
	$\mathcal{E}_0 + \mathcal{E}_{ZPE}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	$\mathcal{E}_0 + G_{corr}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )
[Ybt] <sup>2-</sup>	-1.5531E+06	-1.5532E+06
[Ybt] <sup>3-</sup>	-1.5527E+06	-1.5527E+06
Fe <sup>3+</sup>	-7.9166E+05	-7.9167E+05
Zn <sup>2+</sup>	-1.1159E+06	-1.1159E+06
Cu <sup>2+</sup>	-1.0287E+06	-1.0287E+06
Mn <sup>2+</sup>	-7.2170E+05	-7.2171E+05
Mn <sup>3+</sup>	-7.2092E+05	-7.2093E+05
Ybt-Fe (III)	-2.3458E+06	-2.3459E+06
Ybt-Zn (II)	-2.6697E+06	-2.6694E+06
Ybt-Cu (II)	-2.5826E+06	-2.5826E+06
Ybt-Mn (II)	-2.2755E+06	-2.2755E+06
Ybt-Mn (III)	-2.2751E+06	-2.2751E+06

Tabela 4 - Energias eletrônicas (kcal.mol<sup>-1</sup>) corrigidas por ZPE e energias livre de Gibbs para reagentes e produtos para funcional M06 com funções de base 6-311G(d,p).

<b>M06</b>		
	$\mathcal{E}_0 + \mathcal{E}_{ZPE}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	$\mathcal{E}_0 + G_{corr}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )
[Ybt] <sup>2-</sup>	-1.5525E+06	-1.5526E+06
[Ybt] <sup>3-</sup>	-1.5521E+06	-1.5521E+06
Fe <sup>3+</sup>	-7.9162E+05	-7.9164E+05
Zn <sup>2+</sup>	-1.1159E+06	-1.1159E+06
Cu <sup>2+</sup>	-1.0287E+06	-1.0287E+06
Mn <sup>2+</sup>	-7.2166E+05	-7.2167E+05
Mn <sup>3+</sup>	-7.2088E+05	-7.2089E+05
Ybt-Fe (III)	-2.3451E+06	-2.3452E+06
Ybt-Zn (II)	-2.6690E+06	-2.6691E+06
Ybt-Cu (II)	-2.5819E+06	-2.5819E+06
Ybt-Mn (II)	-2.2748E+06	-2.2748E+06
Ybt-Mn (III)	-2.2744E+06	-2.2745E+06

Tabela 5 - Energias eletrônicas (kcal.mol<sup>-1</sup>) corrigidas por ZPE e energias livre de Gibbs para reagentes e produtos para funcional PBE0 com funções de base 6-311G(d,p).

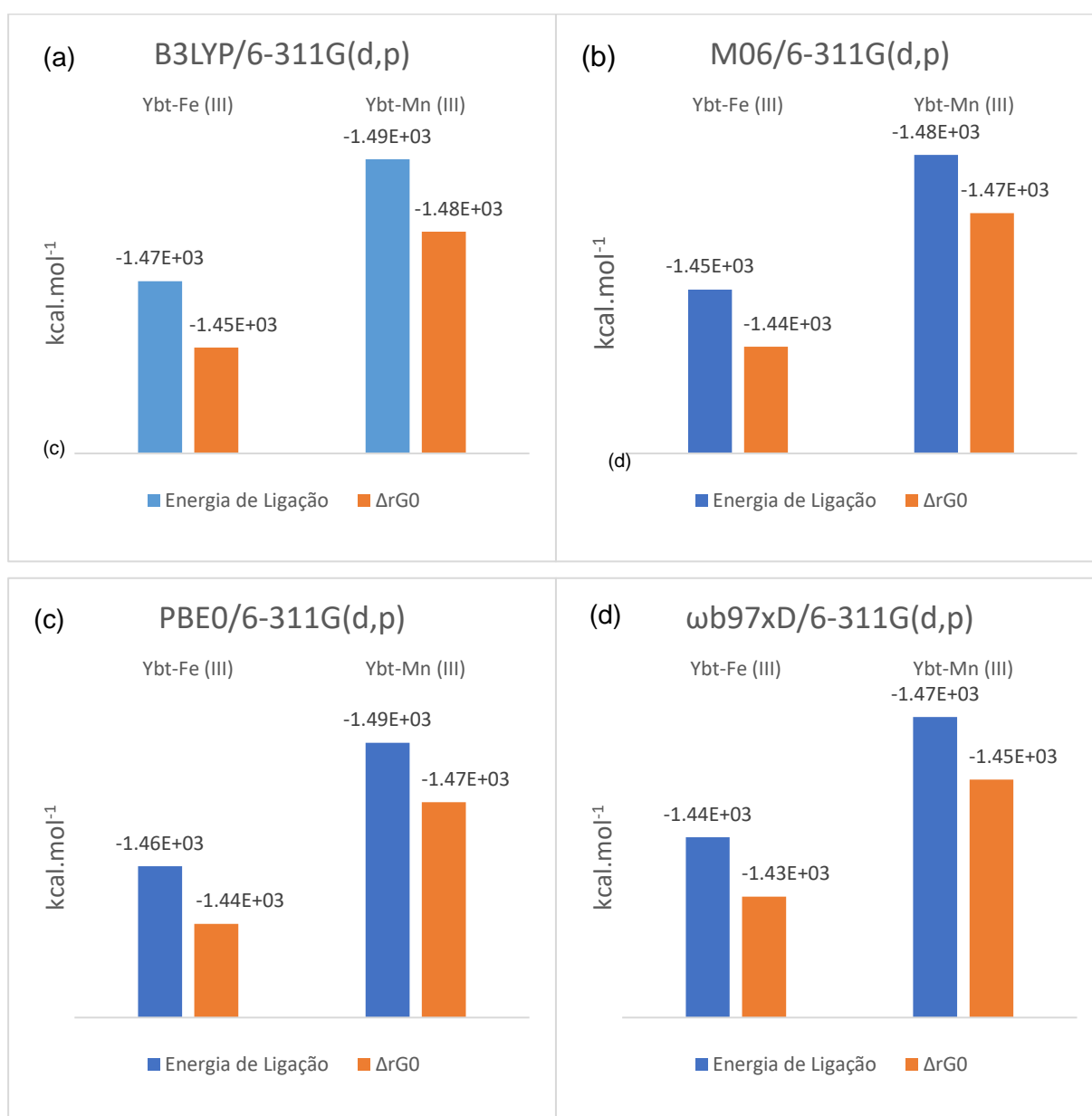
<b>PBE</b>		
	$\mathcal{E}_0 + \mathcal{E}_{ZPE}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	$\mathcal{E}_0 + G_{corr}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )
[Ybt] <sup>2-</sup>	-1.5519E+06	-1.5520E+06
[Ybt] <sup>3-</sup>	-1.5515E+06	-1.5515E+06
Fe <sup>3+</sup>	-7.9152E+05	-7.9153E+05
Zn <sup>2+</sup>	-1.1157E+06	-1.1157E+06
Cu <sup>2+</sup>	-1.0286E+06	-1.0286E+06
Mn <sup>2+</sup>	-7.2156E+05	-7.2157E+05
Mn <sup>3+</sup>	-7.2077E+05	-7.2078E+05
Ybt-Fe (III)	-2.3444E+06	-2.3445E+06
Ybt-Zn (II)	-2.6683E+06	-2.6684E+06
Ybt-Cu (II)	-2.5812E+06	-2.5812E+06
Ybt-Mn (II)	-2.2741E+06	-2.2741E+06
Ybt-Mn (III)	-2.2737E+06	-2.2738E+06

Tabela 6 - Energias eletrônicas (kcal.mol<sup>-1</sup>) corrigidas por ZPE e energia livres de Gibbs para reagentes e produtos para funcional PBE0 com funções de base 6-311G(d,p).

