

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ESTUDO COMPUTACIONAL DE NANOESTRUTURAS DE OURO
FUNCIONALIZADAS COM MOLÉCULAS ORGÂNICAS QUIRAIS**

Augusto Cesar Azevedo Silva

SÃO CARLOS - SP
2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ESTUDO COMPUTACIONAL DE NANOESTRUTURAS DE OURO
FUNCIONALIZADAS COM MOLÉCULAS ORGÂNICAS QUIRAIS**

Augusto Cesar Azevedo Silva†

Tese apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do título de DOUTOR EM
CIÊNCIAS, área de concentração: FÍSICO-
QUÍMICA

Orientador: Prof. Dr. André Farias de Moura

† CAPES

SÃO CARLOS - SP
2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Química

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado do candidato Augusto Cesar Azevedo Silva, realizada em 14/12/2023.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Andre Farias de Moura (UFSCar)

Prof. Dr. Roberto Batista de Lima (UFMA)

Prof. Dr. Felipe Mariano Colombari (CNPq)

Profa. Dra. Paula Homem-De-Mello (UFABC)

Prof. Dr. Luiz Fernando Gorup (UNIFAL)

Tenta Caminhar, escreve livremente teu caminho
Pablo Alborán
(Livre Tradução)

Agradecimentos

Agradeço à Deus em primeiro lugar por me dar a oportunidade da conclusão do doutorado, em segundo à meu orientador às ótimas discussões acerca do trabalho, me mostrar o caminho adequado em meio ao caminho das pedras e pelas críticas construtivas associadas ao trabalho durante a sua execução e pela paciência quando por vezes fui teimoso na execução de partes do trabalho. Agradeço aos Doutores Felipe, Weverson, Asdrubal, Walber membros do laboratório, que me ajudaram muito em minha formação acadêmica durante o doutorado, em particular ao Dr. Felipe que me apresentou ao Themis que auxiliou de forma imensa na parte inicial do meu trabalho, e de forma mais recente o Dr. Weverson que me auxiliou muito no aprendizado inicial de python e bash que me ajudaram em automatizações do trabalho. Agradeço também ao Caio, que amplificou meus conhecimentos em bash que automatizou o trabalho, e aos doutorandos ingressantes no grupo Layla, Marco e Paulo pela disponibilidade na participação das prévias de seminário de pesquisa e da Tese. Por fim, agradeço aos meus familiares que entenderam e compreenderam minha ausência, mesmo presente, durante a construção da tese, ao LNCC (Laboratório Nacional de Computação Científica) pelo acesso ao Santos Dumont, no qual os cálculos da tese foram feitos e as agências de fomento CAPES, CNPq, FAPESP que contribuíram de forma direta ou indireta para a construção da presente tese.

Lista de Abreviaturas

Ala – Alanina
Arg – Arginina
Asn – Asparagina
Asp - Ácido aspártico
Cis – Cisteína
CD – Dicroísmo Circular
DFTB – Density Functional Tight-binding
DORI - Domain orbital regions indicator
LOL – Localized Orbital Locator
Fen - Fenilalanina
Gli – Glicina
His – Histidina
Ile – Isoleucina
Leu – Leucina
Lis – Lisina
Met – Metionina
Pro – Prolina
stda – Simplified Tanm-Dacoeef Aproximation
Ser – Serina
Tir – Tirosina
Tre – Treonina
Trp – Triptofano
Val – Valina
xTB – EXtending Tight-Binding
fs – Fentonsegundo
ps – Picosengundo
AuNP - Nanopartícula de ouro

Lista de Tabelas

TABELA 4.1 -	Ordem de ligação de Wiberg para as ligações Au-O ¹ , Au-O ² e Au-N para a interação da nanopartícula de ouro com os aminoácidos com cadeia lateral apolar.	36
TABELA 4.2 -	Ordem de ligação de Wiberg para as ligações Au-O ¹ , Au-O ² e Au-N para a interação da nanopartícula de ouro com os aminoácidos com cadeia lateral apolar	39
TABELA 4.3 -	Ordem de ligação de Wiberg para as ligações Au-O ¹ , Au-O ² e Au-N para a interação da nanopartícula de ouro com o triptofano em seus estados de protonação neutro e zwitteriônico.	43
TABELA 4.4 -	Ordem de ligação de Wiberg para as ligações Au-O ¹ , Au-O ² , Au-N ¹ , Au-N ² , Au-N ³ e Au-N ⁴ , para a interação da nanopartícula de ouro com a arginina em seus estados de protonação neutro e zwitteriônico.	48
TABELA 4.5 -	Ordem de ligação de Wiberg para as ligações Au-O1, Au-O2 e Au-N para a interação da nanopartícula de ouro com Ácido aspártico e Ácido Glutâmico.	51
TABELA 4.6 -	Ordem de ligação de Wiberg para as ligações Au-O1, Au-O2 , Au-N1 e Au-N2 para a interação da nanopartícula de ouro com asparagina e glutamina.	54
TABELA 4.7 -	Ordem de ligação de Wiberg para as ligações Au-O, Au-S e Au-N para a interação da nanopartícula de ouro com cisteína e metionina.	57
TABELA 4.8 -	Medida de quiralidade de Hausdorff dos adutos formados pela AuNP e os aminoácidos nos estados de protonação neutro e zwitteriônico.	59

Lista de Figuras

FIGURA 1.1 -	Representação esquemática da classificação dos nanomateriais segundo sua dimensão. Na linha acima a classificação do nanomaterial e sua morfologia típica.	2
FIGURA 1.2 -	Algumas morfologias de nanomateriais baseados em ouro. Fonte: Adaptado de FREITAS DE FREITAS <i>et al.</i> ³⁷	4
FIGURA 1.3 -	Estrutura do ligante TH ₄ usado para a proteção do cluster de Au ₃₈ estudado por Baghdasaryan <i>et al.</i> ¹⁵³	13
FIGURA 3.1 -	Estrutura do modelo da nanopartícula esférica utilizada no presente estudo e os planos cristalográficos (111) contidos nas face hexagonal e (110) contidos na face quadrada.	17
FIGURA 3.2 -	Estrutura dos modelos otimizados em nível GFN1-xTB dos L-aminoácidos usados no presente estudo. Na segunda linha (1) = L-alanina, (2) = L-fenilalanina, (3) = L-triptofano, (4) = L-arginina, (5) = L-ácido glutâmico, (6) = L-metionina. Em gelo os átomos de hidrogênios, vermelho os de oxigênio, azul os de nitrogênio, cinza os de carbono e amarelo-ouro o de enxofre.	18
FIGURA 3.3 -	Estrutura da malha construída a partir da superfície acessível ao solvente para a determinação das configurações iniciais, contendo 31912 pontos.	19
FIGURA 3.4 -	Esquema representando de forma esquemática a metodologia para a obtenção de configurações iniciais. Na figura LJC corresponde ao potencial de Lennard Jones Coulômbico em que as cargas para o átomo de Au foram obtidas através das cargas de Löwding e para os aminoácidos nos estados de protonação neutro e zwitteriônico, segundo o esquema do campo de força OPLS-AA.	21

- FIGURA 3.5 - Algoritmo típico utilizado em simulações de dinâmicas moleculares. Na legenda, F corresponde às forças, E_{pot} à energia potencial determinada através de campos de forças em dinâmicas clássicas e por meio de cálculos quânticos em dinâmicas moleculares quânticas, v a velocidade e t o tempo utilizado na simulação. 26
- FIGURA 3.6 - Representação esquemática do cálculo das distâncias entre os elementos dos conjuntos A e B. As setas em azul correspondem as distâncias euclidianas entre o elemento X_1 do conjunto A aos elementos Y_i com $i=6$, do conjunto B, enquanto as setas pretas correspondem as distâncias euclidianas entre o elemento Y_1 do conjunto B aos elementos X_i com $i=6$, do conjunto A. 30
- FIGURA 4.1 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a alanina em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com energia livre mais negativa, resultando em maior probabilidade termodinâmica enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com maior energia livre, portanto maior probabilidade 33
- FIGURA 4.2 - Estruturas resultantes da interação entre a AuNP e a alanina no estado de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B), na primeira linha e na segunda linha, funções de distribuição radial de pares da análise da interação Au-N e Au-O (Carbonila formado com o aminoácido no estado de protonação neutro e carboxilato para o aduto formado com o aminoácido no estado de protonação zwitteriônico) para o aduto formado com o aminoácido no estado de protonação neutro (C) e zwitteriônico (D). 35
- FIGURA 4.3 - Exemplos de interações dos orbitais moleculares dos adutos formados entre a AuNP e os aminoácidos com cadeia lateral hidrofóbica, com isovalor de $5,0 \times 10^{-4}$ e \AA^{-3} . Na representação temos esquerda o HOMO-326 e à direita o HOMO-366 do aduto formado entre a alanina e a AuNP nos estados de protonação neutro e zwitteriônico respectivamente. . . . 37

- FIGURA 4.4 - Estrutura dos adutos formados pela interação entre a AuNP e a fenilalanina nos estados de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B) e funções de distribuição radial de pares para as interações Au-N, Au-O¹ (oxigênio da carbonila) e Au-O² (oxigênio da hidroxila) nos estados de protonação neutro (C) e zwitteriônico (D). Na FIGURA, os átomos de ouro estão em amarelo, carbono em cinza, oxigênio em vermelho, nitrogênio em azul e hidrogênio em gelo. 39
- FIGURA 4.5 - Orbitais moleculares associados à interação entre a nanoestrutura e a fenilalanina no estado de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita). 40
- FIGURA 4.6 - Ligação de hidrogênio intramolecular curta (acima) e abaixo, funções de distribuição radial de pares das interações N-H e O-H associadas ao ciclo (esquerda) e função LOL para a região da ligação de hidrogênio no aduto (direita). 41
- FIGURA 4.7 - Estrutura dos adutos formados pela interação entre a AuNP e o triptofano nos estados de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B) e funções de distribuição radial de pares para as interações Au-N, Au-O¹ (oxigênio da carbonila) e Au-O² (oxigênio da hidroxila) nos estados de protonação neutro (C) e zwitteriônico (D). Na figura,, os átomos de ouro estão em amarelo, carbono em cinza, oxigênio em vermelho, nitrogênio em azul e hidrogênio em gelo. 43
- FIGURA 4.8 - Orbitais moleculares ocupados dos adutos formados entre a nanopartícula e o triptofano nos estados de protonação neutro (Em cima) e zwitteriônico (Em baixo). Na figura em baixo temos o número do orbital em relação ao HOMO. O isovalor utilizado para o plot foi de $2,0 \cdot 10^{-4} \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ 44
- FIGURA 4.9 - Estrutura dos aminoácidos neutros que contém grupos nitrogenados em sua cadeia lateral no estado de protonação neutro. Em A) a lisina, B) a arginina e C) a histidina. Todos os aminoácidos estão otimizados em nível de teoria semiempírico usando o hamiltoniano GFN1-xTB. Estão destacados os grupo guanidinos da arginina e o anel de indol da histidina. 45

- FIGURA 4.10 - Estrutura dos adutos formados pela interação entre a AuNP e a arginina nos estados de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B) e Funções de distribuições radiais de pares dos adutos das ligações Au-O (carbonila e hidroxila) e Au-N resultantes da interação entre AuNP e a arginina na forma neutra (C) e zwitteriônica (D). Na Legenda Au-N¹ corresponde a um nitrogênio proveniente do grupo NH₂ da cadeia lateral, Au-N² nitrogênio proveniente do grupo NH, amina secundária da cadeia lateral, Au-N³ nitrogênio proveniente do grupo NH₂, do carbono quiral e Au-N⁴ nitrogênio proveniente da imina do grupo guanidino. Na FIGURA, os átomos de ouro estão em amarelo, carbono em cinza, oxigênio em vermelho, nitrogênio em azul e hidrogênio em gelo. 47
- FIGURA 4.11 - Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a arginina nos estados de protonação neutro (em cima) e zwitteriônico (em baixo). Na legenda Au-N⁴: nitrogênio proveniente de um grupo imina, Au-N²: nitrogênio proveniente de uma amina secundária da cadeia lateral, Au-N³: nitrogênio proveniente de uma amina primária da cadeia lateral. Isovalor utilizado: $5,0 \times 10^{-3} \text{ e}/\text{\AA}^3$ 48
- FIGURA 4.12 - Estrutura dos adutos formados pela interação entre a AuNP e o ácido aspártico nos estados de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B) e ácido glutâmico nos estados de protonação neutro (C) e zwitteriônico (D). Na Figura, os átomos de ouro estão em amarelo, carbono em cinza, oxigênio em vermelho, nitrogênio em azul e hidrogênio em gelo. 50
- FIGURA 4.13 - Funções de distribuição radial de pares dos adutos das ligações Au-O e Au-N resultantes da interação entre AuNP e o ácido aspártico no estado de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B) e o ácido glutâmico no estado de protonação neutro (C) e zwitteriônico (D) . Na Legenda Au-O¹ corresponde ao oxigênio proveniente da carboxila ligada ao carbono quiral e Au-O² oxigênio proveniente da grupo carboxílico da cadeia lateral. 50

- FIGURA 4.14 - Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e o ácido aspártico nos estados de protonação neutro (em cima) e zwitteriônico (em baixo). Isovalor utilizado: $5,0 \times 10^{-3} e/\text{Å}^3$ 52
- FIGURA 4.15 - Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e o ácido glutâmico nos estados de protonação neutro (em cima) e zwitteriônico (em baixo). Isovalor utilizado: $5,0 \times 10^{-3} e/\text{Å}^3$ 52
- FIGURA 4.16 - Funções de distribuição radial de pares dos adutos das ligações Au-O e Au-N resultantes da interação entre AuNP e a asparagina no estado de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B). Na Legenda Au-O1 corresponde ao oxigênio proveniente da carboxila ligada ao carbono quiral e Au-O2 oxigênio proveniente da grupo carboxílico da cadeia lateral, Au-N1 nitrogênio ligado ao carbono quiral e Au-N2 nitrogênio proveniente do grupo amida existente na ponta da cadeia lateral. 53
- FIGURA 4.17 - Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a asparagina nos estados de protonação neutro (em cima) e zwitteriônico (em baixo). Isovalor utilizado: $5,0 \times 10^{-3} e/\text{Å}^3$ 54
- FIGURA 4.18 - Estrutura dos adutos formados pela interação entre a AuNP e a metionina no estado de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B). Na figura, os átomos de ouro estão em amarelo-ouro, carbono em cinza, oxigênio em vermelho, nitrogênio em azul, hidrogênio em gelo e enxofre em amarelo. 55
- FIGURA 4.19 - Funções de distribuição radial de pares dos adutos das ligações Au-O, Au-N e Au-S resultantes da interação entre a AuNP e a metionina nas formas neutras (A) e zwitteriônica (B). 56
- FIGURA 4.20 - Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-S, Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a metionina nos estados de protonação neutro (em cima) e zwitteriônico (em baixo). Isovalor utilizado: $5,0 \times 10^{-3} e/\text{Å}^3$ 57

- FIGURA 4.21 - Espectros de UV-Vis (A), Dicroísmo circular eletrônico (B) e g-factor (C) da nanopartícula de ouro funcionalizada com a alanina (Ala) no estado de protonação neutro e zwitteriônico. As linhas tracejadas correspondem ao aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônica. 61
- FIGURA 4.22 - Espectros de UV-Vis (A), Dicroísmo circular eletrônico (B) e g-factor (C) da nanopartícula de ouro funcionalizada com a fenilalanina (Fen) no estado de protonação neutro e zwitteriônico. As linhas tracejadas correspondem ao aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônica. 62
- FIGURA 4.23 - Espectros de UV-Vis (A), Dicroísmo circular eletrônico (B) e g-factor (C) da nanopartícula de ouro funcionalizada com o triptofano (Trp) no estado de protonação neutro e zwitteriônico. As linhas tracejadas correspondem ao aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônica. 63
- FIGURA 4.24 - Espectros de UV-Vis (A), Dicroísmo circular eletrônico (B) e g-factor (C) da nanopartícula de ouro funcionalizada com a arginina (Arg) no estado de protonação neutro e zwitteriônico. As linhas tracejadas correspondem ao aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônica. 64
- FIGURA 4.25 - Espectros de UV-Vis (A), Dicroísmo circular eletrônico (B) e g-factor (C) da nanopartícula de ouro funcionalizada com a glutamina (Glu) no estado de protonação neutro e zwitteriônico. As linhas tracejadas correspondem ao aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônica. 65
- FIGURA 4.26 - Espectros de UV-Vis (A), Dicroísmo circular eletrônico (B) e g-factor (C) da nanopartícula de ouro funcionalizada com a asparagina (Asn) no estado de protonação neutro e zwitteriônico. As linhas tracejadas correspondem ao aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônica. 66

- FIGURA 4.27 - Espectros de UV-Vis (A), Dicroísmo circular eletrônico (B) e g-factor (C) da nanopartícula de ouro funcionalizada com a metionina (Met) no estado de protonação neutro e zwitteriônico. As linhas tracejadas correspondem ao aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônica. 67
- FIGURA 4.28 - Espectros de UV-Vis, Dicroísmo circular eletrônico e g-factor das nanoestruturas de ouro funcionalizadas com os L-aminoácidos. Na primeira linha A, B e C correspondem aos espectros resultantes da funcionalização com os aminoácidos apolares, na segunda D, E e F os resultantes da funcionalização com os aminoácidos aromáticos, G, H e I, funcionalização com os aminoácidos ser e tre; I, J e K os resultantes da funcionalização com arg, lis e his; M, N e O os resultantes da interação com aminoácidos ácidos na cadeia lateral; P, Q e R os resultantes da interação com cisteína e metionina. As linhas tracejadas correspondem ao aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônica. 70
- FIGURA A.1 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a glicina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 99
- FIGURA A.2 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a leucina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 99

- FIGURA A.3 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a isoleucina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 100
- FIGURA A.4 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a valina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 100
- FIGURA A.5 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a fenilalanina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 101
- FIGURA A.6 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e o triptofano nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 101

- FIGURA A.7 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a prolina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 102
- FIGURA A.8 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a tirosina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 102
- FIGURA A.9 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a serina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 103
- FIGURA A.10 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a treonina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 103

- FIGURA A.11 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a arginina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 104
- FIGURA A.12 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a lisina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 104
- FIGURA A.13 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a histidina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 105
- FIGURA A.14 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e o ácido aspártico nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 105

- FIGURA A.15 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e o ácido glutâmico nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 106
- FIGURA A.16 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a asparagina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 106
- FIGURA A.17 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a glutamina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 107
- FIGURA A.18 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a cisteína nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 107

- FIGURA A.19 - Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a metionina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre. 108
- FIGURA A.20 - Estrutura dos adutos formados entre a AuNP e os aminoácidos hidrofóbicos de cadeia aberta nos estados neutros e zwitteriônicos. Na figura, aduto formado entre a glicina no estado de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B), AuNP e leucina no estado de protonação neutro (C) e zwitteriônico (D), AuNP e isoleucina no estado de protonação neutro (E) e zwitteriônico (F) e AuNP e valina no estado de protonação neutro (G) e zwitteriônico (H). 109
- FIGURA A.21 - Funções de distribuição radial de pares das interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre os aminoácidos hidrofóbicos de cadeia aberta e a nanoestrutura nos estados neutros e zwitteriônicos. Na figura, temos o aduto formado entre a AuNP e a glicina no estado de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B), AuNP e leucina no estado de protonação neutro (C) e zwitteriônico (D), AuNP e isoleucina no estado de protonação neutro (E) e zwitteriônico (F) e AuNP e valina no estado de protonação neutro (G) e zwitteriônico (H). 110
- FIGURA A.22 - Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a glicina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita). 111
- FIGURA A.23 - Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a isoleucina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita). 111

- FIGURA A.24 - Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a Leucina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita). 112
- FIGURA A.25 - Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a valina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita). 112
- FIGURA A.26 - Estrutura dos adutos formados pela interação entre a AuNP e a prolina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita). Na FIGURA, os átomos de ouro estão em amarelo, carbono em cinza, oxigênio em vermelho, nitrogênio em azul e hidrogênio em gelo. 113
- FIGURA A.27 - Função de distribuição radial de pares dos adutos das ligações Au-O e Au-N resultantes da interação entre a AuNP e a prolina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita) . 113
- FIGURA A.28 - Estrutura dos adutos formados pela interação entre a AuNP e os aminoácidos serina nos estados de protonação neutro (A) e zwitteriônico (C) e treonina nos estados de protonação neutro (B) e zwitteriônico (D) . Na FIGURA, os átomos de ouro estão em amarelo, carbono em cinza, oxigênio em vermelho, nitrogênio em azul e hidrogênio em gelo. 114
- FIGURA A.29 - Função de distribuição radial de pares dos adutos das ligações Au-O (carbonila e hidroxila) e Au-N resultantes da interação entre a AuNP e os aminoácidos serina (A), treonina (B) na sua forma neutra, enquanto os C e D correspondem às funções de distribuição radial dos adutos formados pelos mesmos aminoácidos na forma zwitteriônica. 115
- FIGURA A.30 - Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a serina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita). Isovalor usado: $0,002 e/\text{Å}^3$ 115

- FIGURA A.31 - Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a treonina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita). Isovalor usado: $0,002 e/\text{Å}^3$ 116
- FIGURA A.32 - Função de distribuição radial de pares dos adutos das ligações Au-O (carbonila e hidroxila da cadeia lateral) e Au-N resultantes da interação entre a AuNP e a tirosina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita) 117
- FIGURA A.33 - Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a a tirosina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita). Isovalor usado: $0,002 e/\text{Å}^3$ 117
- FIGURA A.34 - Função de distribuição radial de pares dos adutos das ligações Au-O (carbonila e hidroxila) e Au-N resultantes da interação entre a AuNP e a lisina no estado de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B) . 118
- FIGURA A.35 - Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a lisina nos estados de protonação neutro (em cima) e zwitteriônico (em baixo). Au-N¹: nitrogênio proveniente de uma amina primária ligado ao carbono quiral, Au-N²: nitrogênio proveniente de uma amina primária da cadeia lateral Isovalor usado: $0,002 e/\text{Å}^3$ 119
- FIGURA A.36 - Funções de distribuição radial de pares dos adutos das ligações Au-O e Au-N resultantes da interação entre AuNP e a histidina na forma neutra (esquerda) e zwitteriônica (direita). Na Legenda Au-N¹ corresponde a um nitrogênio proveniente do grupo NH₂ do carbono quiral, Au-N² nitrogênio proveniente da amina do anel de imidazol, Au-N³ nitrogênio proveniente da imina do anel de imidazol . . 120
- FIGURA A.37 - Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a histidina nos estados de protonação neutro (em cima) e zwitteriônico (em baixo). Isovalor utilizado: $0,002 e/\text{Å}^3$ 121

Resumo

ESTUDO COMPUTACIONAL DE NANOESTRUTURAS DE OURO FUNCIONALIZADAS COM MOLÉCULAS ORGÂNICAS QUIRAIS. Neste presente trabalho realizou-se o estudo computacional da funcionalização de nanopartículas de ouro no formato esférico com L-aminoácidos empregando simulações de dinâmica molecular e otimizações de geometria em nível DFTB (Density Functional Tight-Binding) usando o Hamiltoniano GFN1-xTB e varredura do espaço de fase através de cálculos clássicos para a determinação das configurações iniciais. A determinação das configurações iniciais realizada utilizando a varredura do espaço de fase, resultou que os L-aminoácidos possuem tendência a interagir na nanoestrutura na face (111) e baixa tendência a interagir com o face (110). Simulações de dinâmica molecular quântica semiempírica da estrutura correspondente ao mínimo global mostraram que há uma preferência dos L-aminoácidos em interagir com a AuNP através dos sítios carbonílicos e amino do carbono quiral bem como os sítios nitrogenados existentes em sua cadeia lateral o que ocorre para a arginina, lisina e histidina. As interações entre a AuNP e os L-aminoácidos são de caráter covalente, porém de baixa intensidade, que foram confirmadas recorrendo-se a análise da superfície dos orbitais moleculares e ordens de ligação de Wiberg das estruturas. A adsorção dos aminoácidos na superfície das AuNPs apresentaram respostas quiral, confirmado através do cálculo dos espectros de dicroísmo circular eletrônico e fator g de dissimetria (g -factor) e HCM (Medida de quiralidade de Hausdorff). O que demonstra que os aminoácidos são capazes de induzir quiralidade na AuNP. A intensidade varia conforme o aminoácido empregado, entretanto, a fenilalanina, triptofano, lisina, arginina, histidina e ácidos aspártico e glutâmico são os que mais induzem quiralidade no sistema.