<b><math>\omega</math>b97xD</b>		
	$\mathcal{E}_0 + \mathcal{E}_{ZPE}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	$\mathcal{E}_0 + G_{corr}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )
[Ybt] <sup>2-</sup>	-1.5528E+06	-1.5529E+06
[Ybt] <sup>3-</sup>	-1.5524E+06	-1.5524E+06
Fe <sup>3+</sup>	-7.9167E+05	-7.9168E+05
Zn <sup>2+</sup>	-1.1159E+06	-1.1159E+06
Cu <sup>2+</sup>	-1.0287E+06	-1.0288E+06
Mn <sup>2+</sup>	-7.2170E+05	-7.2171E+05
Mn <sup>3+</sup>	-7.2092E+05	-7.2093E+05
Ybt-Fe (III)	-2.3455E+06	-2.3455E+06
Ybt-Zn (II)	-2.6694E+06	-2.6694E+06
Ybt-Cu (II)	-2.5823E+06	-2.5823E+06
Ybt-Mn (II)	-2.2751E+06	-2.2752E+06
Ybt-Mn (III)	-2.2748E+06	-2.2748E+06

Na Figura 10 e 11 temos a energia de ligação e a variação da energia livre de Gibbs para todos os funcionais calculadas segundo as equações (9) e (10). É possível notar uma maior energia de ligação (ligação mais exotérmica) para o complexo Ybt-Mn(III) para todos os funcionais, e que o funcional  $\omega$ b97xD apresentou valores menos negativos, tanto para a energia de ligação quanto para a variação da energia livre de Gibbs.

Figura 10 - Comparação da energia de ligação e variação da energia livre de Gibbs ( $\text{kcal.mol}^{-1}$ ) para os metais  $\text{M}^{3+}$

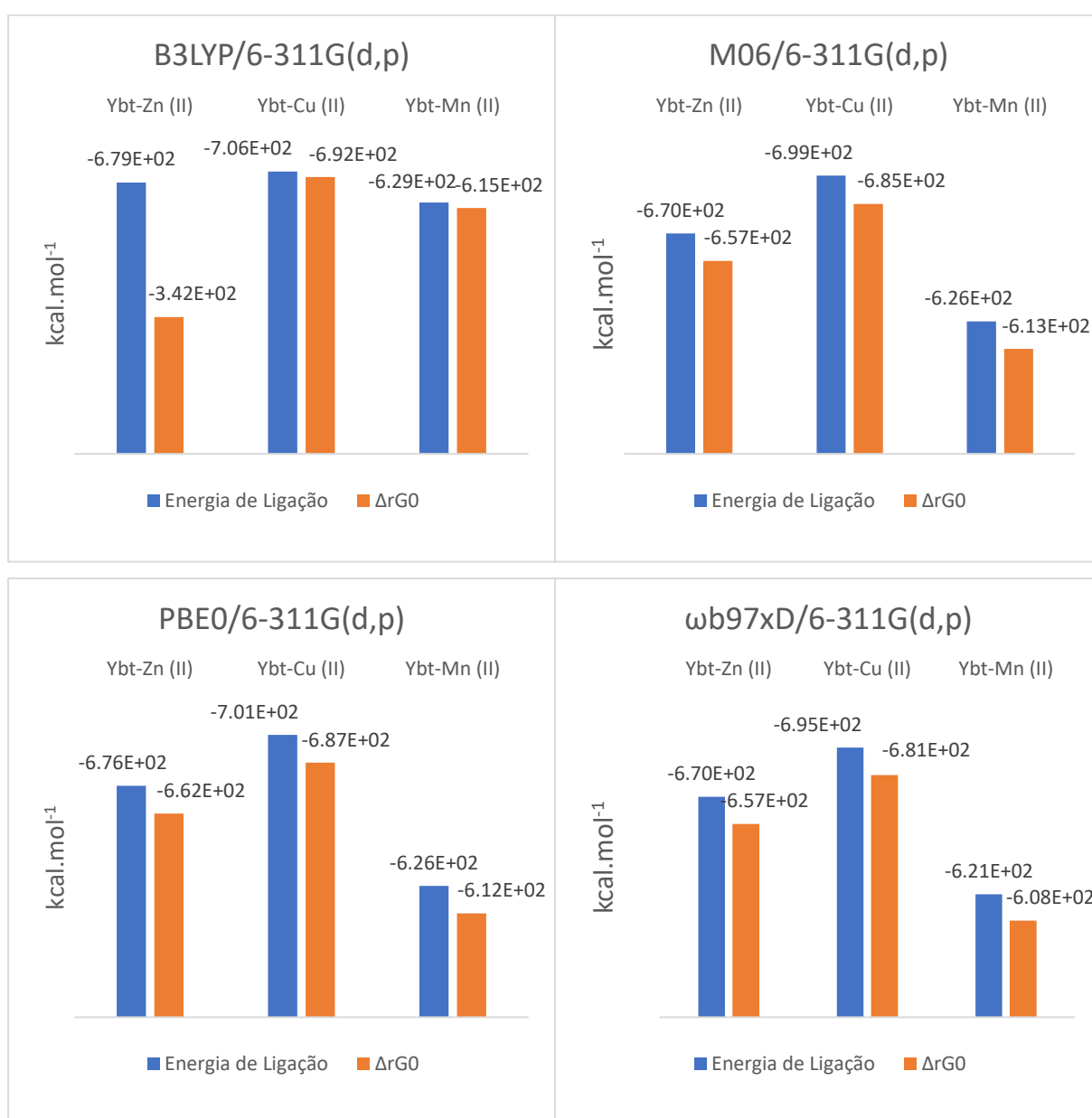


(a) B3LYP, (b) M06, (c) PBE0 e (d)  $\omega$ b97xD.