Palavras chave: nanopartículas, ouro, aminoácidos, quiralidade, indução quiral

Abstract

COMPUTATIONAL STUDY OF GOLD NANOSTRUCTURES FUNCTIONALIZED WITH CHIRAL ORGANIC MOLECULES. In this present work was carried out the computational study of the functionalization of gold nanoparticles in spherical shape with L-amino acids using molecular dynamics simulations and geometry optimizations at DFTB level (Density Functional Tight-Binding) using Hamiltonian GFN1-xTB and phase space scanning through classic calculations to determine initial configurations. A determination of the initial configurations performed using phase space scanning, it turned out that the L-amino acids have a tendency to interact on the nanostructure in the face (111) and low tendency to interact with the face (110). Simulations of semi-empirical quantum molecular dynamics of structure corresponding to the global minimum showed that there is a preference of the L-amino acids in interacting with the AuNP through the sites carbonylic and chiral carbon amino as well as the nitrogenated sites existing in their side chain which occurs for arginine, lysine and histidine. The interactions between AuNP and L-amino acids are covalent but of low intensity. confirmed by resorting to the analysis of the surface of the molecular orbitals and Wiberg binding orders of the structures. The adsorption of amino acids on the surface of the AuNPs presented chiral responses, confirmed by the calculation of the spectrum of electronic circular dichroism and dissymmetric factor g (g -factor) and HCM (Medida de quiralidade de Hausdorff). Which demonstrates that the amino acids are capable of inducing chirality in the AuNP. The intensity varies depending on the amino acid used, however, phenylalanine, tryptophan, lysine, arginine, histidine and aspartate and glutamic acids are the ones that most induce chirality in the system.

Keywords: nanoparticles, gold, amino acids, chirality, chiral induction

Sumário

1	Introdução	1
1.1	Nanomateriais	1
1.2	Quiralidade	5
1.3	Quiralidade em nanomateriais	8
1.4	Estudos computacionais envolvendo AuNPs e interações com moléculas orgânicas quirais	11
2	Objetivos	15
2.1	Objetivo Geral	15
2.2	Objetivos Específicos	15
3	Metodologia	17
3.1	Construção do modelo para a nanoestrutura esférica de ouro	17
3.2	Escolha das moléculas de importância biológica	18
3.3	Determinação das configurações iniciais	18
3.4	Extended Tight-Binding (xTB)	21
3.5	Dinâmica Molecular quântica	25
3.6	Análise da interação entre a AuNP e os L-aminoácidos	27
3.7	Indução quiral	29
4	Resultados e Discussão	33
4.1	Análise das configurações iniciais	33
4.2	Análise das interações entre a AuNP e os aminoácidos de cadeia hidrofóbica	34

4.3	Análise das interações entre a AuNP e a fenilalanina	38
4.4	Análise das interações entre a AuNP e o triptofano	42
4.5	Análise das interações entre a AuNP e os aminoácidos contendo grupos nitrogenados em sua cadeia lateral	45
4.6	Análise das interações entre a AuNP e os aminoácidos com grupos ácidos em sua cadeia lateral	49
4.7	Análise das interações entre a AuNP e os aminoácidos com grupos amida em sua cadeia lateral	51
4.8	Análise das interações entre a AuNP e a cisteína e a metionina . . .	54
4.9	Estudo da medida de quiralidade de Hausdorff dos adutos formados entre a AuNP e os aminoácidos	58
4.10	Estudo espectroscópico dos adutos formados entre a AuNP e os aminoácidos	60
4.10.1	Adutos formados pelos aminoácidos apolares	60
4.10.2	Adutos formados através da interação com a fenilalanina . . .	62
4.10.3	Adutos formados através da interação com o triptofano . . .	63
4.10.4	Adutos formados através da interação com a arginina	64
4.10.5	Adutos formados através da interação com o ácido glutâmico . . .	65
4.10.6	Adutos formados através da interação com a asparagina . . .	66
4.10.7	Aduto formado através da interação com a metionina. . . .	66
4.11	Comparação entre os padrões estruturais de adsorção entre a AuNP e os L-aminoácidos	67
4.12	Comparação da Indução quiral dos L-Aminoácidos na AuNP. . . .	69
5	Conclusão	73
6	Sugestões para Trabalhos Futuros	75
	Referências	76

A Apêndice	99
A.1 Perfil de energia livre dos aminoácidos obtidos a partir da varredura do espaço de fase	99
A.2 Estruturas dos adutos resultantes da interação entre a AuNP e os aminoácidos apolares	109
A.3 Funções de distribuição radial de pares dos adutos resultantes da interação entre a AuNP e os aminoácidos apolares	110
A.4 Orbitais moleculares ligantes dos adutos resultantes da interação entre a AuNP e os aminoácidos apolares	111
A.5 Análise da interação entre a AuNP e a prolina	112
A.6 Análise da interação entre a AuNP e a serina e treonina	114
A.7 Análise da interação entre a AuNP e a tirosina	116
A.8 Análise da interação entre a AuNP e a lisina	117
A.9 Análise da interação entre a AuNP e a histidina	120

1- Introdução

1.1- Nanomateriais

A nanociência é uma área recente de caráter interdisciplinar e que fundamentalmente estuda materiais cuja suas dimensões se encontram em escala em escala nanométrica, ou seja na ordem dos 10^{-9} m. A definição de nanomateriais é essencialmente baseado não no tamanho mas em determinadas propriedades que este assume ao estar em dimensões nanométricas, no entanto, como definição usaremos a estabelecida pela comissão europeia, ao qual estabelece que um nanomaterial deve ter a partir de 50% de suas partículas com tamanho compreendido entre 1 nm a 100 nm.¹⁻³ Em escala nanométrica, efeitos relacionados ao confinamento quântico, isto é, a manutenção de uma partícula pequena em um espaço grandes são mais perceptíveis e propriedades ópticas, mecânicas, térmicas e afins, podem facilmente ser moduladas de acordo com o tamanho e formato da nanopartícula, o que têm atraído e motivado diversos estudos sobre os mais diversos nanomateriais.

Os nanomateriais podem ser classificados em várias categorias, sendo as principais segundo as dimensões em que o nanomaterial e a natureza dos elementos que os constituem. A classificação de acordo com a dimensão, categoriza os nanomateriais, de acordo com a quantidade de dimensões (FIGURA 1.1) não estão em escala nanométrica. Usando essa definição, um nanomaterial pode ser classificado segundo as dimensões que não estão em escala nanométrica em:⁴⁻⁶

- ❖ **Nanomateriais pontuais (0D):** Os nanomateriais pertencentes a esta classe possuem todas as dimensões em escala nanométrica, isto é, abaixo de 100 nm. Como consequências de as três dimensões estarem em escala nanométricas, as propriedades do nanomaterial, passam a ser moduladas em função do seu formato e tamanho, sendo frequentemente utilizados em aplicações optoeletrônicas^{7,8} e biomédicas.^{9,10} Como exemplos de nanomateriais pertencentes a esta categoria se encontram os pontos quânticos,

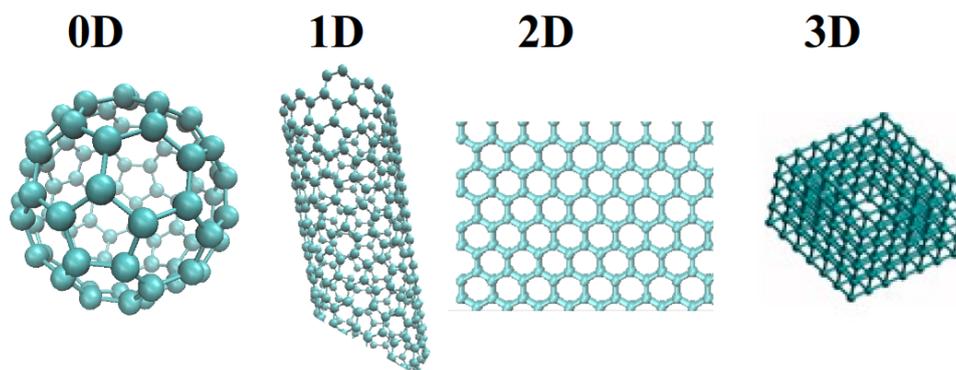


FIGURA 1.1 – Representação esquemática da classificação dos nanomateriais segundo sua dimensão. Na linha acima a classificação do nanomaterial e sua morfologia típica.

clusters metálicos, nanopartículas esféricas .

- ❖ **Nanomateriais unidimensionais (1D):** Nesta classe se encontram os nanomateriais que possuem uma dimensão fora da escala nanométrica, isto é, menor que 100 nm. Os materiais que tipicamente fazem parte desta categoria são os nanofios¹¹ , nanobelts,¹² nanotubos,¹³ nanobastões^{2,14–16} e nanofibras.¹⁷ Diferentemente dos 0D, nanomateriais 1D podem apresentar fácil mobilidade elétrons^{18,19} o que os torna fortes candidatos como materiais para armazenamento de energia,^{20,21} embora aplicações relacionadas à catálise também sejam possíveis.^{22,23}
- ❖ **Nanomateriais bidimensionais (2D):** Os nanomateriais pertencentes à esta classe possuem somente uma dimensão em escala nanométrica. Os materiais típicos desta categoria são os grafenos, folhas em geral, dicalcogenetos de metais de transição, carbetos de metais de transição, nitretos e carbonitratos, bem como hidróxidos de dupla camada.^{24,25} De forma diferente aos materiais 1D e 2D possuem uma área superficial largamente e isto os fazem fortes candidatos à catálise,^{26,27} aplicações biomédicas,^{28,29} bem como sensores.^{30–32}
- ❖ **Nanomateriais tridimensionais (3D):** Nesta categoria estão os materiais aos quais as três dimensões estão fora da escala nanométrica,⁶ que por sua vez podem combinar vários nanocristais em uma mesma estrutura.⁴ Nesta categoria, tipicamente se encontram estrutura multicamadas, como caixas de grafeno nanoestruturadas, assemblies de nanofios e nanotubos.

Um das de seus potenciais aplicações consistem em seu uso como eletrodos para conversão de energia,³³ armazenamento de energia³⁴ e tratamento de água^{34,35}.

A morfologia diz respeito ao formato que uma nanopartícula pode adotar independente de sua dimensão.³⁶ Podemos citar alguns formatos possíveis: os esféricos,³⁷ cúbicos,^{38,39} nanobastões,⁴⁰⁻⁴² fios,⁴³ embora os formatos de estrela⁴⁴ e hélice⁴⁵ não muito comuns, sejam também possíveis. A composição química^{6,46} corresponde ao tipo de estrutura química em que é constituído o nanomaterial, podendo ser classificado nesta óptica, em:

- ❖ **Carbonáceos:** Os constituídos exclusivamente por carbono, sendo um exemplo típico os fulerenos e nanotubos de carbono;
- ❖ **Orgânicos:** Quando constituídos de moléculas orgânicas auto-organizadas como as fibras da celulose ou o DNA;
- ❖ **Inorgânicas:** Quando são constituídos por metais, como as nanopartículas metálicas ou compostos químicos inorgânicos, como as nanopartículas de óxidos de titânio, zinco e cério;
- ❖ **Híbridos:** nanomateriais que são constituídos por parte inorgânica e parte orgânica. Um exemplo típico de um material dessa classe são as nanopartículas metálicas funcionalizadas com moléculas orgânicas.

Dentre os diversos tipos de nanopartículas metálicas, um dos mais estudados correspondem aos nanomateriais baseados em ouro, os quais podem apresentar uma rica diversidade de morfologias características variando do formato esférico,^{37,47,48} passando pelo cúbico³⁷ aos formatos não muito usuais como estrelas ou hélices.⁴⁹ A FIGURA 1.2 apresenta um conjunto de morfologias típicas encontradas em nanoestruturas monometálicas e bimetálica de ouro.

A síntese de nanopartículas de ouro (AuNPs) em geral pode ser feita através de dois grupos de metodologias, a top-down e bottom-up.⁵⁰ As metodologias do tipo top-down^{6,46} empregam métodos físicos que podem variar de laser a sonoquímicos para a obtenção da nanoestrutura, oferecendo uma

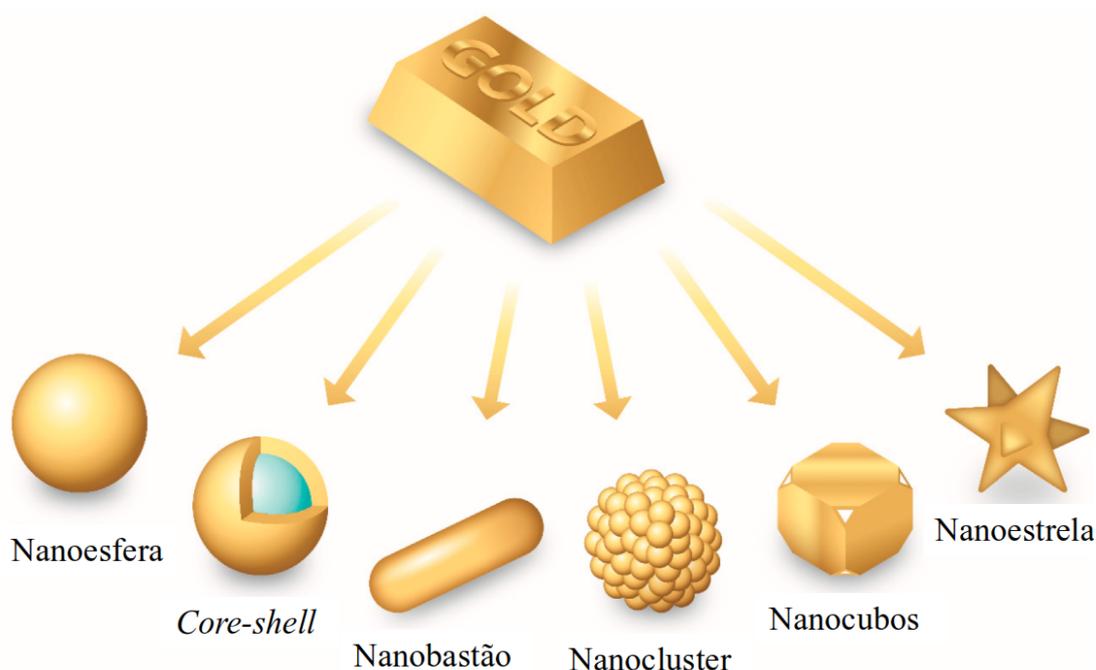


FIGURA 1.2 – Algumas morfologias de nanomateriais baseados em ouro. Fonte: Adaptado de FREITAS DE FREITAS *et al.* ³⁷.

superfície mais limpa, uma vez que não se utiliza de estabilizantes ou redutores no processo. Os métodos bottom-up ou métodos químicos se utilizam de reduções do $[\text{AuCl}_4]^-$ como via de obtenção de AuNPs e concomitante uso de moléculas orgânicas para sua estabilização em sistemas coloidais, sendo o método de síntese mais amplamente usado principalmente seja por sua simplicidade ou mesmo pelo seu custo, comparado aos top-down.⁵¹

Como exemplos de metodologias de síntese bottom-up para a obtenção de AuNPs comuns temos o método Turkevich, ou citrato⁵¹⁻⁵³ o qual utiliza o citrato como redutor e estabilizante, que gera nanopartículas em formato esférico com tamanho entre 2-40 nm. O método Brust-Schiffrin,⁵⁴⁻⁵⁶ que utiliza tio-compostos como agentes redutores e estabilizantes nitrogenados e sínteses utilizando ácido ascórbico.^{57,58} Sínteses de nanoestruturas de ouro empregando os conceitos estabelecidos pela química verde, as denominadas sínteses verdes de AuNPs, em que utilizam reagentes que gerem o mínimo de resíduos e de baixa toxicidade a quem manipulam, sejam cada vez mais recorrentes na literatura.⁵⁹⁻⁶¹ Essas características peculiares dos sistemas nanoparticulados de ouro, os quais dependem da rota de síntese e morfologia, garantem às AuNPs

a modulação de propriedades de acordo com as aplicações, abrindo portas aos denominados materiais funcionais, isto é, aqueles que são pensados para a aplicações específicas. Neste âmbito como materiais funcionais, as AuNPs podem apresentar importantes aplicações na área catalítica,⁶²⁻⁶⁴ sensores,⁶⁵⁻⁶⁷ biomédicas⁶⁸⁻⁷⁰ e optoeletrônicas⁷¹⁻⁷³.

1.2- Quiralidade

A quiralidade é definida inicialmente por Lord Kelvin⁷⁴ em uma nota de rodapé e segundo o autor, corresponde à propriedade que um objeto, ou conjunto de pontos, comparada com sua imagem especular de não serem sobreponíveis entre si. Nesta perspectiva, um objeto que atende à essa definição é dito como sendo quiral e um objeto que não a atende é aquiral.⁷⁵⁻⁷⁷ A definição de Lord Kelvin é uma definição que leva em consideração somente os aspectos físico-geométricos do objeto, independente se forem de sua natureza sejam objetos macroscópicos ou entidades química como moléculas. Atualmente, definições mais precisas de quiralidade, são atreladas aos conceitos de isometria e simetria são utilizadas atualmente, ao qual passaremos a descrever de forma resumida a seguir, para chegar ao conceito moderno de quiralidade.

Neste contexto define-se uma isometria, como um conjunto de transformações geométricas que visam a preservação da distância^{75,76,78} e são classificadas em isometrias diretas e isometrias indiretas. Uma isometria é direta quando poder expressa como um produto de isometrias quadradas, sendo uma isometria quadrada, uma composição de uma isometria com ela própria. Se as isometrias aplicadas a um dado conjunto não são expressas por intermédio dessa relação, são denominadas de isometrias indiretas.^{75,76,79} A partir do estabelecimento das definições e dos tipos de isometria, é possível relacionar a simetria com isometrias, no sentido que um objeto simétrico é aquele que é invariante a isometrias.⁷⁹ Por fim, a quiralidade pode ser relacionada com isometrias indiretas, no sentido que se um objeto é invariante quando submetido a isometrias indiretas, este objeto é aquiral, em caso contrário, o objeto é quiral.

A quiralidade pode ser identificada e medida, utilizando diversas métricas e descritores, sendo que em química, três grandes grupos de metodo-

logias são mais comumente utilizadas. O primeiro grande grupo consiste do uso de métricas baseadas em distâncias que podem, ou não ser de origem não-euclidiana que permitem inferir o grau de quiralidade de uma estrutura. Uma das métricas que se enquadra nessa categoria é a medida de quiralidade de Hausdorff⁸⁰ (HCM), cuja descrição será melhor apresentada em seção apropriada. A métrica baseia-se na distância de Hausdorff que é uma distância não-euclidiana que mede o quão semelhante dois sistemas são um do outro, sendo umas das medidas de quiralidade mais utilizadas para identificar o grau de quiralidade em sistemas químicos^{81–84} por não envolver o uso de cálculo da estrutura eletrônica do sistema, o que a torna interessante para uso em sistemas de alta complexidade, como proteínas ou nanomateriais.

O segundo grupo de métricas, corresponde ao grupo que utilizam tensores em sua formulação, sendo uma das métricas que se enquadra nessa categoria é o proposto por Osipov–Pickup–Dunmur (OPD),^{85,86} que utiliza o traço do tensor de giro ($G_{\alpha,\beta}$) formalmente descrito pela equação 1.1:

$$G_{\alpha,\beta} = \int dr_1 dr_2 dr_3 dr_4 \rho(r_1) \rho(r_2) \rho(r_3) \rho(r_4) \times (u_{12}u_{34}u_{14})(u_{12}u_{23})(u_{23}u_{34}) \quad (1.1)$$

Onde:

- ❖ $G_{\alpha,\beta}$ corresponde ao índice de quiralidade de Osipov–Pickup–Dunmur
- ❖ $\rho(r)$ é a densidade de distribuição para o objeto X
- ❖ $u_{ij} = r_{ij}/||r_{ij}||$ são os vetores unitários i e j de X
- ❖ $u_{12}u_{34}u_{14}$ é o produto misto
- ❖ $u_{12}u_{23}$ e $u_{23}u_{34}$ são os produtos diretos desses vetores.

Diferente da medida de quiralidade de Hausdorff, o OPD, não depende do imagem especular como elemento comparativo para inferir sobre quiralidade do sistema e apenas da estrutura do objeto, o que o torna mais interessante como descritor quiral, embora aspectos como o cálculo de produtos mistos e vetoriais e suas respectivas integrações são onerosas quando aplicadas em sistemas químicos complexos, em função da quantidade de operações a serem

resolvidas para determinação do OPD, uma vez que determinadas operações, particularmente os produtos vetoriais e mistos apresentam impossibilidade para serem paralelizadas em um algoritmo para cálculo de OPD, o que também contribui para a redução do seu uso em sistemas mais complexos. O terceiro grupo de métricas consiste no uso de propriedades que advém da molécula ser quiral, em particular o dicroísmo circular. O dicroísmo circular (CD) consiste da absorção, emissão ou espalhamento diferencial da luz circularmente polarizada à esquerda e à direita. Em termos de absorbância (A) a intensidade do dicroísmo circular, pode ser definida pela seguinte equação 1.2:

$$A = A_{esquerda} - A_{direita} \quad (1.2)$$

Onde A corresponde é a absorbância da molécula.

O fenômeno do dicroísmo circular por sua vez, pode ser identificado por meio de espectros, sendo o mais usual o de dicroísmo circular eletrônico (ECD). Nos espectros de ECD a atividade óptica associadas a transições eletrônicas são mensuradas e constitui uma das ferramentas para detecção da configuração absoluta de moléculas quirais⁸⁷⁻⁸⁹ e em estudos associados à proteínas,⁹⁰⁻⁹² embora esteja limitada a presença de grupos cromóforos em sua estrutura. A limitação do dicroísmo circular eletrônico (ECD) passa a ser contornado pelo uso das variantes vibracionais (VCD)⁹³⁻⁹⁵ e Atividade óptica Raman (ROA),⁹⁶ as tornando ao lado do ECD, da simulação computacional dos espectros de dicroísmo circular em suas diferentes variantes poderosas técnicas para a determinação da configuração absoluta de moléculas orgânicas quirais.

Em moléculas orgânicas a identificação da quiralidade requer a identificação de átomos nas moléculas denominados átomos ou centros assimétricos em que na maioria dos casos consiste do átomo de carbono com quatro grupos substituintes diferentes, ou em casos mais raros, como o dos atropisômeros,⁹⁷ em que o centro quiral, reside no eixo de rotação entre a ligação simples C-C, produzindo uma barreira suficientemente elevada de modo a permitir o isolamento ou detecção destes isômeros, como o caso do BINAS, por exemplo em que a rotação na ligação C-C entre os núcleos aromáticos permite o isolamento do (+)BINAS e (-)BINAS, isto gera uma dissimetria na estrutura,

e portanto, capaz de gerar respostas em espectros de dicroísmo circular. Outros casos possíveis são o dos helicenos e sistemas análogos em que há o que se chama de quiralidade helical, que é originada na através da repulsão estérica entre as cadeias aromáticas desses compostos, em que o centro assimétrico é o sentido de rotação da hélice⁹⁸ e o dos nanotubos de carbonos em que a quiralidade reside na forma em que se dá a torção nessas nanoestruturas.⁹⁹

1.3- Quiralidade em nanomateriais

Em nanomateriais, diferente de compostos orgânicos em que se observa um centro assimétrico que pode ser um átomo, eixo de rotação C-C, ou sentido de rotação da hélice, conforme já comentado na seção anterior, a quiralidade aqui se origina como uma consequência de uma série de fatores que variam desde a nanoestrutura ser intrinsecamente quiral, perpassando por dissimetrias introduzidas na superfície da nanoestrutura por ligantes utilizados para estabilizar o nanomaterial ao ambiente em que o nanomaterial se encontra. Dada a diversidade de fatores que podem originar quiralidade em nanomateriais, que é particular a cada nanoestrutura, a literatura,^{100,101} propõe que a quiralidade em nanomateriais possam ser categorizados em quatro casos:

1. A quiralidade é resultante da assimetria do próprio core inorgânico.

Neste caso específico a nanopartícula é intrinsecamente quiral, independente da natureza do ligante (se quiral ou não) que possa existir em sua superfície. Exemplos típicos são os clusters bimetálicos sem constituintes orgânicos, os denominados *naked clusters*.^{102,103}

2. A quiralidade é resultante de assimetrias da superfície do core da NP.

Neste caso a quiralidade é originada por distorções ou deslocamentos na superfície da nanoestrutura que podem ser originadas por ligantes de natureza quiral ou átomos metálicos. No caso particular da perturbação da superfície ser ocasionada por uma molécula orgânica de natureza quiral ou não, este caso específico de quiralidade pode ser também denominado como *chiral footprint*.¹⁰⁴⁻¹⁰⁹

3. A quiralidade é associada com a camada estabilizadora da NP. Neste

caso, a quiralidade da NP é associada à forma com a qual os ligantes, quirais ou não, que a estabilizam se empacotam em sua superfície. Exemplos de nanopartículas que comumente se enquadram nessa categoria são nanopartículas metálicas estabilizadas com ligantes orgânicos quirais.¹¹⁰⁻¹¹²

- 4. A quiralidade é associada a efeitos do campo quiral.** A quiralidade da nanopartícula é associada ao ambiente em que a nanoestrutura está contida, isto é, a nanoestrutura em si, pode ser ou não quiral, mas o ambiente que a contém, por ser quiral, torna o conjunto quiral. Típicas nanoestruturas que possuem sua quiralidade atribuída a campos quirais constituem nanopartículas inorgânicas que durante o processo de síntese são expostas a um campo magnético orientado externo¹¹³⁻¹¹⁵ ou nanoestruturas de ouro sintetizadas em meios quirais¹¹⁶

As nanoestruturas baseadas em ouro podem apresentar os 4 casos de quiralidade acima, sendo que os mais comuns são os casos associados à camada estabilizadora, particularmente o *chiral footprint* uma vez que para nanoestruturas metálicas em geral, é comum haver ligantes orgânicos em sua superfície. Este fato implica que a forma que determinados ligantes podem se ligar às superfícies da NP, mais ou menos intensa, possibilita a funcionalização de nanoestruturas orgânicas por moléculas orgânicas quirais. A principal finalidade da funcionalização seria a possibilidade de novas interações específicas, anteriormente não estabelecidas, uma vez que nanoestruturas de ouro possuem baixa citotoxicidade,¹¹⁷⁻¹¹⁹ tornando-as mais atrativas para aplicações biológicas e dependendo da molécula orgânica de interesse biológico, a nanopartícula funcionalizada pode ser utilizada como biocatalisador.¹²⁰

A funcionalização de nanoestruturas de ouro em geral ocorre de acordo com a forma com a qual o ligante interage com a superfície, podendo ser física; quando a interação entre o ligante e a superfície da nanoestrutura ocorre somente por processos físicos, como interações eletrostáticas, ou forças intermoleculares, ou por métodos químicos, no qual a superfície da nanoestrutura é modificada por processos químicos em que a molécula liga-se de forma covalente à superfície da nanoestrutura.¹²¹

A funcionalização também se torna um meio de indução quiral em nanoestruturas, uma vez que conforme a forma com a qual as nanoestruturas são funcionalizadas, se por meio físico ou por meio químico, o arranjo resultante da funcionalização pode ou não ser quiral, e caso o ligante usado na funcionalização for quiral há a possibilidade de indução quiral (*chiral footprint* ou camada estabilizadora), da molécula orgânica para a superfície da nanoestrutura. A quiralidade pode ser transferida para o nanomaterial de forma permanente em o conjunto se torna permanentemente quiral, mesmo retirado a nanoestrutura que ocasionou a dissimetria e tornou o conjunto quiral, ou temporária, isto é uma vez eliminada a perturbação que tornou o conjunto quiral (núcleo inorgânico e ligantes), o núcleo pode se tornar aquiral novamente.^{122–124}

As moléculas candidatas a funcionalização de nanoestruturas de ouro em geral apresentam grupos funcionais sulfurados, como tioéters e tióis,^{125–127} devido a sua forte interação com superfícies de ouro. Embora moléculas de importância biológica como aptâmeros do DNA que possuem potencial aplicação para detecção de vírus da família SARS-CoV^{128–130} e produtos naturais^{131–133} que neste caso são utilizados visando aplicações médicas, como forma de aprimorar a biocompatibilidade destes materiais, os tornando potenciais sistemas para carreadores de fármacos. Uma outra classe de moléculas de importância biológica utilizados em funcionalização de nanoestruturas de ouro são os açúcares e moléculas derivatizadas visando sua aplicação como catalisadores e sensores. Como exemplos de aplicação de nanopartículas de ouro funcionalizadas com açúcares temos a funcionalização proposta por Luo *et al.*,¹³⁴ que empregou o açúcar sugammadex, um derivado da γ -ciclodextrina, em que a nanopartícula resultante da modificação atuou também como sensor colorimétrico para discriminação quiral dos pares D-lisina/L-lisina e D-Asparagina/L-Asparagina.

Aminoácidos^{135–137} e peptídeos também são outras classes de moléculas de relevância biológica que tem o potencial de serem utilizadas para a funcionalização de nanoestruturas de ouro, em particular, os aminoácidos cisteína e metionina por apresentarem grupos tióis ($-SH$) para cisteína e tioéter ($-SCH_3$) para o caso da metionina, fazendo-as os mais indicados para a funci-

onalização, em virtude do sítio de enxofre presente nesse aminoácidos possuir intensa interação com superfícies de ouro.¹³⁸ Estudos em que nanoestruturas de ouro são funcionalizadas com L-cisteína demonstram a capacidade que o aminoácido apresenta de induzir padrões quirais de adsorção no core inorgânico é relativamente intensa devido ao sítio de interação sulfurado,^{136,138} apresentando bandas intensas no espectro de dicroísmo circular eletrônico em torno de 550 nm e 700 nm, quando L ou D-cisteína são utilizadas na funcionalização, além de orientar o senso de rotação do conjunto NP e ligantes em função da quiralidade da molécula. A interação de acordo com a concentração pode ainda modular a morfologia da NP, adicionando mais uma camada de aplicações à NP.

A funcionalização de nanoestruturas de ouro por aminoácidos ou por estruturas derivadas de aminoácidos consiste da interação através dos átomos de oxigênio e nitrogênios provenientes de grupos amino ou carbonila, existentes na estrutura, como o caso da AuNP funcionalizada por L-prolina, proposta por Seo, Kim e Ham, empregada na determinação do excesso enantiométrico de histidina.¹³⁹ Além disso, produtos naturais, aptâmeros do DNA, fármacos como a D-penicilamina costumam ser utilizados em funcionalizações não só de AuNPs, mas de nanopartículas metálicas, de óxidos metálicos e semicondutores como forma de tornar o conjunto resultante quirais,¹⁴⁰ pela possibilidade da transferência de quiralidade para o core inorgânico, sendo denominadas por efetuar essa ação de moléculas pró-quirais.

1.4- Estudos computacionais envolvendo AuNPs e interações com moléculas orgânicas quirais

Os estudos teóricos-experimentais envolvendo nanoclusters de ouro, de modo geral, utilizam tamanhos específicos e geometrias específicas denominados números mágicos. Os números ou composições mágicos são clusters monometálicos ou bimetálicos que possuem elevada estabilidade em relação aos seus vizinhos próximos, tais composições usualmente são protegidas por moléculas que podem ou não ser quirais e a molécula empregada para a proteção pode garantir propriedades únicas para o sistema, quando analisado o conjunto nanocluster e ligante. Entre os tamanhos frequentemente reportados

na literatura, estão: Au₁₃,^{141–143} Au₁₈,^{144–147} Au₂₀,^{104,148} Au₂₈,^{149–151} Au₃₈^{152–154} e Au₁₄₄.¹⁵⁵

Além disso todos possuem a característica que a molécula orgânica que atua como camada protetora para o núcleo inorgânico pode transferir quiralidade da molécula para sua parte inorgânica de tal forma, que o conjunto se torne quiral, conforme discutido nas seções anteriores.^{156,157} Os grupos de moléculas típicas que protegem nanoestruturas de ouro são as fosfinas,^{158–160} tiocompostos (tiois ou tioéteres),^{161,162} e moléculas em que o átomo de nitrogênio atue como doador de densidade eletrônica.^{163,164} O objeto comum da discussão nesses artigos é como a modificação da camada protetora pode amplificar a quiralidade nessas estruturas, ao qual em geral são medidas através de índices de quiralidade geométricos como o Hausdorff, ou OPD, ou utilizando o uso de descritores espectroscópicos tais como o dicroísmo circular eletrônico (ECD) ou dicroísmo circular vibracional (VCD), por exemplo.

Como exemplos temos o cluster de Au₃₈ ao ser protegidos pelos ligantes 2-tio[4]heliceno¹⁵³ (TH₄) (FIGURA 1.3) e –SCH₃, apresenta forte resposta em descritores quirais espectroscópicos como o ECD e fator g de dissimetria calculados em nível TDDFT-TB (Teoria do Funcional da densidade dependente do tempo tight-binding). Similares resultados são reportados por Senanayake *et.al*¹⁵⁴ quando o cluster de Au₃₈ é protegido por moléculas de tiolato (–SH) com a diferença que neste estudo os autores optaram por realizar os cálculos dos espectros em nível TDDFT (Teoria do Funcional da densidade dependente do tempo) usando o funcional PBE e o conjunto de funções de base TZP para todos os átomos pertencentes aos sistemas. E o estudo realizado por⁸⁴ que utilizou o HCM, como descritor para identificar a quiralidade de cluster de Au₁₄₄ protegidos pelos ligantes –SCH₃ e C ≡ CAr, mostrando que a proteção obtida gerava uma estrutura com HCM diferente de zero.

Uma vez que as estruturas dos clusters para os números mágicos já se encontram sob uma certa perspectiva bem discutida, principalmente no que tange aos efeitos dos ligantes protegidos sob a quiralidade do sistema, em relação à sistemas com tamanhos mais realistas e comuns em nanomateriais como o formato esférico, nanobastões, cubos e análogos, há poucos estudos teóricos

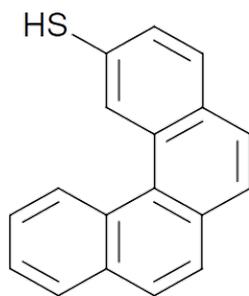


FIGURA 1.3 – Estrutura do ligante TH₄ usado para a proteção do cluster de Au₃₈ estudado por Baghdasaryan *et. al*¹⁵³

que enfatizam o efeito da funcionalização ou da modificação da superfície com ligantes quirais sob a quiralidade do sistema, e os estudos teórico-experimentais presentes na literatura utilizam os cálculos teóricos apenas como forma de compreensão das bandas do espectro de dicroísmo circular obtida de forma experimental. Neste âmbito há a necessidade de estudos computacionais mais abrangentes que relacionem o efeito da molécula que funcionalizará a superfície da nanoestrutura com a quiralidade do conjunto formado entre a nanoestrutura e o ligante, o que nos motivando a estudar o efeito da funcionalização de uma nanopartícula esférica por ligantes orgânicos quirais, mais especificamente os L-aminoácidos em seus estados de protonação neutro e zwitteriônico.

2- Objetivos

2.1- Objetivo Geral

Realizar o estudo computacional do efeito da funcionalização da AuNP esférica por moléculas quirais de importância biológicas, mais especificamente L-aminoácidos, avaliando-se o efeito da funcionalização sobre a quiralidade do conjunto nanopartícula-ligante.

2.2- Objetivos Específicos

1. Estudar os padrões estruturais de adsorção dos L-aminoácidos na AuNP
2. Estudar a natureza da interação entre os aminoácidos e a superfície da AuNP esférica
3. Estudar o efeito da funcionalização sobre a quiralidade do conjunto nanopartícula-ligante nos adutos formados pela interação entre a nanoestrutura e os L-aminoácidos
4. Determinar os aminoácidos que são mais eficazes na indução de quiralidade do sistema nanopartícula-ligante.

3- Metodologia

3.1- Construção do modelo para a nanoestrutura esférica de ouro

O modelo para a nanoestrutura de ouro foi construído usando o módulo de construção de nanopartículas esféricas do software OpenMD¹⁶⁵ em que as nanoestruturas são construídas a partir de dados da constante reticular do metal, obtidas a partir do arquivo cif (*crystallographic information file*) da base de dados do American Mineralogy Crystal Structure Database.¹⁶⁶ O tamanho escolhido para a AuNP esférica foi em torno de 1,00 nm de raio, resultando em uma nanoestrutura contendo 201 átomos de ouro (FIGURA 3.1), com planos (111) em que consiste a face hexagonal e (110) em que consiste a face quadrada.

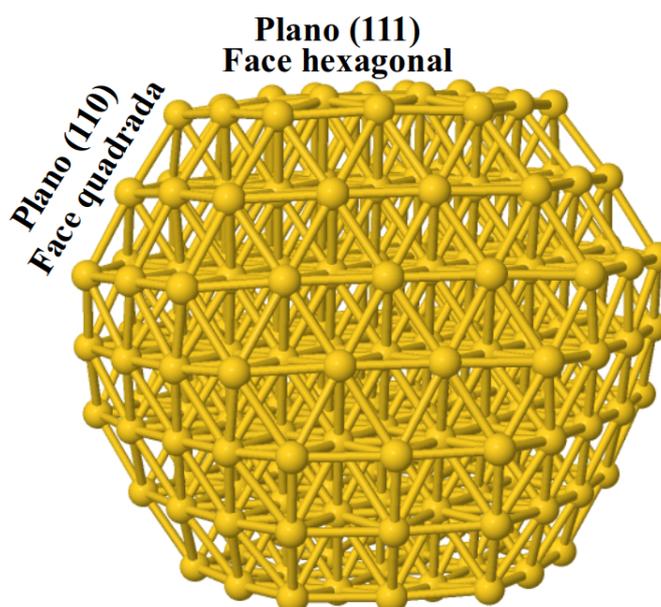


FIGURA 3.1 – Estrutura do modelo da nanopartícula esférica utilizada no presente estudo e os planos cristalográficos (111) contidos nas face hexagonal e (110) contidos na face quadrada.

A otimização de geometria da AuNP esférica foi realizada através de cálculos semiempíricos Extended Tight-Binding, um método semiempírico da classe DFTB (Density Functional Tight-Binding), permitindo uma maior performance e o tratamento de moléculas de média à alta complexidade a um custo computacional relativamente baixo. Os detalhes referentes ao formalismo do Extended Tight-Binding serão discutidos em seções posteriores.

3.2- Escolha das moléculas de importância biológica

Conforme apontado na seção da introdução, diversas moléculas podem ser utilizadas para a funcionalização das nanoestruturas de ouro, como açúcares e produtos naturais, por exemplo. No entanto, dada a sua diversidade estrutural e sua relevância biológica como blocos de construção de proteínas optamos pelos aminoácidos, mais especificamente os L-enantiômeros em seus estados de protonação neutro e zwitteriônico. Para ambos os estados de protonação, as geometrias foram otimizadas em nível semiempírico usando o hamiltoniano GFN1-xTB, cujo formalismo, descreveremos em seção apropriada. A seguir, estão exemplos de estruturas otimizadas dos aminoácidos (FIGURA 3.2) utilizados no estudo.

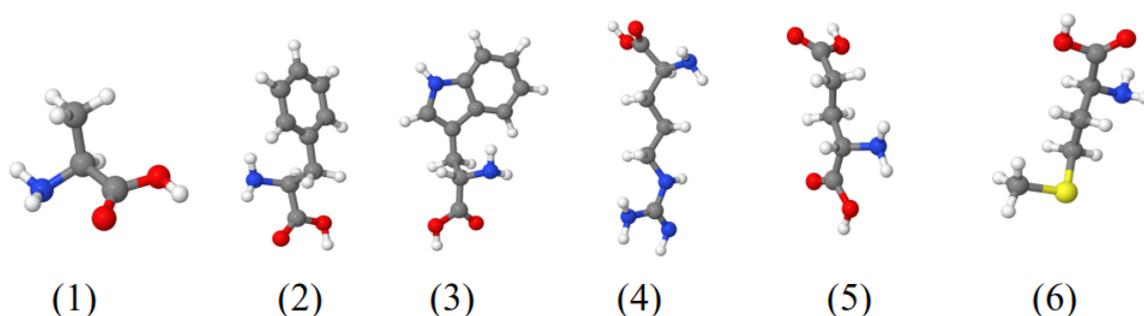


FIGURA 3.2 – Estrutura dos modelos otimizados em nível GFN1-xTB dos L-aminoácidos usados no presente estudo. Na segunda linha (1) = L-alanina, (2) = L-fenilalanina, (3) = L-triptofano, (4) = L-arginina, (5) = L-ácido glutâmico, (6) = L-metionina. Em gelo os átomos de hidrogênios, vermelho os de oxigênio, azul os de nitrogênio, cinza os de carbono e amarelo-ouro o de enxofre.

3.3- Determinação das configurações iniciais

A determinação das configurações iniciais para adsorção dos aminoácidos nas nanoestruturas foi determinada usando a varredura do espaço de fase, que é definido aqui como o conjunto das configurações possíveis em que um aminoácido possa se adsorver na superfície da nanoestrutura, seja no estado de protonação neutro ou no estado de protonação zwitteriônico. Como mapear o conjunto das configurações possíveis corresponde a um número infinito, utilizou-se uma amostragem delas. Para tanto a construção do espaço amostral, foi feita utilizando a varredura do espaço de fase clássica conforme implementado no software Themis,¹⁶⁷ o qual é realizada através de uma malha

de superfície acessível ao solvente (SAS).