A comparação da energia de ligação e variação da energia livre de Gibbs em  $\text{kcal.mol}^{-1}$  para os íons  $2+$  é apresentada na Figura 8. Nela podemos observar que o

$\text{Cu}^{2+}$  apresentou uma maior energia de ligação, ou seja, liberou mais energia quando houve a complexação com a  $\text{Ybt}^{2-}$ . O  $\text{Mn}^{2+}$  teve valores de energia de ligação e variação da energia livre de Gibbs 10-11% menores que os valores obtidos para o complexo  $[\text{Ybt-Cu(II)}]$ . Para o Complexo  $[\text{Ybt-Zn(II)}]$ , a energia de ligação foi 4% menor em todos os funcionais quando comparados ao  $[\text{Ybt-Cu(II)}]$ . Já a  $\Delta rG_0$  para o funcional B3LYP apresentou uma diferença 51% menor frente ao  $\text{Cu}^{2+}$ , para os demais funcionais, a diferença se manteve em 4%.

Figura 112 - Comparação da energia de ligação e variação da energia livre de Gibbs ( $\text{kcal.mol}^{-1}$ ) para os metais  $\text{M}^{2+}$ .

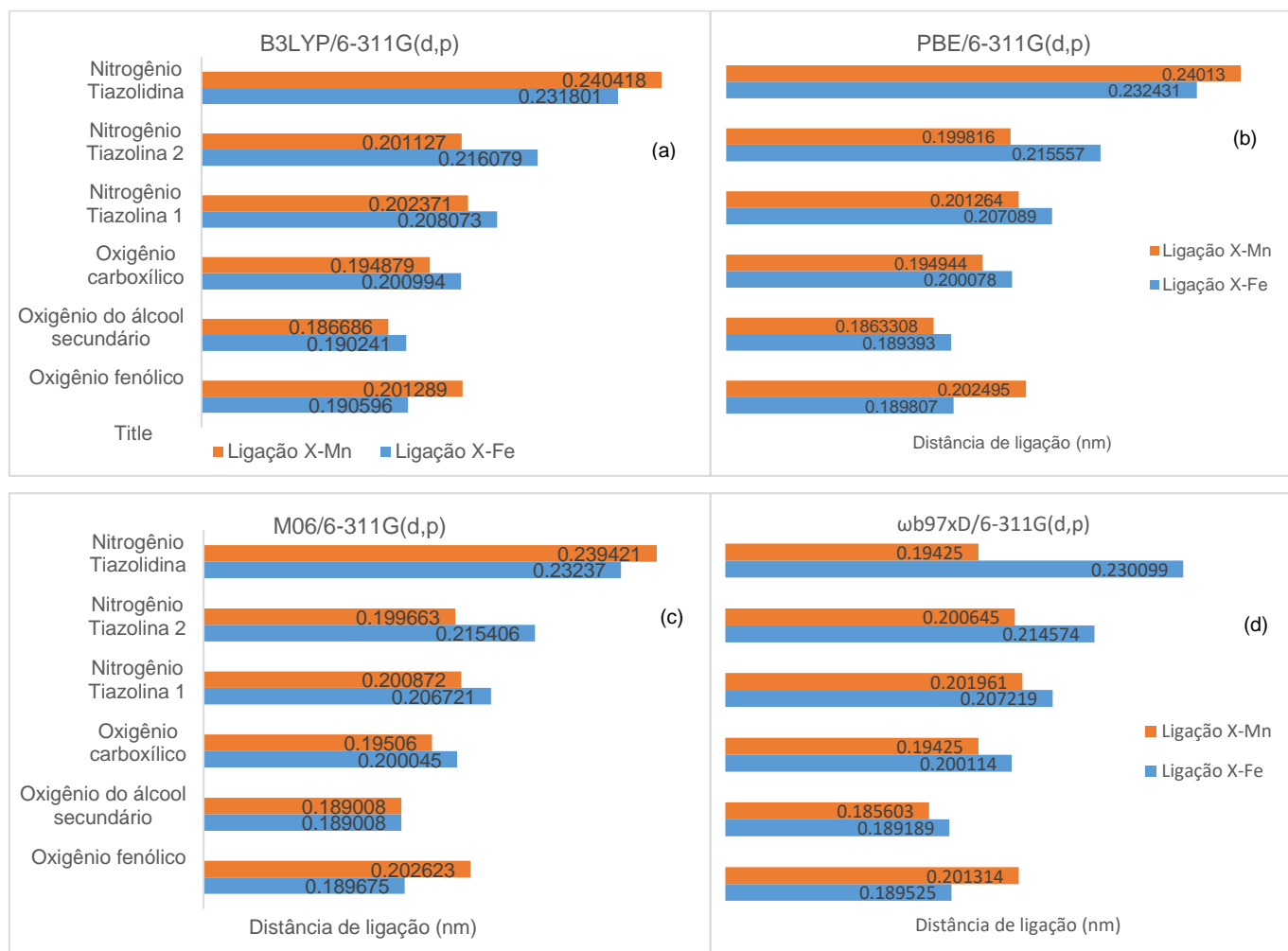


(a) B3LYP, (b) M06, (c) PBE0 e (d) ωb97xD.

### 5.3 DISTÂNCIAS DE LIGAÇÃO

Outro parâmetro avaliado foi a distância dos ligantes ao centro metálico. Pode-se inferir que quanto menor a distância de ligação entre o ligante e o cátion metálico, maior a interação. A Figura 12 faz a comparação entre os metais  $M^{3+}$  para os funcionais utilizados enquanto a Figura 13 faz a mesma análise para os metais  $M^{2+}$ .

Figura 12 - Distâncias de ligação (nm) entre o centro metálico  $M^{3+}$  e átomo ligante.

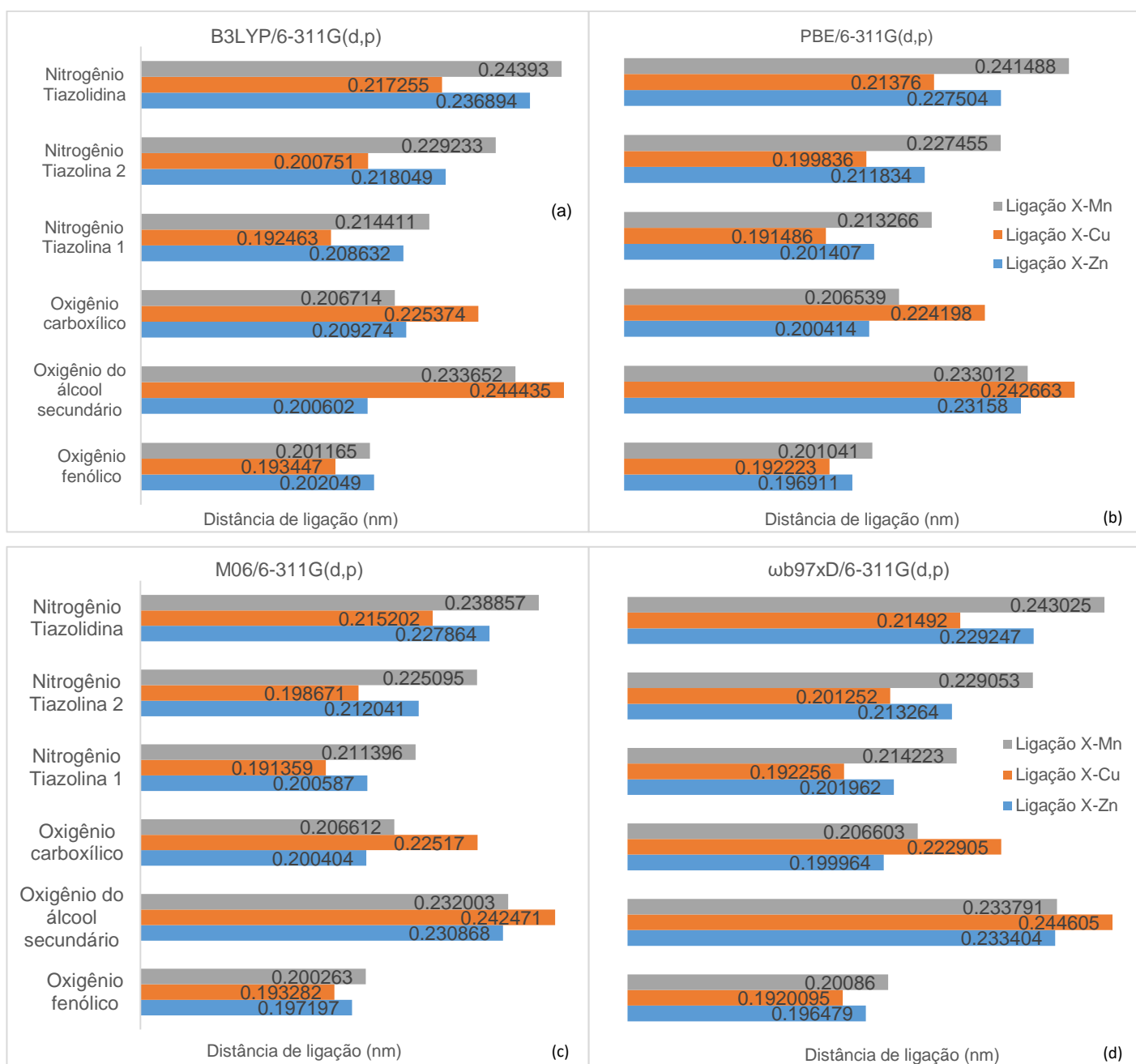


(a) B3LYP, (b) PBE0, (c) M06 e (d) ωb97xD.

A distância média de ligação para o  $Fe^{3+}$  foi de 0.2056 nm enquanto para o  $Mn^{3+}$  foi de 0.2023 nm, o que corresponde à uma aproximação de 1.61% nas ligações Ybt-Mn(III). Para o complexo [Ybt-Fe(III)] o funcional ωb97xD descreveu as ligações X-M mais próximas se comparados as demais funcionais enquanto o B3LYP descreveu as ligações mais distantes. Para os funcionais B3LYP, PBE0 e M06, a ligação entre  $M^{3+}$  e o nitrogênio do anel tiazolidina foram mais próximas para o  $Fe^{3+}$ , para o funcional ωb97xD houve uma redução de 21% na distância dessa ligação, o

que faz com que o sítio octaédrico descrito por este funcional tenha as distâncias de ligação mais semelhantes, ou seja, um octaedro com menor distorção. Para o complexo [Ybt-Mn(III)], o funcional  $\omega$ b97xD foi o único que não descreveu a ligação Zn com o nitrogênio do anel tiazolidina como sendo a mais distante. O mesmo comportamento não é observado para as ligações com ferro (III), onde todos os funcionais descreveram a ligação com o nitrogênio do anel tiazolidina como sendo a mais distante.

Figure 13 - Distâncias de ligação (nm) entre o centro metálico  $M^{2+}$  e átomo ligante.



(a) B3LYP, (b) PBE0, (c) M06 e (d)  $\omega$ b97xD.



Ao compararmos as médias das ligações, o  $\text{Cu}^{2+}$  apresentou a menor distância, as ligações com  $\text{Zn}^{2+}$  foram 0,32% maiores enquanto as ligações com  $\text{Mn}^{2+}$  foram 4,37%. A maior diferença entre os funcionais foi para a distância entre o  $\text{Zn}^{2+}$  e o oxigênio do álcool secundário, nos cálculos realizados com o funcional PBE0 a distância ficou em 0,2004 nm, enquanto a mesma ligação ficou em torno dos 0,23 nm para os demais funcionais.

#### 5.4 TRANSFERÊNCIA DE CARGA

Foram avaliadas as transferências de cargas entre os centros metálicos e os átomos do sítio de ligação fazendo uso das cargas de Mulliken que são obtidas a partir dos cálculos de análise populacional de Mulliken, que levam em conta os orbitais e seus coeficientes, obtidos nos cálculos de otimização [32]. As Tabelas 7-10 mostram os valores obtidos para os cátions, para  $\text{Ybt}^{3-}$  e  $\text{Ybt}^{2-}$  antes da complexação e os valores de carga parcial para os mesmos átomos após a complexação.

Tabela 7 – Cargas relativas de Mulliken para os reagentes e produtos para funcional B3LYP com funções de base 6-311G(d,p).

	$\text{M}^{x+}$	$\text{Ybt}^{3-}$	[Ybt-Fe(III)]	[Ybt-Mn(III)]	$\text{Ybt}^{2-}$	[Ybt-Zn(II)]	[Ybt-Cu(II)]	[Ybt-Mn(II)]
Fe(III)	3.000	-	1.676	-	-	-	-	-
Mn(III)	3.000	-	-	1.588	-	-	-	-
Zn(II)	2.000	-	-	-	-	1.535	-	-
Cu(II)	2.000	-	-	-	-	-	1.281	-
Mn(II)	2.000	-	-	-	-	-	-	1.456
Oxigênio fenólico	-	-0.442	-0.655	-0.638	-0.415	-0.640	-0.623	-0.665
Oxigênio do álcool secundário	-	-0.594	-0.642	-0.607	-0.402	-0.690	-0.426	-0.463
Oxigênio carboxílico	-	-0.505	-0.589	-0.561	-0.465	-0.590	-0.552	-0.575
Nitrogênio Tiazolina 1	-	-0.236	-0.585	-0.571	-0.279	-0.550	-0.587	-0.563
Nitrogênio Tiazolina 2	-	-0.297	-0.495	-0.522	-0.244	-0.464	-0.492	-0.458
Nitrogênio Tiazolidina	-	-0.379	-0.536	-0.499	-0.403	-0.502	-0.555	-0.514

Tabela 8 - Cargas relativas de Mulliken para os reagentes e produtos para funcional PBE0 com funções de base 6-311G(d,p).