A construção da malha usada para o cálculo no themis é feita através do programa *sasgrid*,¹⁶⁸ um software *home made* em que a SAS é calculada em torno da nanoestrutura esférica, atribuindo-se um raio de prova e por meio da tesselação da esfera um conjunto de pontos correspondente a SAS é gerado. Para este trabalho a sas gerada foi preparada utilizando um raio de prova de 1,7 Å e um fator de 17 fora utilizado, gerando uma SAS contendo 31912 pontos, conforme pode-se verificar na FIGURA 3.3.

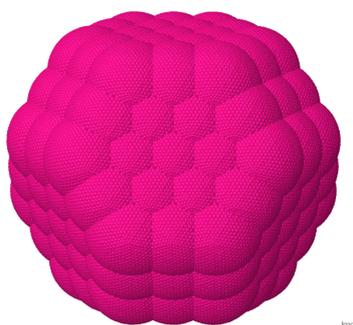


FIGURA 3.3 – Estrutura da malha construída a partir da superfície acessível ao solvente para a determinação das configurações iniciais, contendo 31912 pontos.

Define-se para cada molécula que se deseja interagir com a nanoestrutura quais seriam os sítios de maior probabilidade de interação, o que para os aminoácidos corresponde aos átomos com maior densidade eletrônica N e O, sendo que para os casos particulares da cisteína e da metionina os átomos de enxofre também são considerados. Uma vez estabelecidos os prováveis sítios de interação são aplicadas operações de rotação, precessão e translação da molécula de aminoácido em relação às AuNPs, de tal forma que o número de microestados totais (N) seja dado como o produto de rotações, precessões e translações para o sistema em questão, o que permite a determinação das funções termodinâmicas a partir da função de partição configuracional e o mapeamento das regiões de menor energia livre na superfície acessível ao solvente e posteriormente a localização das configurações com menor energia.

Como a quantidade de microestado gerado por essa metodologia é suficientemente grande, optou-se por fazer essa etapa em nível clássico utilizando o potencial clássico de Lennard-Jones com cargas para a interação. Assim, para o ouro foi utilizada uma combinação de parâmetros de Lennard-Jones

propostos por Heinz *et al.*,¹⁶⁹ com as cargas parciais de Lowdin para os átomos de ouro derivadas do cálculo semiempírico GFN1-xTB. Para o caso dos aminoácidos foram utilizados os parâmetros do campo de força OPLS-AA.¹⁷⁰

Uma vez determinadas as estruturas formadas pelas interações entre a nanoestrutura e o aminoácido segundo a varredura do espaço de fase, as 20 melhores estruturas de cada interação foram otimizadas usando o método semiempírico GFN1-xTB, e como forma de determinar a probabilidade que uma dada estrutura possui de representar o processo de interação em nível quântico, calculamos o peso de Boltzmann para cada estrutura, dado por:

$$\exp\left(\frac{-E_i}{k_B T}\right) \quad (3.1)$$

Onde :

- ❖ E_i é a energia de interação para cada estrutura, dada por:

$$E_i = E_{aduto} - E_{AuNP} - E_{amin} \quad (3.2)$$

Onde na equação 3.2 E_{aduto} , E_{AuNP} e E_{amin} correspondem às energias em nível GFN1-xTB das estruturas otimizadas dos adutos, nanoestrutura e aminoácido respectivamente.

- ❖ k_B a Constante de Boltzann;
- ❖ T a temperatura do sistema.

Constrói-se agora uma nova função de partição configuracional (Z) em nível quântico, dada pela seguinte equação:

$$Z = \sum_i \exp\left(\frac{-E_i}{k_B T}\right) \quad (3.3)$$

E a probabilidade (P) de cada estrutura passa a ser dada por:

$$P = \frac{\exp\left(\frac{-E_i}{k_B T}\right)}{Z} \quad (3.4)$$

A estrutura com maior probabilidade será a escolhida como sendo a representativa do sistema, sendo base para os cálculos de dinâmica molecular quântica e de indução quiral através do estudo da medida de quiralidade de Hausdorff e espectroscopia quiral, por meio da análise dos espectros de dicroísmo circular eletrônico de absorção. Na FIGURA 3.4 está representada de forma esquemática, a metodologia utilizada para a obtenção das configurações iniciais utilizadas no presente trabalho.

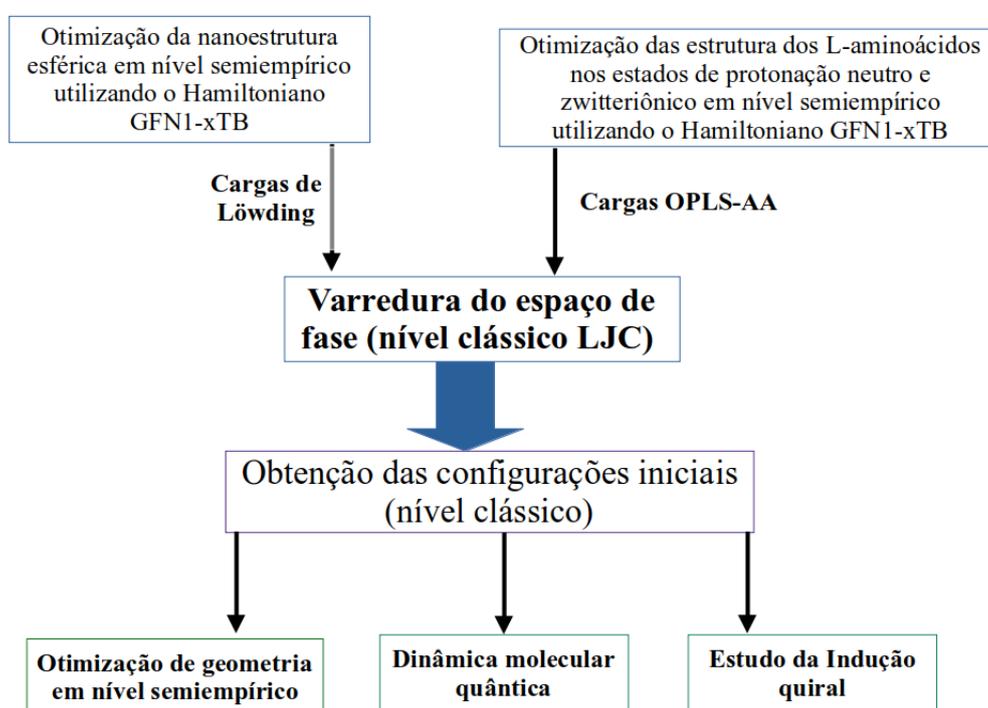


FIGURA 3.4 – Esquema representando de forma esquemática a metodologia para a obtenção de configurações iniciais. Na figura LJC corresponde ao potencial de Lennard Jones Coulômbico em que as cargas para o átomo de Au foram obtidas através das cargas de Löwding e para os aminoácidos nos estados de protonação neutro e zwitteriônico, segundo o esquema do campo de força OPLS-AA.

3.4- Extended Tight-Binding (xTB)

O Extended Tight-Binding (xTB) é uma metodologia pertencente à classe dos métodos semiempíricos do tipo DFTB,¹⁷¹ os quais, utilizam-se de um conjunto de funções de base mínima expandidas em torno de um funcional de e a inclusões de correções (dispersões, ligação de halogênio e afins) que

se fazem necessárias a depender do tipo de método DFTB usado. A forma como o hamiltoniano é construído resulta inicialmente em um ganho de tempo computacional compreendido entre um cálculo semiempírico e um de mecânica molecular,^{172,173} o que permite o seu emprego para simulações de estruturas químicas de média e alta complexidade.

A filosofia por trás de qualquer esquema de DFTB, consiste na expansão do funcional da densidade eletrônica de Kohn-Sham em torno de uma densidade de referência de escolha própria, $\rho(r)$. Entretanto, ao invés de encontrar a densidade eletrônica que minimiza, a densidade de referência, ρ^0 , assume-se que a mesma é perturbada por alguma flutuação da densidade, que denominaremos de $\delta\rho(r)$, de tal forma que a densidade eletrônica possa ser representada por:¹⁷³

$$\rho(r) = \rho(r)^0 + \delta\rho(r) \quad (3.5)$$

Com a definição da equação 3.5, o termo de troca-correlação pode ser expandido em uma série de Taylor truncada até a terceira ordem e a energia total pode ser representada pela equação 3.6:¹⁷³

$$E[\rho(r)^0 + \delta\rho(r)] = E^0[\rho_0] + E^1[\rho_0, \delta\rho(r)] + E^2[\rho_0, (\delta\rho(r))^2] + E^3[\rho_0, (\delta\rho(r))^3] \quad (3.6)$$

A forma do hamiltoniano de metodologias baseada em DFTB modifica-se conforme as expressões e correções para a energia, são realizadas, desta forma, particularizando para o hamiltoniano GFN1-xTB, a energia, passa a ser descrita por:¹⁷⁴

$$E = E_{el} + E_{rep} + E_{disp}^{D3} + E_{XB} \quad (3.7)$$

Onde:

- ❖ E_{el} é o termo de energia eletrônica.
- ❖ E_{rep} é o termo da repulsão eletrônica,
- ❖ E_{disp}^{D3} é a correção para a dispersão conforme o modelo D3BJ proposto

por Grimme *et al.*¹⁷⁵

- ❖ E_{XB} é o termo para ligações químicas covalentes contendo átomos de halogênio, que surge como consequência da descrição ruim apresentada pelos Hamiltonianos (GFN1-xTB e GFN2-xTB) do tipo xTB de interações fracas envolvendo átomos ou moléculas contendo halogênios.¹⁷⁴

A partir de agora, começaremos a descrever cada termo da equação da energia segundo a metodologia xTB de forma mais detalhada, a começar pelo termo que descreve a energia eletrônica. A energia eletrônica na filosofia do xTB é expressa pela seguinte expressão (equação 3.8):

$$E_{el} = \sum_i^{occ} n_i \langle \psi_i | H_0 | \psi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_{A,B} \sum_{l(A)} \sum_{l(B)} p_l^A p_{l'}^B \gamma_{AB, ll'} + \frac{1}{3} \Gamma_A q_A^3 - T_{el} S_{el} \quad (3.8)$$

onde ψ_i corresponde aos orbitais moleculares de valência (MOS) com ocupação n_i , H_0 é o hamiltoniano de ordem zero e $T_{el} S_{el}$ é a energia livre eletrônica. As contribuições associadas ao ciclo de auto-consistência de cargas (SCC) correspondem aos segundo e terceiro termo da equação 3.8, onde q_A é a carga de Mulliken do átomo A e Γ_A é a carga derivada do parâmetro atômico de Hubbard, η_A .

O somatório nos segundos termos, sobre as camadas l e l' localizadas nos átomos A e B constituem a carga sobre as camadas de orbitais com momento angular l no átomo A, sendo dada pela equação 3.9:

$$p_l^A = p_l^{A_0} - \sum_{\nu}^{N_{AO}} \sum_{\mu \in A, \mu \in l} S_{\mu\nu} P_{\mu\nu} \quad (3.9)$$

onde N_{AO} é o número total de orbitais atômicos e ν é a camada de ocupação de referência do átomo livre, as quais são construídas baseadas no princípio da construção, ou princípio de Aufbau. Enquanto que o termo $\gamma_{AB, ll'}$ corresponde à interação coulômbica, generalizada pela fórmula de Mataga-Nishimoto-Ohno-Klopman,¹⁷⁰ expressa pela equação 3.10:

$$\gamma_{AB, ll'} = \frac{1}{R_{AB}^{k_g} + \eta^{-k_g}} \quad (3.10)$$

Onde, R_{AB} é a distância interatômica, k_g é um parâmetro global e a média da dureza química entre os dois átomos A e B é dada pela equação 3.11:

$$k_g = 2 \left(\frac{1}{(1 + k_A^l)\eta_A} + \frac{1}{(1 + k_B^l)\eta_B} \right)^{-1} \quad (3.11)$$

Onde os parâmetros η_A e η_B são específicos para cada elemento, assim como os parâmetros k_A^l e k_B^l , com a diferença que os termos são escalonados em funções dos fatores para os níveis spd. O primeiro termo da energia eletrônica, que corresponde ao hamiltoniano de ordem zero é construído através da combinação linear de uma função de base mínima do tipo Slater, mais especificamente, da família STO-mG, onde m é a quantidade de orbitais gaussianos primitivos que são ajustados a um orbital simples do tipo Slater, com m usualmente variando entre 2 a 6. Portanto, a função de onda passa a ser descrita pela equação 3.12:

$$\psi_i = \sum_{mu}^{N_{AO}} c_{\mu} \phi_{\mu}(g, STO - mG) \quad (3.12)$$

Os outros termos que descrevem a energia para o hamiltoniano do xTB correspondem à energia de repulsão (E_{rep}) e à energia de ligações de halogênios (E_{XB}), que são descritas na forma de correções clássicas, sendo a energia associada à repulsão descrita pela equação 3.13:

$$E_{rep} = \sum_{AB} \frac{Z_A^{eff} Z_B^{eff}}{R_{AB}} \exp -(\alpha_A \alpha_B)^{1/2} R_{AB}^{k_f} \quad (3.13)$$

Onde:

- ❖ Z_{eff} são as cargas nucleares efetivas para os átomos A e B;
- ❖ R_{AB} distância entre os átomos A e B
- ❖ α_A e α_B são os parâmetros específicos para os elementos.

3.5- Dinâmica Molecular quântica

A dinâmica molecular corresponde a um conjunto de técnicas que apresentam como características comuns o estudo da evolução temporal das coordenadas e do estado de uma dada estrutura macromolecular. O estudo da evolução temporal, em simulações de dinâmica molecular correspondem ao que se denomina por trajetória e são determinadas através da resolução das equações de Newton do movimento.^{176,177} A determinação da trajetória se constituiu de suma importância em simulações de dinâmica molecular, uma vez que a partir dela pode-se construir a função partição do sistema e a partir dessa quantidade determinar toda a termodinâmica do sistema, além de funções que dependem da evolução temporal das coordenadas do sistema, como a função de distribuição radial de pares ($g(r)$) ou o RMSD (Desvio médio quadrático das coordenadas).

Uma vez que as moléculas podem se movimentar em simulações dessa natureza a energia total passa a ser decomposta em energia cinética e energia potencial, sendo que o maior gargalo computacional de simulações de dinâmica molecular é como a energia potencial pode ser calculada. de forma geral a forma como a energia potencial em simulações de dinâmica molecular varia de acordo com o tipo de propriedade a ser simulada, escala de tempo a ser empregada e tamanho do sistema sendo que podem ser calculadas através de campos de forças no qual torções, ângulos, diedros, e ligações existentes são parametrizadas a partir de dados experimentais e neste caso a estrutura eletrônica não é considerada, sendo essa metodologia comumente empregada para a descrição de simulações atomísticas de sistemas de média e alta complexidade como proteínas por exemplo, em que eventos estudados usualmente se encontram na escala dos nanossegundos (ns) ou microssegundos (μs). Outra forma de determinar a energia potencial é através de cálculos quânticos, seja em nível semiempírico ou DFT, porém o tempo computacional gasto costuma ser alto, sendo comumente usado em sistemas com uma quantidade menor de átomos, e em evento com escala de tempo menor. Na FIGURA 3.5, apresentamos de forma esquemática, um exemplo de algoritmo típico empregado em simulações de dinâmica molecular independente de como a energia potencial é calculada se

por via quântica ou por via clássica.

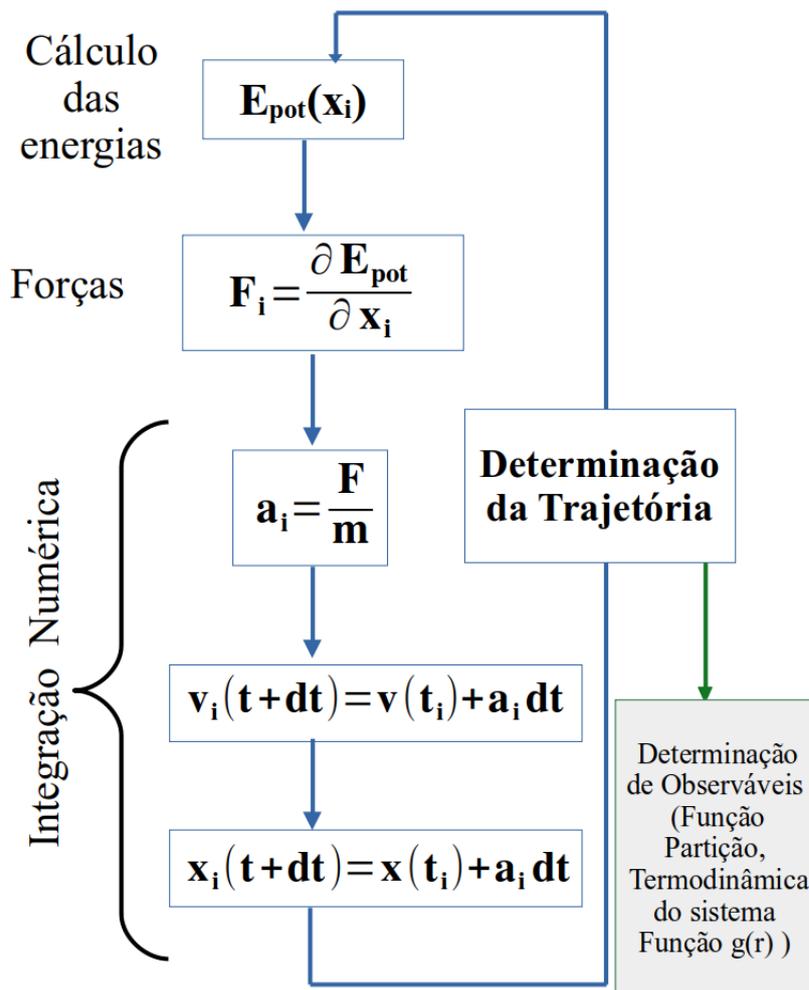


FIGURA 3.5 – Algoritmo típico utilizado em simulações de dinâmicas moleculares. Na legenda, F corresponde às forças, E_{pot} à energia potencial determinada através de campos de forças em dinâmicas clássicas e por meio de cálculos quânticos em dinâmicas moleculares quânticas, v a velocidade e t o tempo utilizado na simulação.

Além da forma como a energia potencial é calculada os *utilizados* ensembles, definem determinadas condições de contorno empregues nas simulações, em que os mais comuns são:

- ❖ **Ensemble NVT.** Neste ensemble o número de partículas (N), volume (V) e temperatura (T) são mantidos constantes. Neste ensembles a temperatura é mantida constante através de algoritmos de banhos térmicos, que reescalam as velocidades das partículas. Entre os termostatos mais comuns temos o de Berendsen¹⁷⁸ mais frequentemente usado, o de Andersen¹⁷⁹ e

da cadeia de Nosé-Hoover (NHC).¹⁸⁰

- ❖ **Ensemble NPT.** Neste ensemble, o número de partículas (N), pressão (P) e temperatura (T) são mantidos constantes. E assim como no caso da temperatura, a pressão é mantida constante por algoritmos de simulam o controle da pressão, os barostatos. Como exemplo de algoritmos de barostatos estão o de Andersen,¹⁸¹ o primeiro barostato para simulações de dinâmica molecular NPT.
- ❖ **Ensemble NVE.** Neste ensemble, o número de partículas (N), o volume (V) e a energia (E) são mantidos constantes.

Neste contexto, as simulações de dinâmica molecular empregadas na presente tese, foram dinâmicas moleculares quânticas, conforme implementado no software xTB, em que a energia potencial fora calculada empregando o Hamiltoniano GFN1-xTB, *ensemble* NVT com um intervalo de integração de 2fs, tempo total de simulação de 300 ps, para os adutos formados entre a AuNP e os aminoácidos nos estados de protonação neutro e zwitteriônico.

3.6- Análise da interação entre a AuNP e os L-aminoácidos

O estudo da análise da interação entre a AuNP e os enantiômeros-L dos aminoácidos fora realizada através do estudo da função de distribuição radial ($g(r)$), e da ordem de ligação de Wiberg entre as interações Au-N, Au-O e Au-S existentes nos adutos resultantes da interação entre a AuNP e os aminoácidos nos estados de protonação neutra e zwitteriônica.

A função de distribuição radial de pares, $g(r)$, fora determinada através de uma dinâmica quântica molecular de 300 ps, intervalo de integração de 2fs e temperatura de 298 K. A função $g(r)$ nos permite compreender como a densidade de um determinado material, pode variar em função da distância a partir de um ponto. A função de distribuição radial é dada pela equação 3.14

$$g(r_{12}) = \frac{\int \int \cdots \int \exp(-\beta V_N) d\tau_3 d\tau_4 \cdots d\tau_N}{N^2 \int \int \cdots \int \exp(-\beta V_N) d\tau_1 d\tau_2 \cdots d\tau_N} \quad (3.14)$$

Onde β corresponde a $(k_B T)^{-1}$, V a energia potencial, e N o número de partículas.

A ordem de ligação é um descritor mecânico-quântico que descreve o grau médio de compartilhamento de elétrons em uma ligação, sendo sob uma certa perspectiva importante instrumento para a compreensão da reatividade de estruturas químicas.¹⁸² Diversos esquemas para definir a ordem de uma ligação são conhecidos, sendo o mais popularmente usado o esquema proposto por Wiberg,¹⁸³ usado nos cálculos da presente tese. Segundo o esquema de Wiberg, a ordem de ligação é calculada segundo a equação 3.15:

$$B_{AB}^{Wiberg} = \sum_s^{\text{sobreA}} \sum_t^{\text{sobreB}} P_{st}^2 \quad (3.15)$$

Onde B_{AB}^{Wiberg} é o ordem de ligação de Wiberg e P_{st} , a matriz de ordem de ligação, dada pela equação 3.16

$$P_{st} = \sum_i^{\text{Ocupados}} n_i c_{rs} c_{rt} \quad (3.16)$$

Onde a soma se dá entre os orbitais moleculares com ocupação n_i , c_{rs} e c_{rt} são os coeficientes dos orbitais atômicos dos átomos A e B respectivamente.