	M <sup>x+</sup>	Ybt <sup>3-</sup>	[Ybt-Fe(III)]	[Ybt-Mn(III)]	Ybt <sup>2-</sup>	[Ybt-Zn(II)]	[Ybt-Cu(II)]	[Ybt-Mn(II)]
Fe(III)	3	-	1.738	-	-	-	-	-
Mn(III)	3	-	-	1.631	-	-	-	-
Zn(II)	2	-	-	-	-	1.576	-	-
Cu(II)	2	-	-	-	-	-	1.330	-
Mn(II)	2	-	-	-	-	-	-	1.491
Oxigênio fenólico	-	-0.447	-0.682	-0.655	-0.429	-0.697	-0.645	-0.683
Oxigênio do álcool secundário	-	-0.593	-0.648	-0.604	-0.391	-0.447	-0.415	-0.453
Oxigênio carboxílico	-	-0.518	-0.601	-0.571	-0.508	-0.625	-0.565	-0.580
Nitrogênio Tiazolina 1	-	-0.241	-0.626	-0.609	-0.297	-0.646	-0.628	-0.593
Nitrogênio Tiazolina 2	-	-0.300	-0.507	-0.540	-0.246	-0.506	-0.506	-0.464
Nitrogênio Tiazolidina	-	-0.383	-0.552	-0.514	-0.412	-0.567	-0.587	-0.531

Tabela 9 - Cargas relativas de Mulliken para os reagentes e produtos para funcional M06 com funções de base 6-311G(d,p).

	M <sup>x+</sup>	Ybt <sup>3-</sup>	[Ybt-Fe(III)]	[Ybt-Mn(III)]	Ybt <sup>2-</sup>	[Ybt-Zn(II)]	[Ybt-Cu(II)]	[Ybt-Mn(II)]
Fe(III)	3	-	1.691	-	-	-	-	-
Mn(III)	3	-	-	1.596	-	-	-	-
Zn(II)	2	-	-	-	-	1.519	-	-
Cu(II)	2	-	-	-	-	-	1.254	-
Mn(II)	2	-	-	-	-	-	-	1.452
Oxigênio fenólico	-	-0.453	-0.667	-0.643	-0.431	-0.680	-0.619	-0.673
Oxigênio do álcool secundário	-	-0.603	-0.653	-0.610	-0.421	-0.474	-0.441	-0.483
Oxigênio carboxílico	-	-0.521	-0.605	-0.577	-0.477	-0.620	-0.561	-0.576
Nitrogênio Tiazolina 1	-	-0.241	-0.613	-0.603	-0.294	-0.636	-0.604	-0.594
Nitrogênio Tiazolina 2	-	-0.402	-0.496	-0.534	-0.238	-0.495	-0.491	-0.470
Nitrogênio Tiazolidina	-	-0.299	-0.550	-0.521	-0.429	-0.561	-0.575	-0.539

Tabela 10 - Cargas relativas de Mulliken para os reagentes e produtos para funcional wb97xD com funções de base 6-311G(d,p).

	M <sup>x+</sup>	Ybt <sup>3+</sup>	[Ybt-Fe(III)]	[Ybt-Mn(III)]	Ybt <sup>2+</sup>	[Ybt-Zn(II)]	[Ybt-Cu(II)]	[Ybt-Mn(II)]
Fe(III)	3	-	1.730	-	-	-	-	-
Mn(III)	3	-	-	1.632	-	-	-	-
Zn(II)	2	-	-	-	-	1.567	-	-
Cu(II)	2	-	-	-	-	-	1.325	-
Mn(II)	2	-	-	-	-	-	-	1.483
Oxigênio fenólico	-	-0.486	-0.668	-0.644	-0.424	-0.689	-0.636	-0.675
Oxigênio do álcool secundário	-	-0.612	-0.652	-0.610	-0.397	-0.451	-0.420	-0.458
Oxigênio carboxílico	-	-0.514	-0.601	-0.572	-0.475	-0.626	-0.569	-0.585
Nitrogênio Tiazolina 1	-	-0.324	-0.599	-0.587	-0.282	-0.622	-0.604	-0.569
Nitrogênio Tiazolina 2	-	-0.294	-0.501	-0.526	-0.236	-0.494	-0.493	-0.456
Nitrogênio Tiazolidina	-	-0.388	-0.552	-0.520	-0.417	-0.556	-0.576	-0.520

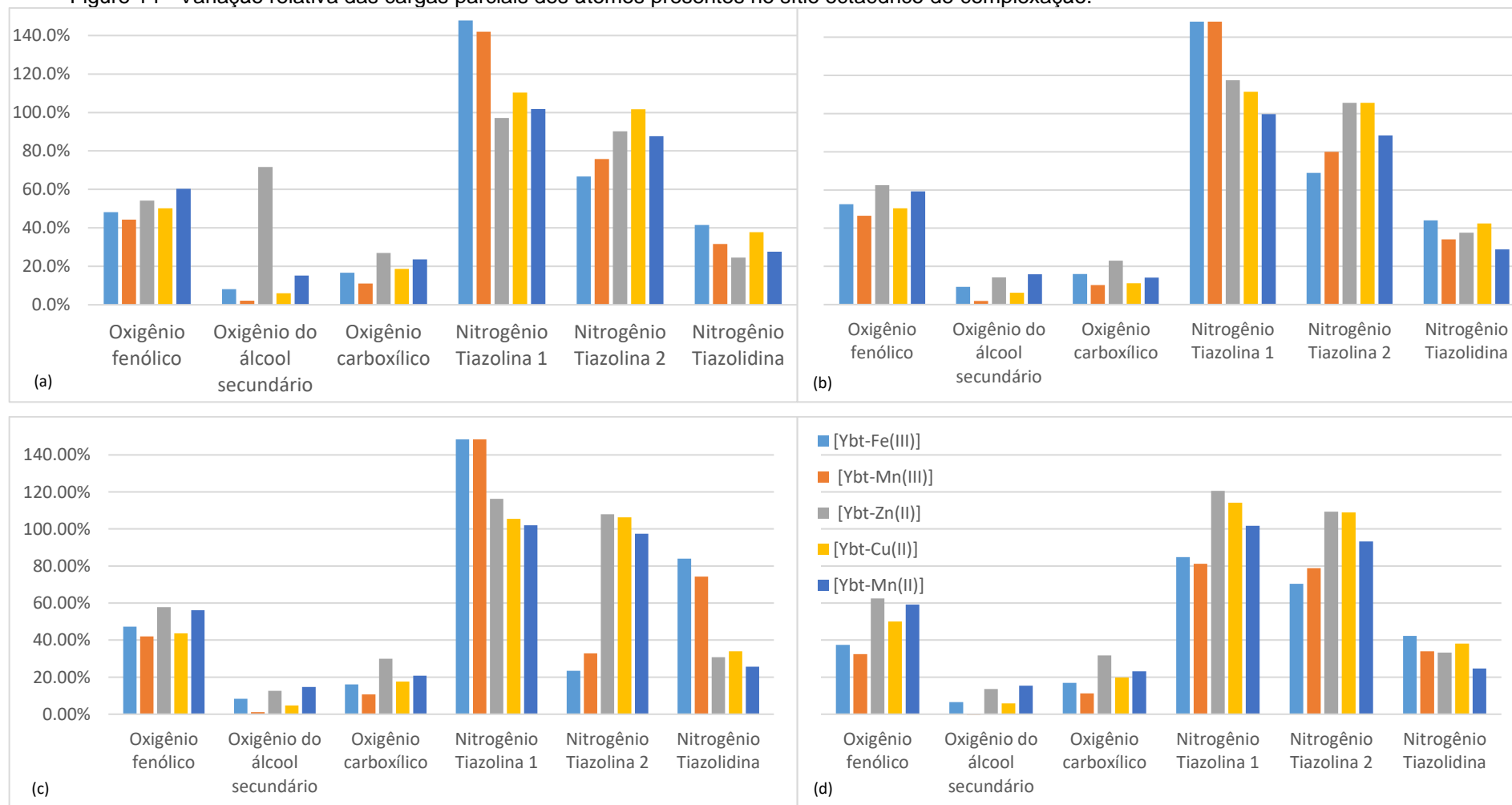
Para que houvesse uma melhor comparação entre os íons, foi calculada a variação relativa das cargas parciais segundo a Equação 10, onde  $q_i$  é a carga relativa antes da complexação e  $q_f$  é a carga relativa após a complexação.

$$\Delta q(\%) = \frac{q_f - q_i}{q_i} \cdot 100 \quad (10)$$

A variação relativa das cargas calculadas para os íons metálicos e para os átomos da Yersiniabactina pertencentes ao sítio octaédrico são apresentados na Figura 14. Os complexos envolvendo os metais com número de oxidação 3+ apresentaram as maiores transferências de carga para os nitrogênios dos anéis tiazolina, ficando em torno de 140% mais negativos, entretanto, o funcional wb97xD obteve valores bem menores para os mesmos átomos, com a variação de carga menor que os complexos envolvendo os metais M<sup>2+</sup>. O mesmo comportamento é observado para o funcional M06 com o nitrogênio do anel tiazolina mais próximo ao grupo fenólico onde, apesar de todos os complexos [Ybt-M(III)] apresentarem uma transferência de carga relativa menor que os complexos [Ybt-M(II)], o funcional M06 apresentou metade da variação quando comparado aos outros funcionais.

É possível também visualizar que a maior transferência de carga aconteceu nos nitrogênios dos anéis tiazolina, que também apresentaram as ligações mais próximas, entretanto o oxigênio do álcool secundário apresentou ligações tão próximas quanto os mesmos nitrogênios para os metais M<sup>3+</sup>, porém não houve a mesma transferência de carga. A transferência de carga entre o metal e o oxigênio

Figure 14 - Variação relativa das cargas parciais dos átomos presentes no sítio octaédrico de complexação.



Calculadas com as funções de base 6-311G(d,p) e nível de teoria (a) B3LYP, (b) PBE0, (c) M06 e (d) wb97xD.

do álcool secundário ficou abaixo dos 20% para todos os metais em todos os funcionais, exceto para o complexo [Ybt-Zn(II)], Figura 10(a), com nível de teoria B3LYP/6-311G(d,p), que apresentou uma variação relativa da ordem do nitrogênio do anel tiazolina mais próximo ao ácido carboxílico.

O mesmo procedimento foi realizado para a avaliação da variação de carga dos centros metálicos. Não houve divergência entre os funcionais, todos os  $M^{3+}$  tiveram uma diminuição em torno de 45% na carga parcial, entretanto a redução no íon  $Mn^{3+}$  foi maior que a do  $Fe^{3+}$ . Os demais íons tiveram uma redução em torno de 20-30% da carga parcial, sendo o  $Cu^{2+}$  com os maiores valores de redução de carga em todos os funcionais utilizados.

## 6 CONCLUSÃO

Os valores encontrados através dos cálculos teóricos para as distâncias de ligação entre os átomos do sítio octaédrico e o centro metálico do complexo [Ybt-Fe(III)] corroboram com os valores obtidos por Miller *et al.* Também foi possível concluir, segundo os parâmetros observados, que as ligações com o centro metálico são mais estáveis para os complexos envolvendo metais  $M^{3+}$  do que os  $M^{2+}$ , além disso a formação do complexo [Ybt-Mn(III)] se mostrou mais favorável que o [Ybt-Fe(III)]. Logo, existe a possibilidade de um tratamento alternativo contra a instalação da infecção por *Yersinia pestis* já que a complexação da Yersiniabactina com  $Mn^{3+}$  é, do ponto de vista termodinâmico, mais favorável que a complexação com  $Fe^{3+}$ . Demais investigações sobre a cinética de reação e os estados de transição são necessárias para confirmar a preferência na complexação do  $Mn^{3+}$  pela Yersiniabactina frente ao  $Fe^{3+}$ , podendo ser realizados somente com o funcional B3LYP uma vez que foi o funcional que apresentou os melhores resultados.

## REFERÊNCIAS

- [1] Mordechai L, Eisenberg M, Newfield TP, Izdebski A, Kay JE, Poinar H. 2019. The Justinianic Plague: an inconsequential pandemic? *Proc Natl Acad Sci U S A* 116:25546–25554.
- [2] NAMOUCHI, Amine et al. Integrative approach using *Yersinia pestis* genomes to revisit the historical landscape of plague during the Medieval Period. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 115, n. 50, p. E11790-E11797, 2018.
- [3] BRAMANTI, Barbara et al. Plague: A disease which changed the path of human civilization. *Yersinia pestis: retrospective and perspective*, p. 1-26, 2016.
- [4] ANDRIANAIVOARIMANANA, Voahangy et al. Understanding the persistence of plague foci in Madagascar. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 7, n. 11, p. e2382, 2013.
- [5] WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO guidelines for plague management: revised recommendations for the use of rapid diagnostic tests, fluoroquinolones for case management and personal protective equipment for prevention of post-mortem transmission. World Health Organization, 2021.
- [6] BERTHERAT, Eric; BERTHERAT, É. Plague around the world in 2019. *Weekly epidemiological record*, v. 94, n. 25, p. 289-292, 2019.
- [7] ALMEIDA, Alzira de et al. Peste – Serviço de Referência/FIOCRUZ. 2002.
- [8] ZAMAN, Sojib Bin et al. A review on antibiotic resistance: alarm bells are ringing. *Cureus*, v. 9, n. 6, 2017.
- [9] Antibiotic resistance threats in the United States. Centers for Diseases Control and Prevention. 2013 [consultado 08 março 2023]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
- [10] RATLEDGE, Colin; DOVER, Lynn G. Iron metabolism in pathogenic bacteria. *Annual reviews in microbiology*, v. 54, n. 1, p. 881-941, 2000.
- [11] ALI, Syed Sajeed et al. Bacterial siderophore and their application: a review. *Int J Curr Microbiol App Sci*, v. 2, n. 12, p. 303-312, 2013.
- [12] BEARDEN, Scott W.; PERRY, Robert D. The Yfe system of *Yersinia pestis* transports iron and manganese and is required for full virulence of plague. *Molecular microbiology*, v. 32, n. 2, p. 403-414, 1999.
- [13] MILLER, M. Clarke et al. Crystal structure of ferric-yersiniabactin, a virulence factor of *Yersinia pestis*. *Journal of inorganic biochemistry*, v. 100, n. 9, p. 1495-1500, 2006.
- [14] PERRY, R. D.; BRUBAKER, R. R. Accumulation of iron by yersiniae. *Journal of Bacteriology*, v. 137, n. 3, p. 1290-1298, 1979.