De forma complementar aos cálculos de ordens de ligação e do estudo da função de distribuição radial, procedeu-se especificamente para os adutos formados entre a nanoestrutura e a fenilalanina no estado de protonação neutro e arginina no estado de protonação zwitteriônico, o estudo da função LOL (*Localized-orbital Locator*),¹⁸⁴ dado pela equação 3.17:

$$LOL = \frac{\tau(r)}{1 + \tau(r)} \quad (3.17)$$

Onde $\tau(r)$ corresponde a densidade de energia cinética, expressa pela equação 3.18:

$$\tau(r) = \frac{D_0(r)}{\frac{1}{2} \sum_i n_i |\nabla \phi_i(r)|^2} \quad (3.18)$$

Em que D_0 corresponde a densidade de energia cinética de Thomas-Fermi, des-

crita pela equação 3.19:

$$D_0(r) = \frac{3}{10}(3\pi^2)^{2/3}\rho(r)^{5/3} \quad (3.19)$$

Onde $\rho(r)$ é a densidade eletrônica do sistema.

E para os adutos resultantes da interação entre a AuNP e os aminoácidos com cadeia lateral aromática, em particular a fenilalanina e triptofano determinou-se a presença de orbitais deslocalizados e sua quantidade nos sistemas formados entre a AuNP e os aminoácidos citados por meio da análise LMO (Orbitais moleculares localizados).

3.7- Indução quiral

Os estudos de indução de quiralidade na nanoestrutura foram feitos utilizando dois descritores, a medida de quiralidade de Hausdorff (HCM) do sistema com e sem o aminoácido e o dicroísmo circular eletrônico. Uma estrutura é dita quiral se apresenta HCM diferente de zero e aquiral de apresenta HCM = 0, sendo este um descritor físico-geométrico, isto é, leva em consideração somente os aspectos geométricos das estruturas moleculares. Os algoritmos empregados para o cálculo da medida de Hausdorff determinam o índice em um procedimento realizado em quatro etapas:

- ❖ Gera-se uma imagem especular idealizada utilizando a estrutura inicial por meio de isometrias diretas, mais especificamente reflexões em planos especulares;
- ❖ Após a etapa de geração da imagem especular trata-se as duas estruturas como conjuntos, em que chamaremos de conjunto A a estrutura inicial e B sua imagem especular e determina-se as distâncias entre cada elemento dos conjunto A e todos os elementos do conjunto B e vice-versa. A figura 3.6 a seguir, está representada de forma esquemática como as distâncias são determinadas entre os elementos dos conjuntos A e B. Apesar de optar-se por representar apenas para as distâncias entre os elementos X_1 do conjunto A aos elementos Y_i do B e Y_1 do conjunto B aos elementos X_i do A, para os demais elementos de ambos os conjuntos o protocolo é o mesmo.

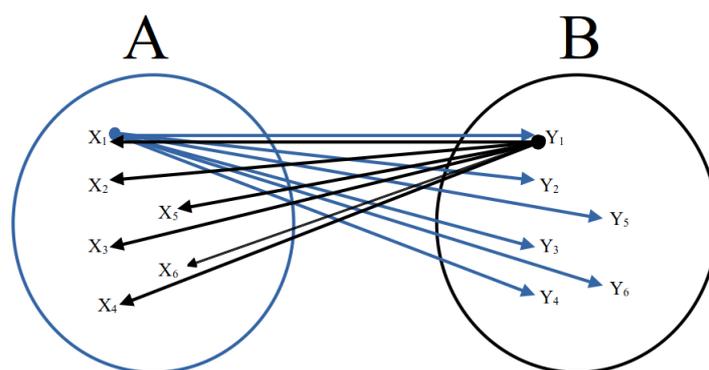


FIGURA 3.6 – Representação esquemática do cálculo das distâncias entre os elementos dos conjuntos A e B. As setas em azul correspondem as distâncias euclidianas entre o elemento X_1 do conjunto A aos elementos Y_i com $i=6$, do conjunto B, enquanto as setas pretas correspondem as distâncias euclidianas entre o elemento Y_1 do conjunto B aos elementos X_i com $i=6$, do conjunto A.

- ❖ As maiores distância são minimizadas através da varredura entre os centro de massa dos dois conjuntos. Neste trabalho, essa minimização é realizada de forma automatizada através do software *home-made Kanon*,¹⁸⁵ que também permite o cálculo da medida de quiralidade de Hausdorff.
- ❖ Uma vez determinadas todas as distâncias euclidianas, determina-se a maior distância entre os elementos do conjunto A e do conjunto B. A menor distância entre as maiores corresponde à distância de Hausdorff propriamente dita ao qual é feita determinando a maior distância euclidina entre os elementos do conjunto A e conjunto B. A menor distâncias entre as maiores euclidiana, correspondem a distância de Haussforf.
- ❖ A normalização da distância de Hausdorff é dada através do diâmetro da molécula, que corresponde à extensão da molécula, isto é a maior distância euclidiana entre dois pontos de uma dada estrutura. O procedimento descrito pode ser sumarizado conform equação 3.20:^{186, 187}

$$HCM = \frac{d_{H_{min}(A,B)}}{d(A)} \quad (3.20)$$

Em que:

- ✓ $d_{H_{min}(A,B)}$ é definida como a distância de Hausdorff entre os conjuntos A e B, no qual é definida pela equação 3.21:

$$d_{H_{min}(A,B)} = \max[\sup d(a, B), \sup d(b, A)] \quad (3.21)$$

Em que $d(a,B)$ é a distância dos elementos de A aos elementos de B e $d(b,A)$ a distância dos elementos de b aos elementos de A.

✓ $d(A)$: O diâmetro da molécula

Além disso, utilizou-se o dicroísmo circular e fator-g de dissimetria para estudar o efeito dos padrões de adsorção sobre a quiralidade do sistema AuNP-ligante, utilizando a metodologia xTB-sTDA (Extended Tight-Binding simplified Tamm-Dancoff Approximation). Para os sistemas em questão utilizamos a faixa de energia de 4 eV para os átomos com os aminoácidos e um alargamento de banda da gaussiana de 0,4 eV.

4- Resultados e Discussão

4.1- Análise das configurações iniciais

O estudo da interação dos L-aminoácidos com a nanoestrutura de ouro, realizada através da varredura do espaço de fase e posterior otimização de geometria mostrou inicialmente que os L-aminoácidos possuem uma probabilidade maior de adsorver na nanoestrutura pela face hexagonal (111) do que na face quadrada (110), independente do aminoácido e do seu estado de protonação, conforme podemos verificar na FIGURA 4.1.

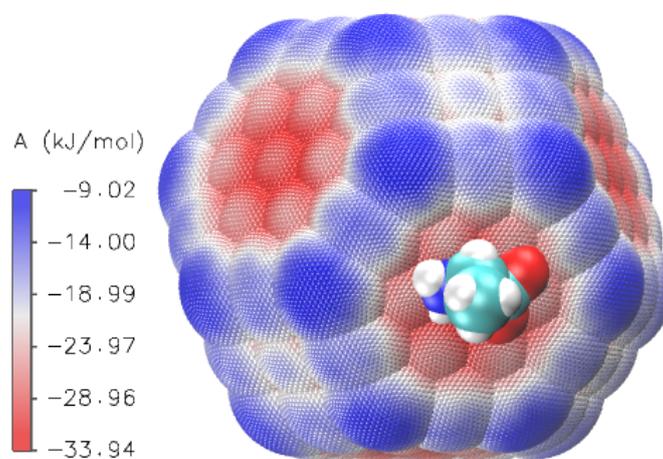


FIGURA 4.1 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a alanina em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com energia livre mais negativa, resultando em maior probabilidade termodinâmica enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com maior energia livre, portanto maior probabilidade

Ao analisarmos o perfil de energia livre para todos os aminoácidos, observamos que o centro da face (111), apresenta energia livre mais negativa (região vermelha na FIGURA 4.1), enquanto que as bordas correspondem a regiões de energia livre mais positiva, encontrando um valor de maior intensidade de energia livre na região nas bordas entre a superfície hexagonal e quadrada. Apesar de representarmos o perfil para o aduto formado entre a AuNP e a alanina, este corresponde ao perfil típico de interação entre a AuNP e os L-aminoácidos, sendo os demais perfis se encontram representados nos apêndices da presente tese (FIGURAS A.1 a A.19)

Os resultados apresentados inicialmente em nível clássico concor-

dam com trabalhos da literatura^{188–190} que apontam que a face (111) estabiliza melhor o aduto formado entre a nanopartícula e o aminoácido independente do seu estado de protonação do que a face (110), porque a energia de adsorção nas superfícies com planos cristalográficos (111) em geral são menores comparativa às energias de adsorção associadas à outras faces. Além disso para o nosso caso em particular, o tamanho da face (111) contribui para a estabilização do aduto formado, uma vez que ela tem uma área maior que a (110).

4.2- Análise das interações entre a AuNP e os aminoácidos de cadeia hidrofóbica

Os aminoácidos desta categoria, apresentam como característica comum a cadeia lateral constituídas somente por hidrocarbonetos alifáticos, pertencendo à esta categoria a glicina, alanina, leucina, isoleucina e valina. As 20 melhores estruturas resultantes da interação entre cada aminoácidos citados e a AuNP, foram otimizados em nível semiempírico, usando o hamiltoniano GFN1-xTB, para determinar a estrutura de menor energia, e a probabilidade que essa estrutura representa no ensemble considerado. Para esse conjunto de aminoácidos optamos por utilizar a alanina como aminoácido representativo, por seguir o mesmo comportamento dos demais e suas respectivas estruturas (FIGURA A.20). As análises efetuadas nesta seção para o aduto formado entre a AuNP e L-alanina como a função de distribuição radial de pares, $g(r)$, e análise dos orbitais HOMO para os demais aminoácidos apolares hidrofóbicos de cadeia lateral aberta se encontram nos apêndices ao final deste trabalho (FIGURA). Estas estruturas resultantes da reconstrução da função partição em nível quântico semiempírico usando o hamiltoniano GFN1-xTB, demonstraram inicialmente que a interação entre os aminoácidos apolares e a nanoestrutura ocorre entre o oxigênio do grupo carbonila e o nitrogênio do grupo amino, para o caso da adsorção do aminoácido no estado de protonação neutro e somente entre os oxigênios do grupo carboxilato, para o caso do aminoácido no estado de protonação zwitteriônico, cujas estruturas estão presentes na FIGURA 4.2-A e FIGURA 4.2-B.

A análise das funções de distribuição radial dos pares Au-N e Au-

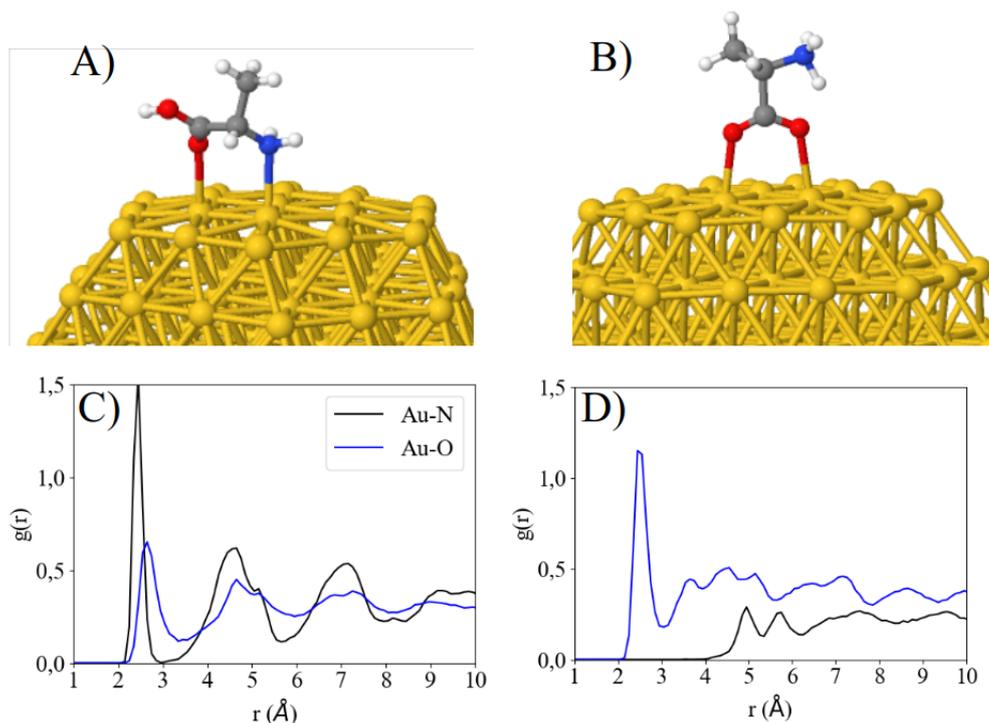


FIGURA 4.2 – Estruturas resultantes da interação entre a AuNP e a alanina no estado de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B), na primeira linha e na segunda linha, funções de distribuição radial de pares da análise da interação Au-N e Au-O (Carbonila formado com o aminoácido no estado de protonação neutro e carboxilato para o aduto formado com o aminoácido no estado de protonação zwitteriônico) para o aduto formado com o aminoácido no estado de protonação neutro (C) e zwitteriônico (D).

O dos adutos formados com o aminoácidos nos estados de protonação neutro e zwitteriônico, mostram que a interação Au-N é a mais intensa, quando o aminoácido no estado de protonação neutro se adsorve na superfície da AuNP e a Au-O, passa a ser a mais intensa quando os aminoácidos adsorvem no estado de protonação zwitteriônico. Essas interações foram encontradas ao realizarmos a reconstrução da função de onda e otimizarmos a geometria da estrutura em nível semiempírico, o que significa que a dinâmica molecular, portanto confirmou a tendência inicialmente encontrada. Isso ocorre, porque no estado de protonação zwitteriônico, o grupo $-\text{NH}_2$ se encontra protonado a NH_3^+ , dificultando a interação em distância de ligação e interagindo com a AuNP, somente em distâncias maiores, próximas de $5,0 \text{ \AA}$, o que diminui a intensidade da função de distribuição radial de pares para a interação Au-N. Pode-se compreender que a interação do grupo carboxilato com a superfície da AuNP é a mais intensa que a interação do grupo carbonila, com a superfície, o que resulta em uma intensi-

dade amplificada entre 2,0 e 3,0 Å, na distância de ligação na estrutura formada entre a AuNP a L-alanina no estado de protonação zwitteriônico.

Ao analisarmos a ordem de ligação de Wiberg (TABELA 4.1), e compararmos com o $g(r)$, observamos que a interação mais intensa, corresponde ao par Au-N para a estrutura formada pelo aminoácido adsorvido no estado de protonação neutro e Au-O, quando a estrutura analisada é a resultante da adsorção do estado de protonação zwitteriônica. Tais dados correlacionam-se com as tendências encontradas nas curvas de funções de distribuição radial, onde ocorre a interação Au-O é mais intensa na estrutura formada pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônico, e a interação Au-N se torna mais fraca nos dois casos. No caso do $g(r)$ ocorre uma banda em distâncias mais longas por volta de 5,0 Å e na ordem de ligação, a interação apresenta ordem de ligação $< 0,1$. Essa correlação entre a função de distribuição radial de pares e as ordens de ligação podem ser expandidas ao demais aminoácidos como é evidenciada na TABELA 4.1 e melhor detalhada nos anexos (FIGURA A.21), onde a função de distribuição radial de pares está representada para os demais aminoácidos com cadeia lateral hidrofóbica alifática não citados aqui.

TABELA 4.1 – Ordem de ligação de Wiberg para as ligações Au-O¹, Au-O² e Au-N para a interação da nanopartícula de ouro com os aminoácidos com cadeia lateral apolar.

Ordem de ligação de Wiberg				
Aminoácidos	Neutros		Zwitteriônico	
	Au-O¹	Au-N	Au-O²	
Alanina	0,17	0,25	0,25	0,21
Glicina	0,17	0,25	0,18	0,17
Isoleucina	0,15	<0,1	0,24	0,20
Leucina	0,13	0,26	0,20	0,19
Valina	0,17	0,24	0,20	0,18

¹ Oxigênio de origem carbonílica do grupo carboxila ligado ao carbono quiral

² Os dois átomos são equivalentes quimicamente, no entanto, devido ao ambiente quiral em que se encontram pequenas flutuações podem ser encontradas

Por outro lado, ao considerarmos os orbitais moleculares (FIGURA 4.3) HOMO-326 do aduto no estado de protonação neutro e HOMO-366 do aduto no estado de protonação zwitteriônico, podemos perceber que a presença de orbitais dos átomos de nitrogênio e oxigênio presentes no aminoácido nos estados de protonação neutro e zwitteriônico em fase com os da superfície da

AuNP. Em particular observamos que para o estado de protonação neutros há orbitais dos átomos de nitrogênio em fase com os da superfície da AuNP e orbitais do oxigênio da carbonila em fase com os da superfície da AuNP e para a estrutura formada entre a AuNP e o estado de protonação zwitteriônico, somente entre os oxigênios do grupo carboxilato.

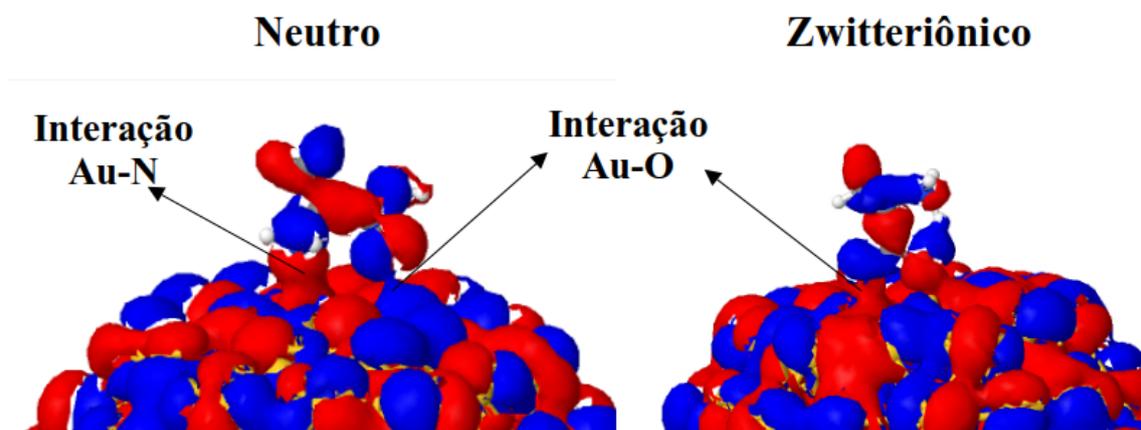


FIGURA 4.3 – Exemplos de interações dos orbitais moleculares dos adutos formados entre a AuNP e os aminoácidos com cadeia lateral hidrofóbica, com isovalor de $5,0 \times 10^{-4}$ e Å^{-3} . Na representação temos esquerda o HOMO-326 e à direita o HOMO-366 do aduto formado entre a alanina e a AuNP nos estados de protonação neutro e zwitteriônico respectivamente.

A presença de orbitais em fase caracteriza uma interação que envolve um compartilhamento de elétrons, portanto um caráter mais covalente. Ao partirmos para análise das ordens de ligação, inferimos que a covalência é pouco intensa, uma vez que apresentamos ordens de ligações < 1 , e o esperado para um ligação covalente típico são ordens de ligação próximas ou superiores a 1,0.

As observações apontadas para a interação entre a L-alanina a AuNP esférica se encontram em concordância com os estudo feitos por Abdalmoneam *et al.*¹⁹¹ e ao interagir L-alanina em seus estados de protonação neutro e zwitteriônicos em clusters de Au_8 e Au_{20} que mostram que há formação de adutos entre a L-alanina e os clusters de Au_8 e Au_{20} , cuja L-alanina se liga ao cluster por meio da carbonila do grupo carboxila e amino ligado ao carbono quiral no caso da L-alanina se ligar ao cluster no estado de protonação neutro e por meio da oxigênio do carboxilato, no caso do sítio da L-ala interagir com os clusters no estado de protonação zwitteriônico. E ambas as formas de interação segundo o autor possuem um certo caráter de covalência.

4.3- Análise das interações entre a AuNP e a fenilalanina

A fenilalanina é um aminoácido hidrofóbico com um hidrogênio da cadeia lateral da alanina, sendo substituído por um grupo fenil. Para o aduto formado pela interação entre a AuNP e a fenilalanina no estado de protonação neutro (FIGURA 4.4-A) observa-se a adsorção do aminoácido via oxigênio do grupo carbonila e o anel aromático da fenilalanina. Nota-se ainda o estabelecimento de uma estrutura cíclica, formada através de uma ligação de hidrogênio intramolecular, no qual o grupo amino existente nessa estrutura atua como grupo doador de hidrogênio e o átomo de oxigênio seu aceptor. Para o caso do aduto formado através do aminoácido no estado de protonação zwitteriônico (FIGURA 4.5-B), a adsorção ocorre somente via oxigênio do grupo carboxilato e uma inclinação da porção aromática em relação à superfície da nanoestrutura. Isto implica que a fenilalanina no estado de protonação zwitteriônico segue o padrão estrutural de adsorção dos aminoácidos apolares anteriormente estudados de interação via oxigênio dos grupo carboxilato.

Quando as funções de distribuição radial de pares (FIGURA 4.4-C) das interações estabelecidas no aduto formado pelos estados de protonação neutro são analisadas observamos que as interações via oxigênio são as mais intensas, e a interação via Au-N são menos intensas, apresentando picos somente em distâncias superiores à 4,0 Å, sendo a curva idêntica à mesma interação no aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônico (FIGURA 4.4-D). Os mesmos padrões de $g(r)$ são encontrados para os adutos formados pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônico, com a diferença que para o caso do aminoácido no estado de protonação zwitteriônico, a correlação Au-O é menos intensa. As inferências obtidas a partir da análise das funções de distribuição de pares encontram em concordância com as ordens de ligação de Wiberg (TABELA 4.2) que apontam que a interação Au-O apresenta menor intensidade no aduto com o aminoácido no estado de protonação zwitteriônico, em relação ao neutro.