- [15] HEESEMANN, Jürgen. Chromosomal-encoded siderophores are required for mouse virulence of enteropathogenic *Yersinia* species. *FEMS microbiology letters*, v. 48, n. 1-2, p. 229-233, 1987.
- [16] CLEMENT, Nathan et al. DFT study of yersiniabactin-metal complexes. In: ABSTRACTS OF PAPERS OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. 1155 16TH ST, NW, WASHINGTON, DC 20036 USA: AMER CHEMICAL SOC, 2019.
- [17] CHATURVEDI, Kaveri S. et al. Cupric yersiniabactin is a virulence-associated superoxide dismutase mimic. *ACS chemical biology*, v. 9, n. 2, p. 551-561, 2014.
- [18] OHLEMACHER, Shannon I. et al. Enterobacteria secrete an inhibitor of *Pseudomonas* virulence during clinical bacteriuria. *The Journal of clinical investigation*, v. 127, n. 11, p. 4018-4030, 2017.
- [19] FRISCH, M. J., et al. Gaussian 16 Revisão A.03. Gaussian, Inc., 2016.
- [20] DENNINGTON, Roy; KEITH, Todd A.; MILLAM, John M. GaussView 6.0. 16. Semichem Inc.: Shawnee Mission, KS, USA, 2016.
- [21] RODRIGUES, Sérgio Paulo Jorge; CARIDADE, Pedro. História da química computacional e do uso dos computadores em química. *História da Ciência e Ensino: construindo interfaces*, v. 25, p. 140-153, 2022.
- [22] MARCH, N. H. The Thomas-Fermi approximation in quantum mechanics. *Advances in Physics*, v. 6, n. 21, p. 1-101, 1957.
- [23] HOHENBERG, Pierre; KOHN, Walter. Inhomogeneous electron gas. *Physical review*, v. 136, n. 3B, p. B864, 1964.
- [24] ORIO, Maylis; PANTAZIS, Dimitrios A.; NEESE, Frank. Density functional theory. *Photosynthesis research*, v. 102, p. 443-453, 2009.
- [25] PARR, Robert G. Density functional theory. *Annual Review of Physical Chemistry*, v. 34, n. 1, p. 631-656, 1983.
- [26] JENSEN, Frank. Introduction to computational chemistry. John wiley & sons, 2017.
- [27] BAGAYOKO, Diola. Understanding density functional theory (DFT) and completing it in practice. *AIP Advances*, v. 4, n. 12, p. 127104, 2014.
- [28] DA SILVA, Cleomar Pereira. Computação de alto desempenho com placas gráficas para acelerar o processamento da teoria do funcional da densidade. Mestrado, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, 2010.
- [29] KRISHNAN, R. B. J. S. et al. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *The Journal of chemical physics*, v. 72, n. 1, p. 650-654, 1980.



[30] KLIMEŠ, Jiří; MICHAELIDES, Angelos. Perspective: Advances and challenges in treating van der Waals dispersion forces in density functional theory. *The Journal of chemical physics*, v. 137, n. 12, p. 120901, 2012.

[31] OCHTERSKI, Joseph W. *Thermochemistry in gaussian*. Gaussian Inc, v. 1, p. 1-19, 2000.

[32] MIETHKE, Marcus; MARAHIEL, Mohamed A. Siderophore-based iron acquisition and pathogen control. *Microbiology and molecular biology reviews*, v. 71, n. 3, p. 413-451, 2007.

[33] DRECHSEL, Hartmut et al. Structure elucidation of yersiniabactin, a siderophore from highly virulent *Yersinia* strains. *Liebigs Annalen*, v. 1995, n. 10, p. 1727-1733, 1995.

[34] GUADAGNINI, P. H.; BRUNS, R. E.; SOUZA, A. A. Cargas atômicas em moléculas. *Química Nova*, v. 19, n. 2, p. 148-155, 1996.

## APÊNDICE A - TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE – DENSITY-FUNCTIONAL THEORY (DFT)

A Física quântica tem seu desenvolvimento com trabalhos de diversos cientistas, tais como: Max Planck ao calcular a constante que relaciona a frequência de uma onda eletromagnética e sua energia; Albert Einstein e seu trabalho sobre o efeito fotoelétrico; Niels Bohr ao descrever o caráter discreto das orbitas eletrônicas de um átomo; Max Born juntamente com Werner Heisenberg ao usarem matemática matricial para descrever posição e *momentum* de sistemas quânticos; Erwin Schrödinger ao usar o cálculo diferencial-integral e mecânica ondulatória para descrever sistemas quânticos; Paul Dirac ao introduzir equações relativísticas para descrever os sistemas quânticos bem como provar a equivalência entre as abordagens de Heisenberg e Schrödinger, além de diversos outros cientistas e seus trabalhos.

Na química, a equação de Schrödinger se tornou altamente difundida para descrição de sistemas químico-quânticos. Isso porque através da equação de Schrödinger independente do tempo não-relativística (Eq.1) é possível obter as energias eletrônicas de um sistema quântico ao se calcular os autovalores associados as funções de onda independentes do tempo que descrevem o sistema.

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

Com o avanço da computação e a popularização dos computadores, se desenvolveu a química computacional. De forma simplista, é a resolução de problemas envolvendo  $N$  corpos interagentes no domínio da quântica a partir da resolução da equação de Schrödinger. A equação de Schrödinger pode ser resolvida exatamente para o átomo de hidrogênio e seu cátion molecular, e átomos hidrogenóides (com apenas um elétron), no entanto, para átomos e moléculas com vários elétrons a solução exata não é conhecida. Sendo assim, métodos computacionais de resolução podem fornecer soluções aproximadas para a equação de Schrödinger para sistemas de interesse químico [21].

Na química computacional, aproximações à equação de Schrödinger que não são geradas com referências a dados experimentais são conhecidas como métodos *ab initio* (latim: “desde o início”). Dentre essas aproximações, as mais utilizadas conduzem ao método *Hartree-Fock* (HF). No HF, os elétrons são descritos por suas funções de onda, que podem ser aproximadas por um conjunto de equações como,

por exemplo, uma multiplicação de gaussianas com diferentes pesos para ajustar a descrição dos orbitais levando em consideração o raio de alcance, a carga ou distorções espaciais. Entretanto, o método HF possui problemas intrínsecos ao descrever correlação eletrônica, originados da desconsideração do movimento correlacionado dos elétrons de spins opostos por parte da equação de Hartree-Fock.

A par disso, surgem os métodos *pós-Hartree-Fock*. Neles são introduzidos métodos para o calcular parte da energia de correlação eletrônica, como por exemplo a teoria MP (Moller-Plesset) e CC (Coupled Cluster) baseadas na teoria de perturbações, e o método CI (Configuration Interaction) baseado no princípio variacional. Entretanto o custo computacional para sistemas com muitos átomos se torna alto. Dessa forma surge a Teoria do Funcional de Densidade (DFT do inglês *Density Functional Theory*).

A Teoria do Funcional de Densidade tem seu princípio com os modelos de Thomas-Fermi (1927) para a aproximação da distribuição eletrônica em átomos [22], mas se sedimentou após os trabalhos de Hohenberg e Kohn (1964) ao formularem dois teoremas [22-24]:

- I. O potencial externo  $V(r)_{\text{ext}}$  é determinado unicamente, exceto por uma constante, por uma função densidade  $\eta(\vec{r})$ .
- II. Um funcional (*i.e.*, uma entidade matemática descrita por um conjunto de funções descritas por um conjunto de variáveis) da energia  $E[\eta]$  em termos da densidade eletrônica  $\eta(\vec{r})$  pode definir, para qualquer potencial externo  $V(r)_{\text{ext}}$ . O exato estado de de menor energia do sistema é o mínimo global, e a densidade que minimiza esse funcional é a exata densidade do estado de menor energia.

E usando a argumentação lógica *Reductio ad absurdum*, provaram que existe uma relação única entre  $V(r)_{\text{ext}}$  e  $\eta(\vec{r})$ . Dessa forma, o Hamiltoniano do sistema pode ser escrito como se segue:

$$H = T + U + V \quad (2)$$

Em que  $T$  e  $U$  são os operadores de energia cinética e energia relacionada a interação e-e e  $V$  é o potencial externo aplicado, ou seja, o potencial exercido pelo núcleo sobre os elétrons descrito por:

$$V = \int v(r)\psi^*(r)\psi(r)dr \quad (3)$$

Os autores concluem que a soma da energia cinética e potencial,  $T + U$ , é um funcional da densidade de carga, já que  $\psi$  é um funcional de  $\eta(\vec{r})$ .

$$F[n(r)] = (\Psi, (T + U)\Psi) \quad (4)$$

Logo:

$$E[\eta] = F[\eta(r)] + \int v(r)\eta(r) dr \quad (5)$$

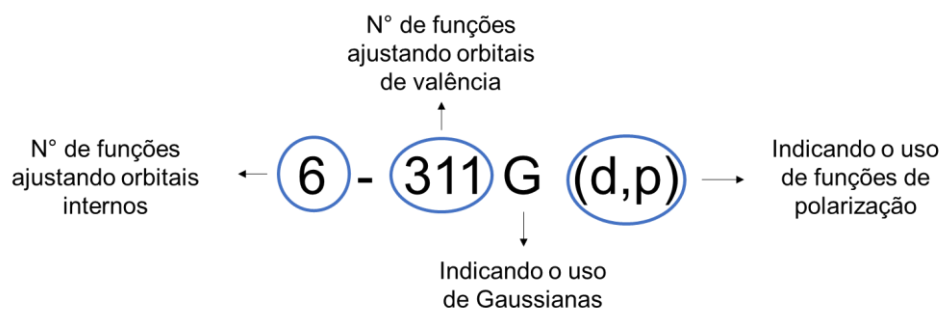
Dessa forma o objetivo dos métodos de DFT é o desenvolvimento de funcionais que conectem a densidade eletrônica com a energia [26,27]. O número de variáveis que descrevem o sistema em métodos HF é de  $4N$ , em que  $N$  é o número de átomos do sistema. Para um método DFT são necessárias apenas 3 variáveis, independente de  $N$  [24-26].

Os funcionais são desenvolvidos levando em consideração correlações de troca, Aproximação de Densidade Local (em inglês, LDA), Aproximação de Densidade de Spin Local (em inglês, LSDA) e métodos híbridos que computam cálculos teóricos juntamente com dados empíricos para melhor ajustar aos valores conhecidos na literatura. Como é o caso do B3LYP, por exemplo, um funcional híbrido com valores empíricos (valores de  $a$ ,  $b$  e  $c$ ) e termos para correção de interações eletrônicas:

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a)E_x^{LSDA} + aE_x^{HF} + b\Delta E_x^{B88} + (1 - C)E_c^{LSDA} + cE_c^{LYP} \quad (6)$$

Como há a necessidade de resolução da equação de Hartree-Fock-Roothan através de um procedimento iterativo de campo auto-consistente, devemos ter definidas as funções de base a serem utilizadas para representar os centros atômicos. Neste trabalho foram usados conjuntos de funções de base do tipo Pople 6-31G(d,p), e 6-311G(d,p). Esses são tipos de base contraídas que usam um conjunto de funções gaussianas para representar os orbitais da região interna do átomo e um segundo conjunto para representar os orbitais mais exteriores [24-27] segundo a codificação explicada na Figura 1 – Apêndice A.

Figura 1 - Codificação das bases de Pople.



As funções de polarização são utilizadas para melhor descrever a diferença de distribuição eletrônica ao longo das ligações como, por exemplo, a ligação ente H-C é descrita por orbitais para o hidrogênio e orbitais  $s$  e  $p_z$  para o carbono. Dessa forma, não é possível descrever a maior densidade eletrônica no eixo da ligação para o átomo de hidrogênio. Entretanto, é possível adicionar um conjunto de orbitais  $p$ , no do caso do hidrogênio o orbital  $p_z$ , descrevendo essa diferença de densidade eletrônica [26]. Também foram utilizadas funções de correção de dispersão empírica de Grimme de 3° geração (GD3), uma importante ferramenta para computar as interações dispersivas fracas com termos de ordem entre  $R^{-6}$  e  $R^{-10}$  como as do tipo de van der Waals (exceto para o funcional  $\omega$ b97xD que já contempla em sua formulação interações desse tipo) [24-28], por exemplo. Apesar de serem forças fracas são interações aditivas, dessa forma, em estruturas com maior número de átomos, se tornam significativas e devem ser computadas.