Ao analisarmos os orbitais moleculares para os adutos formados pela fenilalanina (FIGURA 4.5) nos estados de protonação neutro e zwitteriô-

TABELA 4.2 – Ordem de ligação de Wiberg para as ligações Au-O¹, Au-O² e Au-N para a interação da nanopartícula de ouro com os aminoácidos com cadeia lateral apolar

Ordem de ligação de Wiberg				
	Neutros		Zwitteriônico	
	Au-O ¹	Au-N	Au-O ²	Au-N
Fenilalanina	0,20	>0,1	0,19	0,17

¹ Oxigênio de origem carbonílica do grupo carboxila ligado ao carbono quiral

² Os dois átomos são equivalentes quimicamente, no entanto, devido ao ambiente quiral em que se encontram pequenas flutuações podem ser encontradas

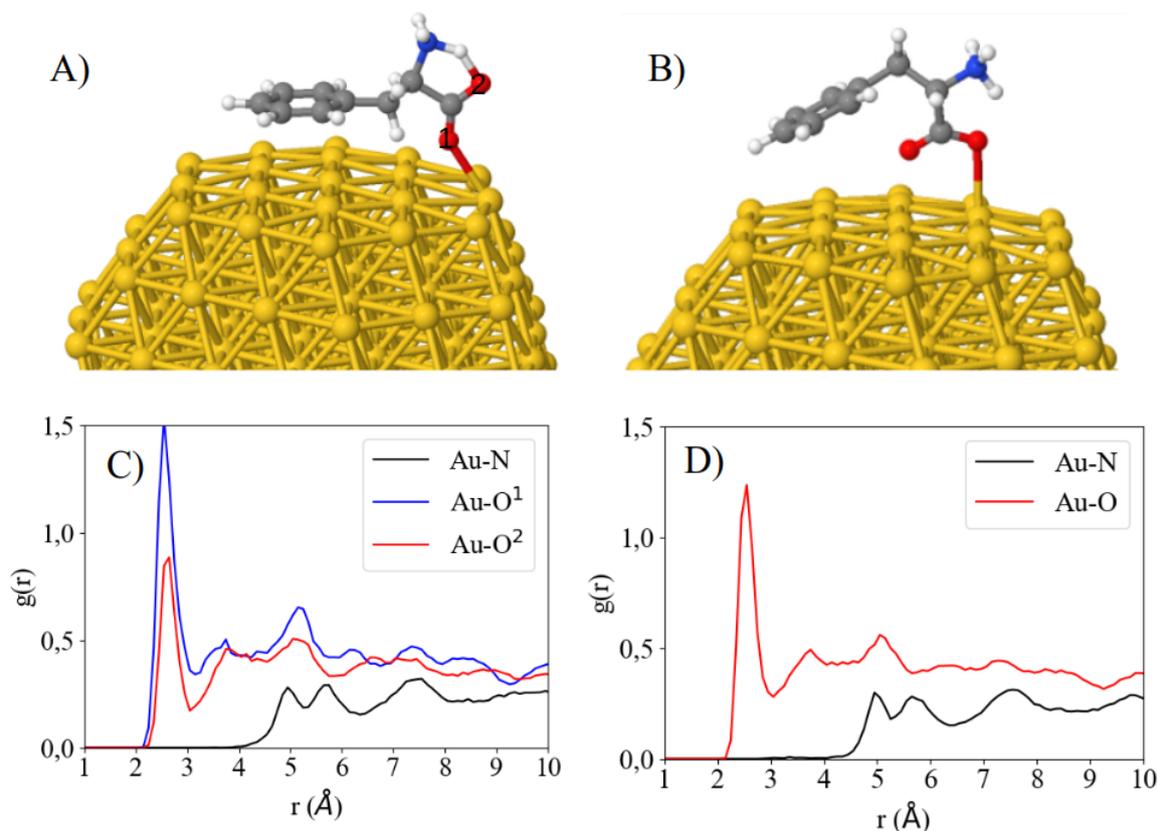


FIGURA 4.4 – Estrutura dos adutos formados pela interação entre a AuNP e a fenilalanina nos estados de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B) e funções de distribuição radial de pares para as interações Au-N, Au-O¹ (oxigênio da carbonila) e Au-O² (oxigênio da hidroxila) nos estados de protonação neutro (C) e zwitteriônico (D). Na FIGURA, os átomos de ouro estão em amarelo, carbono em cinza, oxigênio em vermelho, nitrogênio em azul e hidrogênio em gelo.

nico, observa-se regiões em fase entre a nanoestrutura e o aminoácido. No caso do aduto formado pela estrutura no estado de protonação neutro, a superfície da AuNP e os átomos de oxigênio da carbonila e N do grupo amina e da estrutura formada pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônica, as regiões em fase estão somente entre a superfície da AuNP e a os átomos de oxigênio do grupo carboxilato. Para o caso do aduto formado pelo aminoácido neutro temos ainda uma região em fase entre o anel aromático e a superfície do anel, similar

a um empilhamento- π . Para a confirmação do empilhamento- π , realizamos a análise LMO (Localized Molecular Orbital) que é um descritor baseado na densidade eletrônica que identifica a presença de orbitais localizados ou deslocalizados em uma dada estrutura e seu caráter predominante se σ ou π (localizado ou deslocalizado). Como resultado dessa análise constatamos a existência de 13 orbitais deslocalizados do tipo π , no aduto na região do aminoácido e da nanoestrutura que apesar de não estarem necessariamente na superfície contribuem para formação da interação entre o anel aromático e AuNP.

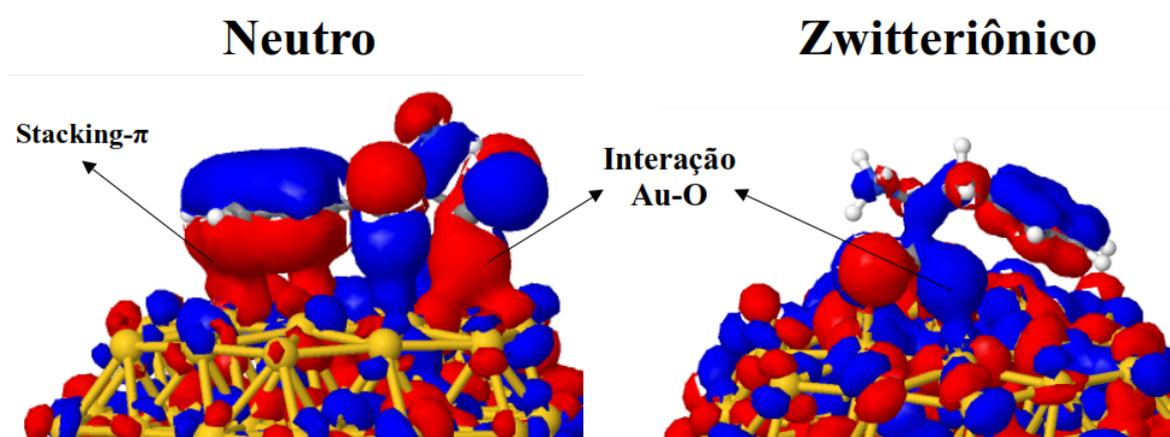


FIGURA 4.5 – Orbitais moleculares associados à interação entre a nanoestrutura e a fenilalanina no estado de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita).

Além das interações descritas, para o aduto formado a partir da fenilalanina no estado de protonação neutro, há a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular, com intensidade similar a de uma ligação covalente, em que o nitrogênio atua como doador com ordem de ligação igual a 0,59 enquanto o oxigênio atua como receptor com ordem de ligação igual a 0,31. Similar tendência é apontada pela análise das funções de distribuição radial de pares, que apontam as interações N-H e H-O (em que H presente nessas ligações é o H compartilhado da ligação N-H-O) presente na estrutura cíclica apresentando intensidades esperadas para uma ligação covalente (FIGURA 4.6). A intensidade e a forma como a ligação de hidrogênio é estabelecida se aproxima a de uma ligação covalente enfraquecida, uma vez que a ordem de ligação N-H no aminoácido livre apresenta intensidade de 1,0 e no aduto de 0,5. O caráter mais covalentes das ligações que forma a ligação de hidrogênio N-H \cdots O é ressal-

tada ao realizar-se o estudo da função LOL (Localized orbital locator, FIGURA 4.6).

A função topológica LOL é um descritor utilizado para descrever a localização de orbitais, que pode ser utilizado para determinar o tipo de ligação entre pares ou regiões em uma dada estrutura química, o valor da função varia no intervalo entre 0 e 1, sendo que quanto mais próximo de 1, maior caráter covalente (maior localização de orbitais) e próximo de 0 maior caráter iônico (baixa localização de orbitais). Desta forma ao realizarmos o estudo da função LOL especificamente para a região do ciclo formado através da ligação de hidrogênio intramolecular, nota-se que as regiões em torno da ligação N-H apresentam valores para o descritor entre 0,5 e 0,7 que são típicos de ligações covalentes.

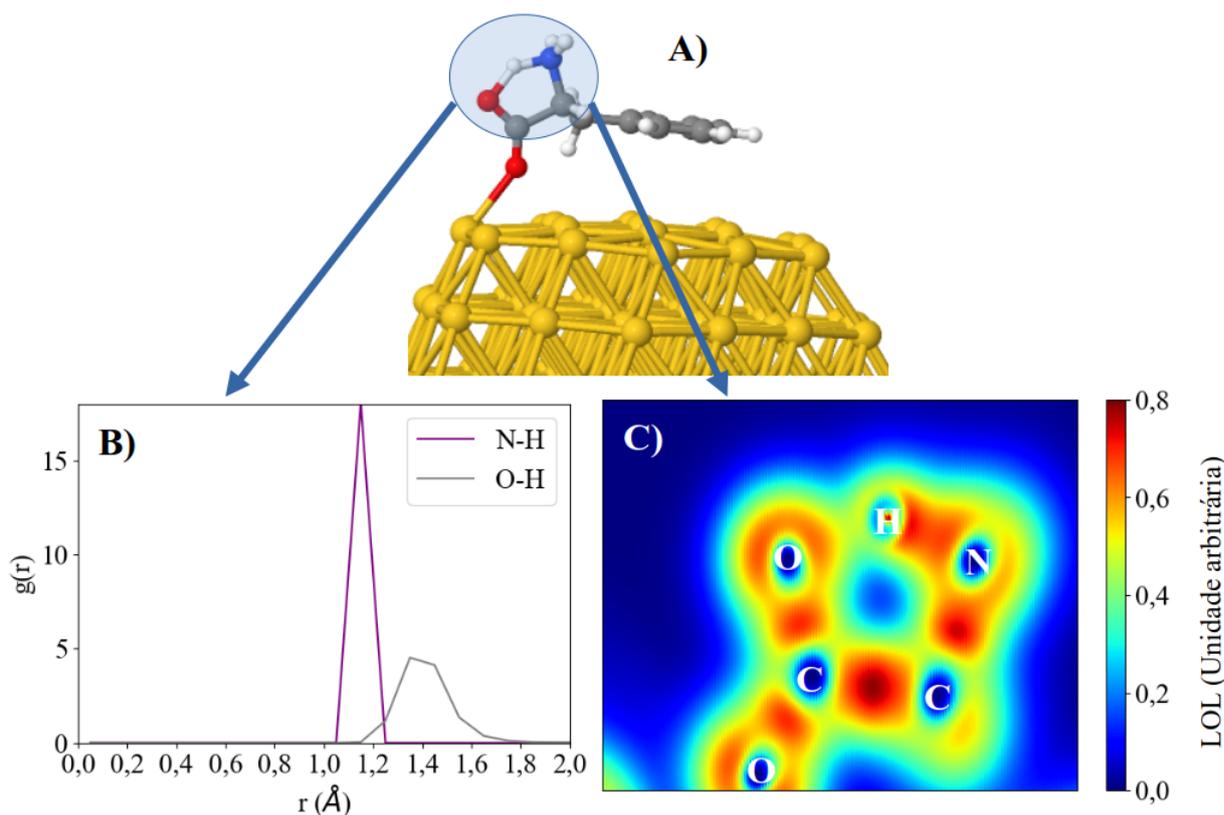


FIGURA 4.6 – Ligação de hidrogênio intramolecular curta (acima) e abaixo, funções de distribuição radial de pares das interações N-H e O-H associadas ao ciclo (esquerda) e função LOL para a região da ligação de hidrogênio no aduto (direita).

Os resultados esperados se encontram em concordância com o trabalho feito por Ganji *et al.*¹⁹² onde provaram que a interação da L-phenilalanina com o cluster Au_{32} é realizada por meio do anel aromático da fenilalanina e a

superfície do cluster, além dos sítios de nitrogênio e oxigênio do grupo carbonila. Apesar de não destacarem neste trabalho é em virtude dos sistemas π deslocalizados existentes entre o anel aromático e a superfície da AuNP, que ocorre a interação Au-anel aromático, conforme provamos neste trabalho.

4.4- Análise das interações entre a AuNP e o triptofano

O triptofano é um aminoácido hidrofóbico de cadeia lateral aromática em que um H da cadeia lateral da alanina é substituído por um anel de indol. Ao interagirmos o triptofano em seus estados de protonação neutro (FIGURA 4.7-A) observamos que há uma interação via oxigênio do grupo carbonílico e nitrogênio do grupo amino, além do seu anel aromático inclinar-se levemente em relação à superfície da nanoestrutura, como forma de maximizar as interações entre a estrutura e o aminoácido.

Por outro lado, ao interagirmos o triptofano em seu estado de protonação zwitteriônico com a AuNP, os mesmos padrões estruturais são encontrados com a diferença que o grupo $-\text{NH}_2$ por estar protonado a $-\text{NH}_3^+$, não é utilizado como sítio de adsorção sendo afastado em relação à AuNP, conforme aponta a análise das funções de distribuição radial de pares (FIGURA 4.7-C e FIGURA 4.7-D) da interação Au-N (N proveniente do grupo $-\text{NH}_3^+$) onde o pico de maior intensidade para esta curva se encontra a 5,0 Å. Por outro lado, quando se analisam as funções das outras interações, observa-se que os picos associados à interação Au-N e Au-O no aduto neutro, próximas em 2,5 Å.

Por fim, as funções associadas às interações Au-O (com O proveniente do grupo OH), são de baixas intensidades se comparadas às interações observadas, o que obedece ao padrão estudado para as interações com os aminoácidos hidrofóbicos de cadeia aberta. Para as interações que ocorrem no aduto com o aminoácido no estado de protonação zwitteriônico, observa-se que a interação através do carboxilato que apresenta maior intensidade em 2,5 Å é a mais intensa que a através do grupo que alcança uma maior intensidade em 5,0 Å. O que caracteriza que na dinâmica molecular, os oxigênios se encontram em distância de ligação, enquanto que as demais interações que ocorrem por meio do nitrogênio são fracas e ocorrem em distâncias maiores. As observa-

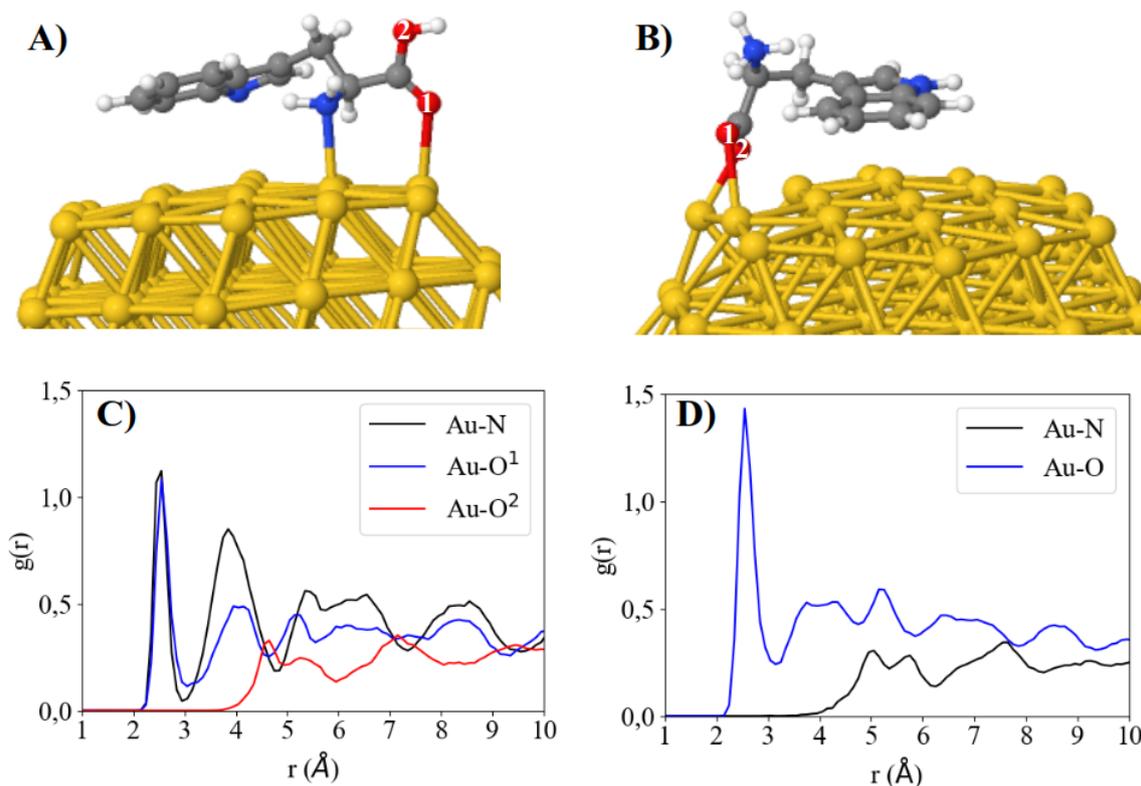


FIGURA 4.7 – Estrutura dos adutos formados pela interação entre a AuNP e o triptofano nos estados de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B) e funções de distribuição radial de pares para as interações Au-N, Au-O¹ (oxigênio da carbonila) e Au-O² (oxigênio da hidroxila) nos estados de protonação neutro (C) e zwitteriônico (D). Na figura, os átomos de ouro estão em amarelo, carbono em cinza, oxigênio em vermelho, nitrogênio em azul e hidrogênio em gelo.

ções encontradas estão em concordância com as ordens de ligação (TABELA 4.3) que apontam uma redução da intensidade da interação Au-N para $< 0,1$ e aumento das interações Au-O quando comparamos as modificações do neutro para o zwitteriônico.

Ao analisarmos os orbitais moleculares (FIGURA 4.8) em que há orbitais em fase entre a nanoestrutura e a estrutura aromática, nitrogênio do grupo amino do triptofano e oxigênio da carbonila do grupo carboxila no estado

TABELA 4.3 – Ordem de ligação de Wiberg para as ligações Au-O¹, Au-O² e Au-N para a interação da nanopartícula de ouro com o triptofano em seus estados de protonação neutro e zwitteriônico.

Ordem de ligação de Wiberg					
	Neutros		Zwitteriônico		
	Au-O ¹	Au-N	Au-O ²	Au-N	
Triptofano	0,20	0,23	0,30	0,19	$< 0,1$

¹ Oxigênio de origem carbonílica do grupo carboxila ligado ao carbono quiral

² Os dois átomos são equivalentes quimicamente, no entanto, devido ao ambiente quiral em que se encontram pequenas flutuações podem ser encontradas

de protonação neutro e oxigênio do carboxilato para o aduto formado com o estado de protonação zwitteriônico, corrobora de forma qualitativa a existências das interações que à exceção da interação Au-anel aromático que se assemelha a um empilhamento- π , as demais interações tem o perfil de uma interação covalente de baixa intensidade entre o metal e AuNP, uma vez que há orbitais da superfície da AuNP em fase com átomos de oxigênio da carbonila e nitrogênio no caso do aduto formado pela estrutura no estado de protonação neutro e carboxilato para o caso do aduto formado pela estrutura no estado de protonação zwitteriônico.

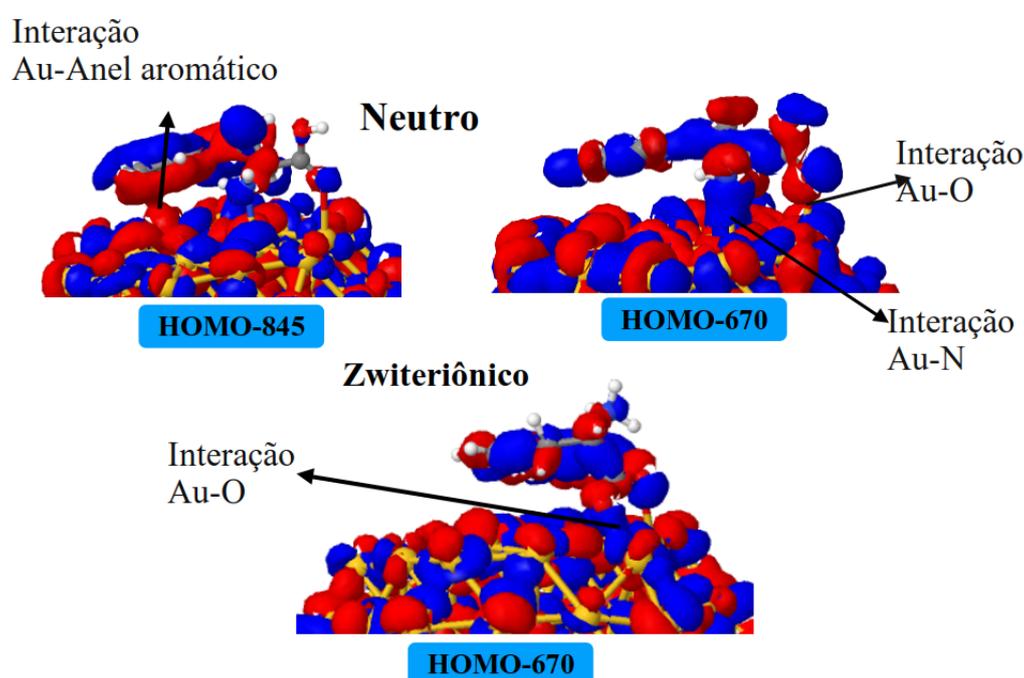


FIGURA 4.8 – Orbitais moleculares ocupados dos adutos formados entre a nanopartícula e o triptofano nos estados de protonação neutro (Em cima) e zwitteriônico (Em baixo). Na figura em baixo temos o número do orbital em relação ao HOMO. O isovalor utilizado para o plot foi de $2,0 \cdot 10^{-4} e\text{\AA}^{-3}$

Os resultados obtidos se encontram em consonância com os estudos propostos por Abdalmoneam *et al.*,^{191,193} Ganji *et al.*¹⁹² e Joshi *et al.*,¹⁹⁴ que demonstram a existência de adutos formados entre nanoestruturas de ouro o triptofano em que o aminoácido liga-se à superfície da AuNP pelo anel de indol, oxigênio do grupo carboxilato e nitrogênio do grupo amino. Particularmente a ligação de indol dá-se pela interação dos elétrons- π do anel aromático de indol e a superfície das AuNPs estudadas, conforme demonstrado na presente tese.

4.5- Análise das interações entre a AuNP e os aminoácidos contendo grupos nitrogenados em sua cadeia lateral

Nesta categoria se encontram aminoácidos que possuem em comum a característica de apresentarem sua cadeia lateral rica em grupos nitrogenados, além do já disponibilizado, se enquadrando nesta categoria, a lisina com um grupo amino no final da sua cadeia lateral, a arginina com o grupo guanidino localizados de forma terminal na cadeia lateral e a histidina em que a cadeia lateral é formada por um heterocíclico aromático o anel de imidazol (FIGURA 4.9). Esses compostos apesar de serem quimicamente diferentes entre si, serão agrupados em uma mesma seção para que sejam analisados os efeitos da presença de grupos nitrogenados em relação à interação com a superfície da nanoestrutura.

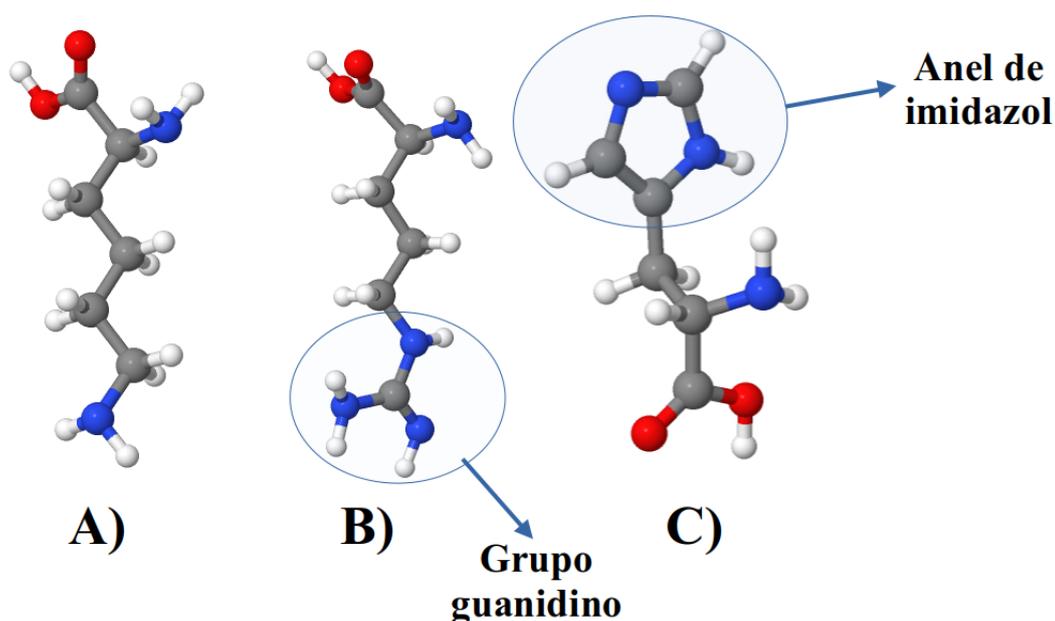


FIGURA 4.9 – Estrutura dos aminoácidos neutros que contém grupos nitrogenados em sua cadeia lateral no estado de protonação neutro. Em A) a lisina, B) a arginina e C) a histidina. Todos os aminoácidos estão otimizados em nível de teoria semiempírico usando o hamiltoniano GFN1-xTB. Estão destacados os grupo guanidinos da arginina e o anel de indol da histidina.

Ao interagir os aminoácidos mencionados com a nanoestrutura de ouro, observa-se que todos estes possuem em comum a capacidade de interagir com o ouro através de grupos nitrogenados sendo que na lisina, a interação ocorre via grupo amino ligado ao carbono quiral e o existente na cadeia lateral.

A interação por meio da carbonila para o aduto formado a partir da estrutura no estado de protonação neutro e carboxilato para o caso da estrutura formada a partir dos aminoácidos nos estados de protonação zwitteriônico, também ocorre, obedecendo aos padrões típicos já observados para o caso dos aminoácidos com cadeia lateral hidrofóbica de cadeia alifática ou aromática. Dada as particularidades da adsorção da arginina, enfatizaremos agora a discussão sobre os padrões de adsorção deste aminoácido e a lisina e a histidina, estarão presentes nos apêndices (FIGURAS A.33 à A.37).

A arginina apresenta a tendência a adsorver na superfície da AuNP através de grupos nitrogenados, em particular por meio dos grupos amino ligado ao carbono quiral e imino situado na parte terminal da cadeia lateral, para o estado de protonação neutro e por meio do grupo carboxilato ligado ao carbono quiral, para o caso da interação com o amino no estado de protonação zwitteriônico, que podemos verificar na FIGURA 4.10. Ao analisarmos as funções de distribuições radiais de pares (FIGURA 4.10-C e FIGURA 4.10-D) para cada interação, observa-se que as curvas associadas às interações Au-N para o aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação neutro são mais intensa que a curva associada à interação Au-O, tendo sua intensidade reduzida em relação à Au-N⁴ (nitrogênio do grupo amino) e Au-N² (nitrogênio do grupo amino ligado ao carbono quiral), demonstrando que para o estado de protonação neutro, a interação ocorre essencialmente através dos grupos nitrogenados existentes na estrutura. Para o caso da estrutura formada através da adsorção do aminoácido no estado de protonação zwitteriônica, ocorre o aumento da interação Au-O, uma vez que a interação para este caso ocorre somente por meio dos O dos carboxilatos e por meio do grupo imino existentes na cadeia lateral.

Ao determinarmos as ordens de ligações de Wilberg (TABELA 4.4) para os adutos formados entre a AuNP e a arginina nos estados de protonação neutro e zwitteriônico, nota-se que a interação Au-O (oxigênio da carbonila). As intensidades de ordens de ligação Au-N calculadas são maiores ou de igual intensidade às dos adutos já estudados, e em particular o nitrogênio pertencente à amina ligada ao carbono quiral e da imina do grupo guanidino, possuem as maiores ordens de ligações para este aduto, o que ressalta a tendência obser-

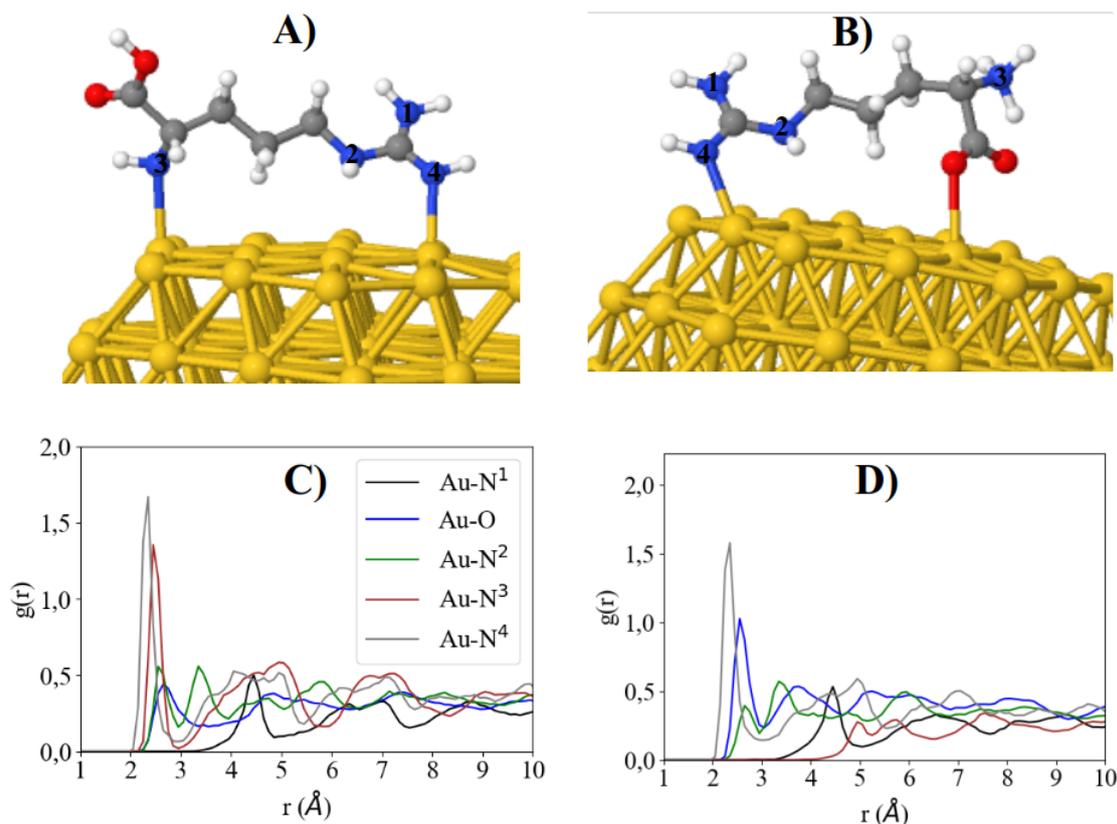


FIGURA 4.10 – Estrutura dos adutos formados pela interação entre a AuNP e a arginina nos estados de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B) e Funções de distribuições radiais de pares dos adutos das ligações Au-O (carbonila e hidroxila) e Au-N resultantes da interação entre AuNP e a arginina na forma neutra (C) e zwitteriônica (D). Na Legenda Au-N¹ corresponde a um nitrogênio proveniente do grupo NH₂ da cadeia lateral, Au-N² nitrogênio proveniente do grupo NH, amina secundária da cadeia lateral, Au-N³ nitrogênio proveniente do grupo NH₂, do carbono quiral e Au-N⁴ nitrogênio proveniente da imina do grupo guanidino. Na FIGURA, os átomos de ouro estão em amarelo, carbono em cinza, oxigênio em vermelho, nitrogênio em azul e hidrogênio em gelo.

vada no estudo das funções de distribuição radial atribuída às interações Au-N possam maior intensidade que a Au-O para os adutos formados no estado de protonação neutro.

Ao analisarmos os orbitais moleculares (FIGURA 4.11) para os adutos nos estados de protonação neutro e zwitteriônico, nota-se que há regiões em fases entre os grupos nitrogenadas da arginina e a nanoestrutura, o que de forma qualitativa em conjunto com as ordens de ligações e as funções de distribuição radial de pares, confirmam que há uma interação que há uma interação covalente de baixa intensidade.

Os resultados apresentados se correlacionam com os apresentados a literatura em particular aos propostos por Domínguez-Castro, Hernández e Guzmán¹⁹⁵ que encontraram adutos formados entre o cluster de Au₂₅ com su-

TABELA 4.4 – Ordem de ligação de Wiberg para as ligações Au-O¹, Au-O², Au-N¹, Au-N², Au-N³ e Au-N⁴, para a interação da nanopartícula de ouro com a arginina em seus estados de protonação neutro e zwitteriônico.

Ordem de ligação de Wiberg		
Ligação	Neutro	Zwitteriônico
Au-N ¹	<0,1	<0,1
Au-N ²	0,12	0,11
Au-N ³	0,28	<0,1
Au-N ⁴	0,31	0,35
Au-O ¹	<0,1	0,16
Au-O ²	<0,1	0,17

Au-N¹ corresponde a um nitrogênio proveniente do grupo NH₂ do grupo guanidino,

Au-N² nitrogênio proveniente do grupo NH, amina secundária da cadeia lateral,

Au-N³ nitrogênio proveniente do grupo NH₂, do carbono quiral

Au-N⁴ nitrogênio proveniente do C=N do grupo guanidino

Au-O¹ oxigênio proveniente do grupo carbonila

Au-O² oxigênio proveniente do grupo hidroxila do grupo carboxila

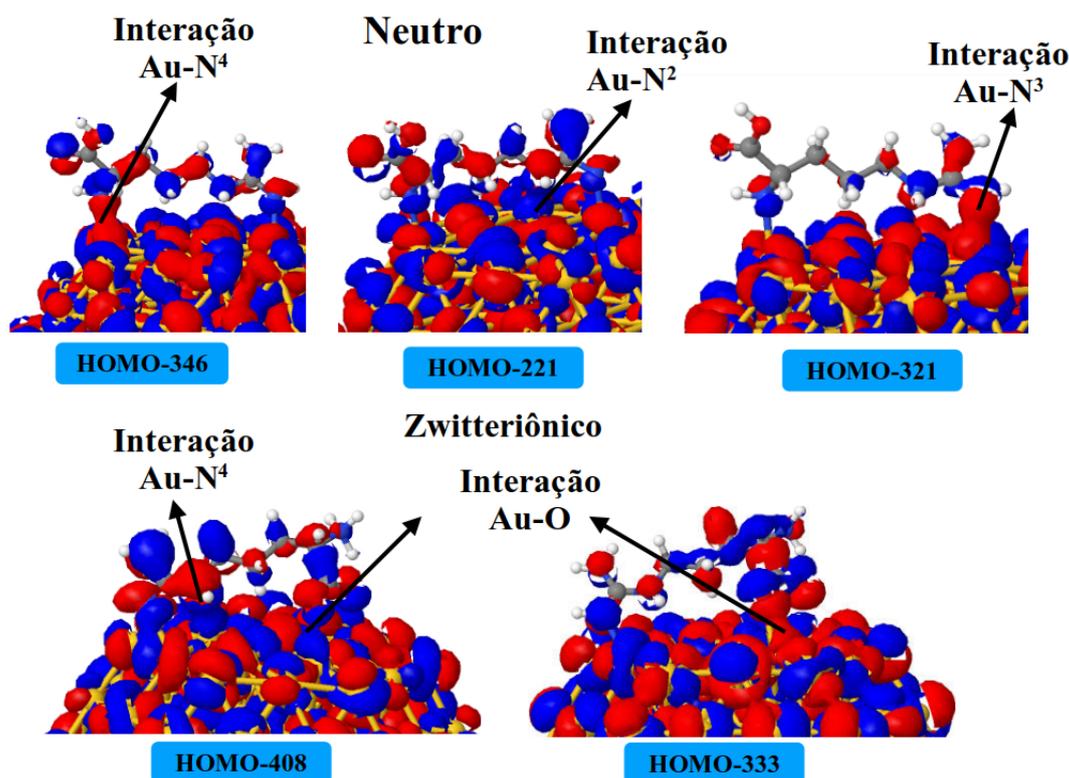


FIGURA 4.11 – Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a arginina nos estados de protonação neutro (em cima) e zwitteriônico (em baixo). Na legenda Au-N⁴: nitrogênio proveniente de um grupo imina, Au-N²: nitrogênio proveniente de uma amina secundária da cadeia lateral, Au-N³: nitrogênio proveniente de uma amina primária da cadeia lateral. Isovalor utilizado: $5,0 \times 10^{-3} e/\text{Å}^3$

perfície majoritariamente contida na direção [111] com a arginina interagindo com o plano referido através da imina do grupo guanidino e carbonila do grupo carboxila da arginina e por Taha e Lee¹⁹⁶ em que foram encontrados interações Au-N de caráter covalente polar ao se interagir peptídeos contendo resíduos de arginina em sua estrutura.

4.6- Análise das interações entre a AuNP e os aminoácidos com grupos ácidos em sua cadeia lateral

Neste grupo se encontram presentes aminoácidos que apresentam grupos ácidos em sua cadeia terminal, se enquadrando neste grupo os ácidos aspárticos e glutâmico que apresentam um grupo carboxila na terminação da sua cadeia lateral. Os aminoácidos deste grupo possuem a tendência a adsorverem-se na superfície da AuNP através do nitrogênio do carbono quiral e oxigênio da carbonila dos grupos carboxila presente nas extremidades da cadeia lateral, para o caso do aminoácido no estado de protonação neutro e somente por meio dos grupos oxigenados para os caso das estruturas nos estados de protonação zwitteriônica, conforme podemos observar na FIGURA 4.12 .

Ao analisamos as funções de distribuição radiais de pares (FIGURA 4.13) para os pares Au-O e Au-N para o aduto formado entre a AuNP e o ácido glutâmico nos estados de protonação neutro e zwitteriônico, observa-se que a interação Au-N continua a ser mais intensa que as interações provenientes dos oxigênios do grupo carbonila e do grupo carboxila quando no estado de protonação neutro e para o aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônico, a interação via o grupo carboxilato passa a ser a de maior intensidade e o grupo $-NH_3^+$, passa a interagir com a superfície da AuNP somente em distâncias superiores a 5,0 Å.

A análise das ordens de ligação para os pares Au-N e Au-O (carbono quiral e cadeia lateral), (TABELA 4.5) para os adutos formados a partir da interação entre os ácidos aspártico e glutâmico e a nanopartícula, mostram baixas ordens de ligações para os pares de ligação, como para os demais aminoácidos estudados, o que aponta de que a interação entre a nanopartícula de ouro e o ácido glutâmico, seja de caráter mais covalente, uma vez que podemos

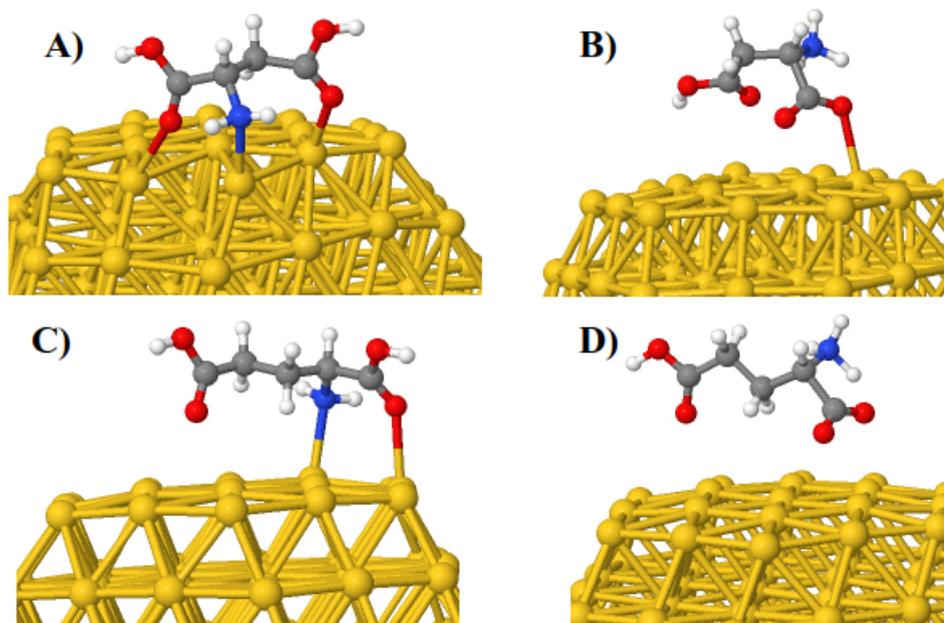


FIGURA 4.12 – Estrutura dos adutos formados pela interação entre a AuNP e o ácido aspártico nos estados de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B) e ácido glutâmico nos estados de protonação neutro (C) e zwitteriônico (D). Na Figura, os átomos de ouro estão em amarelo, carbono em cinza, oxigênio em vermelho, nitrogênio em azul e hidrogênio em gelo.

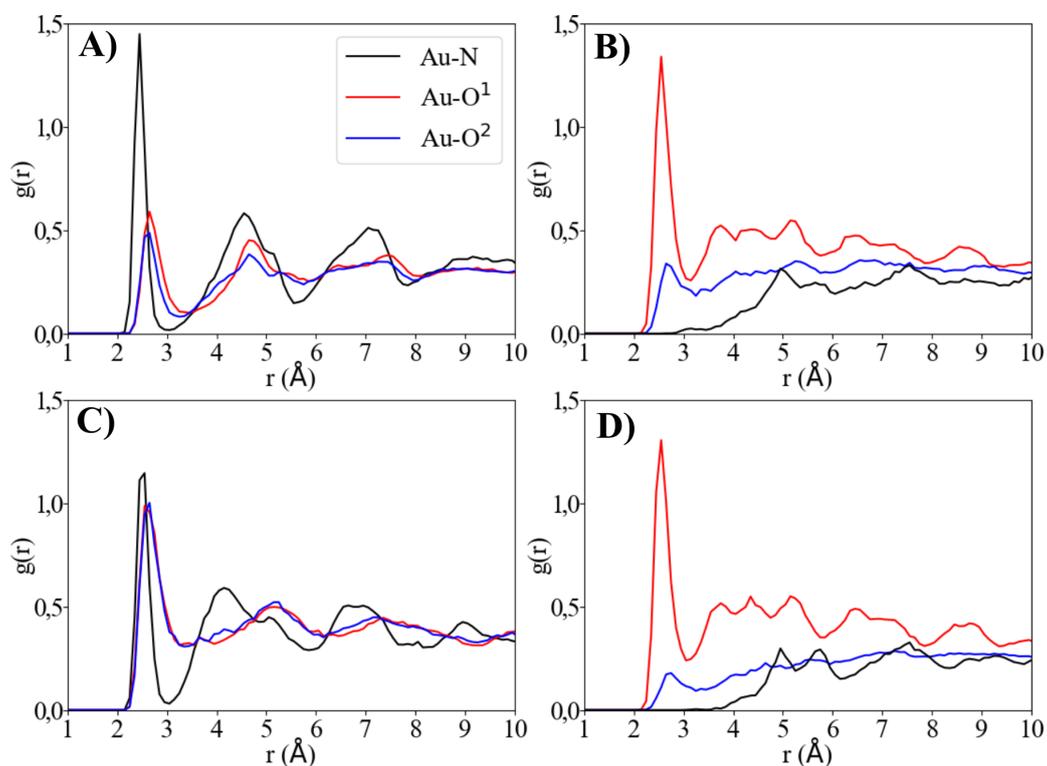


FIGURA 4.13 – Funções de distribuição radial de pares dos adutos das ligações Au-O e Au-N resultantes da interação entre AuNP e o ácido aspártico no estado de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B) e o ácido glutâmico no estado de protonação neutro (C) e zwitteriônico (D). Na Legenda Au-O¹ corresponde ao oxigênio proveniente da carboxila ligada ao carbono quiral e Au-O² oxigênio proveniente da grupo carboxílico da cadeia lateral.

notar orbitais moleculares dos átomos de oxigênio e nitrogênio em fase com os da superfície da AuNP (FIGURAS 4.14 e 4.15) seja quando os estados de protonação neutro ou zwitteriônico são adsorvidos na superfície da AuNP.

TABELA 4.5 – Ordem de ligação de Wiberg para as ligações Au-O1, Au-O2 e Au-N para a interação da nanopartícula de ouro com Ácido aspártico e Ácido Glutâmico.

Ordem de ligação de Wiberg						
	Neutro			Zwitteriônica		
Aminoácidos	Au-O1	Au-O2	Au-N	Au-O1	Au-O2	Au-O3
Ácido Aspártico	0,10	0,10	0,26	0,21	0,17	<0,1
Ácido Glutâmico	0,14	0,15	0,22	0,17	0,14	<0,1

O¹: O do grupo carboxila, ligado ao Carbono quiral
 O²: O pertencente ao grupo carboxila da cadeia lateral
 O³: O pertencente ao grupo carboxilato da cadeia lateral

Como o recobrimento é baixo conforme podemos perceber nas FIGURAS 4.14 e 4.15 implica em ordens de ligações mais baixas, o que implica que a ligação covalente formada entre a superfície e o aminoácido seja de baixa intensidade. Além disso, a interação Au-N continua sendo a de maior intensidade para o aduto com os ácidos no estado de protonação neutro, sendo menos intensa somente para a estrutura formada pelo aduto zwitteriônico, que apresenta a ligação Au-N com ordem de ligação < 0,1. Nota-se que também que o aumento da cadeia carbônica para o aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação neutro aumenta a intensidade da interação Au-O, uma vez que a ordem de ligação aumenta.

Os resultados discutidos para as interações da AuNP com os ácidos aspárticos e glutâmicos se encontram em concordância com estudos da literatura, uma vez que moléculas orgânicas contendo grupos ácidos protonados ou não, costumam ser empregadas em etapas de estabilização de nanopartículas de ouro, e nestas estruturas é comum que as estruturas possam ter um certo caráter covalente, porém de baixa intensidade.¹⁹⁷

4.7- Análise das interações entre a AuNP e os aminoácidos com grupos amida em sua cadeia lateral

Neste grupo se enquadram os aminoácidos que possuem o grupo amida na porção terminal de sua cadeia lateral, se enquadrando aqui os ami-

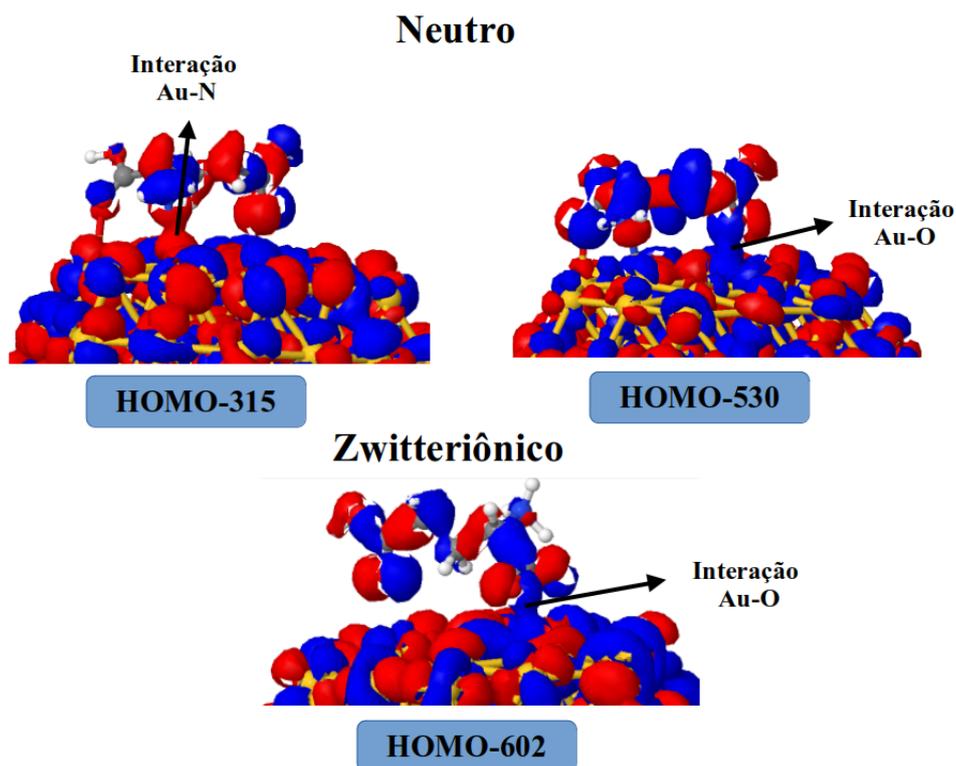


FIGURA 4.14 – Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e o ácido aspártico nos estados de protonação neutro (em cima) e zwitteriônico (em baixo). Isovalor utilizado: $5,0 \times 10^{-3} e/\text{Å}^3$

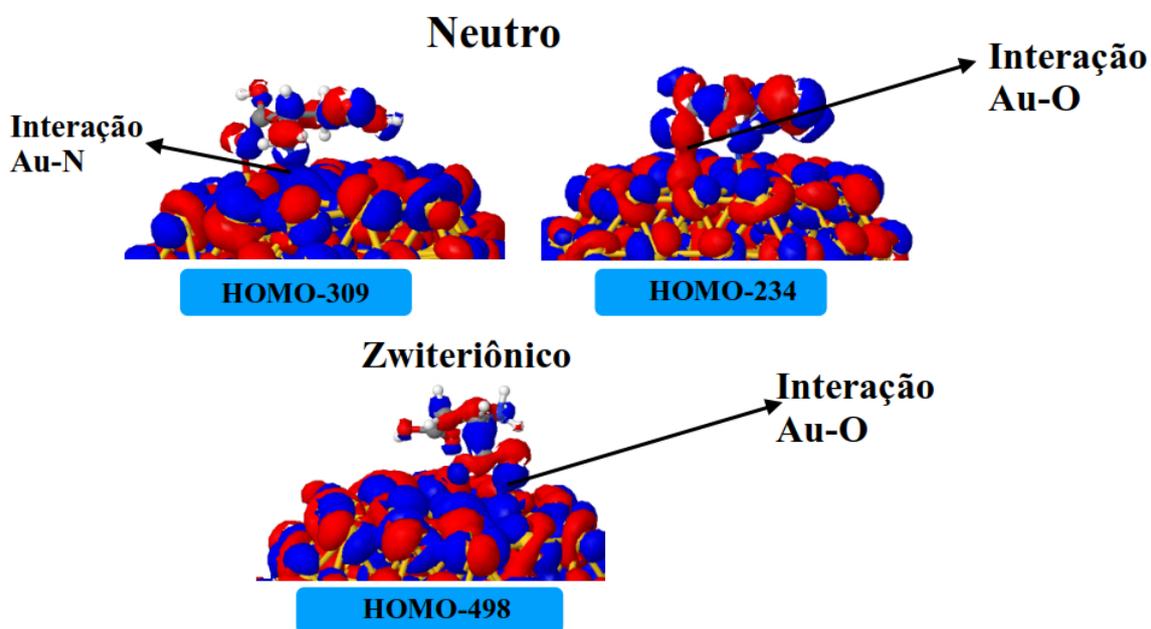


FIGURA 4.15 – Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e o ácido glutâmico nos estados de protonação neutro (em cima) e zwitteriônico (em baixo). Isovalor utilizado: $5,0 \times 10^{-3} e/\text{Å}^3$

noácidos L-asparagina e L-glutamina. O padrão de adsorção destes dois aminoácidos seguem pelos grupos amino ligado ao carbono quiral e carbonila do grupo carboxila ligado ao carbono quiral e existente em sua cadeia lateral. Similarmente como fizemos nas seções anteriores, abordaremos um aminoácido que para este caso em específico é a asparagina.

Ao partirmos para a análise das funções de distribuição radial de pares (FIGURA 4.16) para as interações Au-O e Au-N para a asparagina, nota-se que a predominância da interação Au-N (NH_2 ligado ao carbono quiral) sobre as interações Au-O (grupo carbonila) para o caso do aduto formado pelo estado de protonação neutro e no caso do estado de protonação zwitteriônico, observamos que os picos associados ao grupo NH_2 terminal da cadeia lateral não possuem influência sobre a adsorção, uma vez que só são encontrados picos de adsorção em distâncias que não são típicas de ligação, o que mostra que a interação é fraca, embora o esperado seja que a interação apresentasse uma intensidade próxima ao do mesmo grupo ligado ao carbono quiral no raio de 2,5 Å.

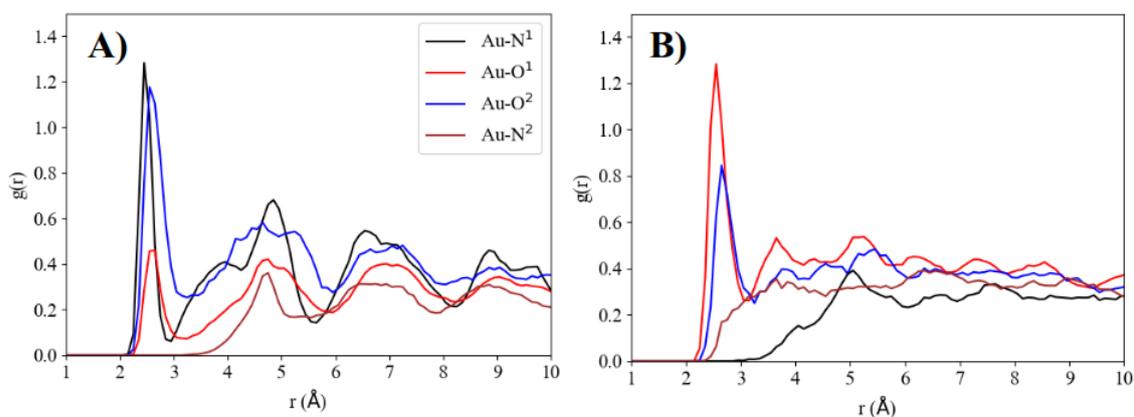


FIGURA 4.16 – Funções de distribuição radial de pares dos adutos das ligações Au-O e Au-N resultantes da interação entre AuNP e a asparagina no estado de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B). Na Legenda Au-O1 corresponde ao oxigênio proveniente da carboxila ligada ao carbono quiral e Au-O2 oxigênio proveniente da grupo carboxílico da cadeia lateral, Au-N1 nitrogênio ligado ao carbono quiral e Au-N2 nitrogênio proveniente do grupo amida existente na ponta da cadeia lateral.

Ao analisarmos os orbitais moleculares e as ordens de ligações (TABELA 4.6) associados às interações entre a asparagina e o glutamina e a AuNP, podemos encontrar resultados similares aos dos adutos formados pelos ácidos aspártico e glutâmico com a diferença que as interações Au-O e Au-N entre os referidos aminoácidos e a nanoestrutura, se intensificam em relação aos

ácidos aspártico e glutâmico, além dos orbitais moleculares (FIGURA 4.17) que sobreposições somente entre a AuNP e os sítios nitrogenados e carboxilados.

TABELA 4.6 – Ordem de ligação de Wiberg para as ligações Au-O1, Au-O2, Au-N1 e Au-N2 para a interação da nanopartícula de ouro com asparagina e glutamina.

Ordem de ligação de Wiberg									
Aminoácidos	Neutro				Zwitteriônico				
	Au-O ¹	Au-O ²	Au-N ¹	Au-N ²	Au-O ¹	Au-O ²	Au-O ³	Au-N ¹	Au-N ²
Asparagina	0,18	0,17	0,23	<0,1	0,12	0,21	0,18	<0,1	<0,1
Glutamina	0,13	0,15	<0,1	<0,1	0,18	0,13	0,10	<0,1	<0,1

O¹: O do grupo carboxila, ligado ao Carbono quiral
 O²: O pertencentes ao grupo carboxila da cadeia lateral
 O³: O pertencentes ao grupo carboxilato ligado ao carbono quiral
 N¹: N pertencentes ao grupo carboxilato ligado ao carbono quiral
 N²: N pertencentes ao grupo amida

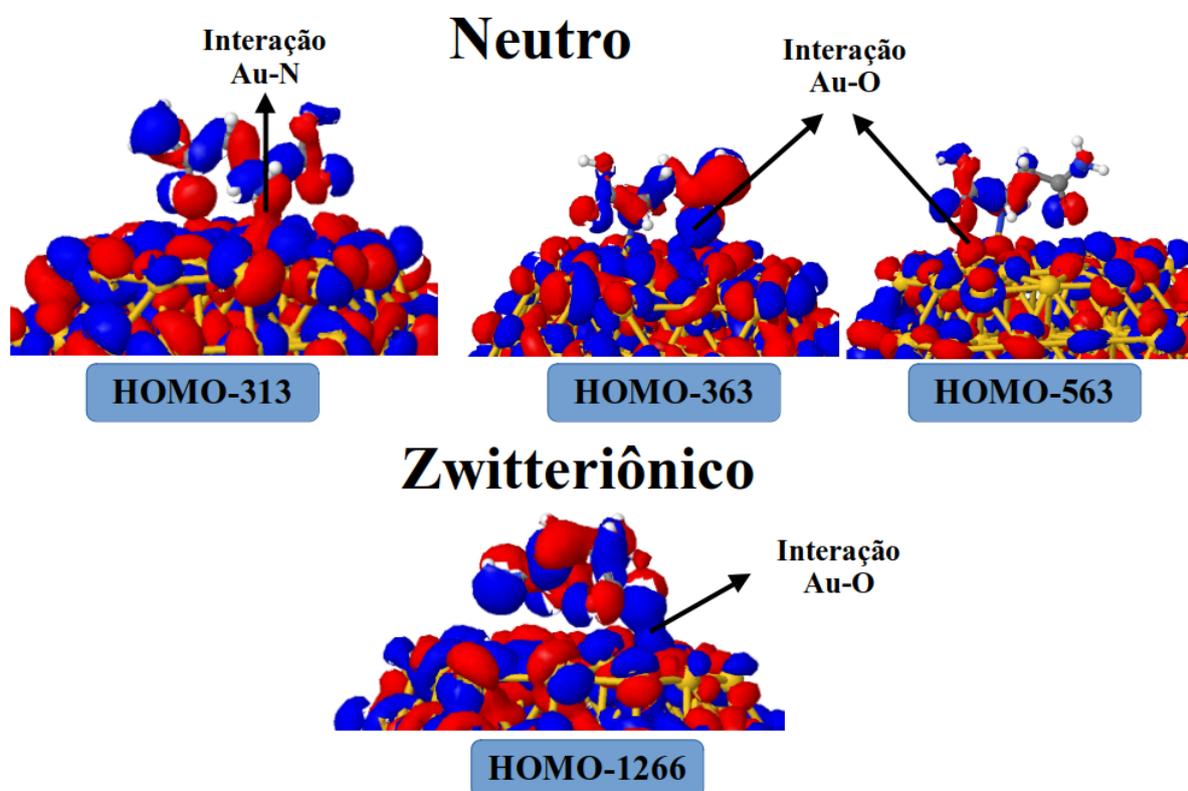


FIGURA 4.17 – Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a asparagina nos estados de protonação neutro (em cima) e zwitteriônico (em baixo). Isovalor utilizado: $5,0 \times 10^{-3} e/\text{Å}^3$.

4.8- Análise das interações entre a AuNP e a cisteína e a metionina

A cisteína e a metionina são aminoácidos que possuem em sua cadeia lateral, grupos sulfurados, no caso da cisteína o grupo tiol ($-\text{SH}$) e o tioéter

para a metionina ($-\text{SCH}_3$), ao adsorver-se os referidos aminoácidos na superfície da nanoestrutura, nota-se que ocorre uma interação via enxofre da cadeia lateral, além dos grupos funcionais já vistos, ou seja, adsorções através dos grupos carbonila e amino ligados ao carbono quiral (FIGURA 4.18). Além do aduto formado entre a AuNP e a cisteína no estado de protonação zwitteriônico não ser estabilizado pela AuNP, tendo portanto a cisteína somente o aduto com o estado de protonação neutro. Os padrões estruturais de interações já eram esperados uma vez que tipicamente a literatura reporta a interação de moléculas contendo grupos sulfurados com nanoestruturas baseadas em ouro.

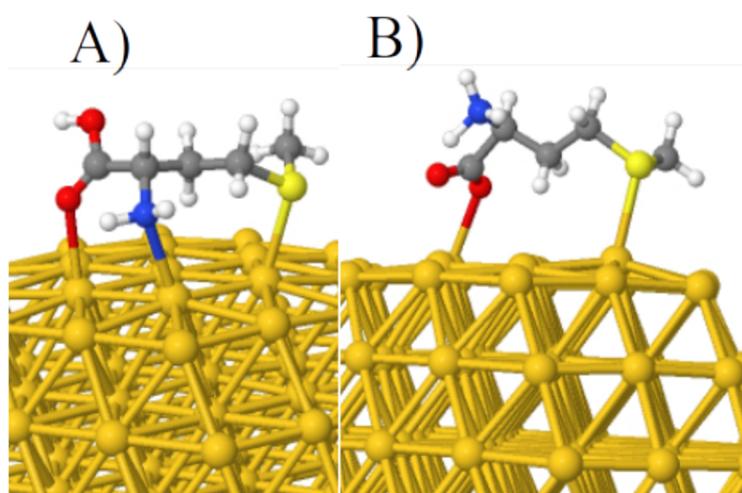


FIGURA 4.18 – Estrutura dos adutos formados pela interação entre a AuNP e a metionina no estado de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B). Na figura, os átomos de ouro estão em amarelo-ouro, carbono em cinza, oxigênio em vermelho, nitrogênio em azul, hidrogênio em gelo e enxofre em amarelo.

A análise das funções de distribuição radial de pares (FIGURA 4.19) das interações Au-O, Au-S e Au-N para os adutos formados para a interação entre a cisteína e metionina em seus estados de protonação neutro e zwitteriônico, mostram os mesmos padrões resultantes das interações entre os aminoácidos previamente utilizados e a AuNP, isto é, picos Au-N mais intenso no estado de protonação neutro e seu consequente desaparecimento quando o estado de protonação zwitteriônico é utilizado para a adsorção com consequente aumento de intensidade da interação Au-O. A diferença para o caso da cisteína e metionina reside no fato que a interação dominante para esses adutos passa a ser a Au-S, em $2,5 \text{ \AA}$, distância típica de ligação com exceção da metionina no estado de protonação neutro que apresenta o pico Au-N em $2,5 \text{ \AA}$, como o mais

intenso. Esta diferença entre a cisteína e metionina nos estados de protonação neutros ocorre porque no estado de protonação neutro, o grupo tiol ($-\text{SH}$) da cisteína interage de forma mais intensa com a AuNP, do que o tioéter ($-\text{SCH}_3$) da metionina, embora sua intensidade em relação aos grupos Au-N se torne quase similar.

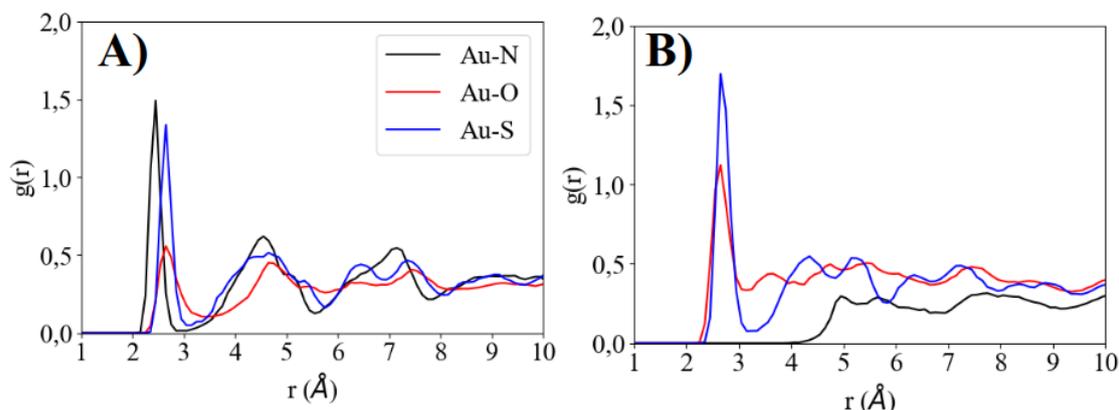


FIGURA 4.19 – Funções de distribuição radial de pares dos adutos das ligações Au- O, Au-N e Au-S resultantes da interação entre a AuNP e a metionina nas formas neutras (A) e zwitteriônica (B).

A análise das ordens de ligação para as interações Au-S, Au-N e Au-O (TABELA 4.7) mostram ordens de ligações de intensidade similares às observadas para os aminoácidos previamente estudados com a diferença que a interação Au-S do aduto formado a partir da metionina no estado de protonação neutro corresponde ao demais aminoácidos é a segunda ordem de ligação mais intensa encontrada até o presente momento. Ao relacionarmos as ordens de ligações com as funções de distribuição radial, para a metionina em seus estados de protonação neutro e zwitteriônico e o aduto formado pela cisteína no estados de protonação neutro, observa-se que o $g(r)$ gera um pico intenso em $2,5 \text{ \AA}$, que corresponde à distância de ligação, para a interação Au-S, seguida da Au-N e a menos intensa dos sítios de interação é a Au-O, o que significa que os pico definido para a interação Au-S ocorrem porque nos adutos independente do estado de protonação em que se encontra sendo essa a interações mais intensa para esses dois aminoácidos. Ao analisarmos os orbitais moleculares HOMO para os adutos (FIGURA 4.20), observamos há orbitais moleculares em fase com as interações Au-S, Au-N e Au-O para o aduto formado pela metionina no estado de protonação neutro e Au-S e Au-O no estado de protonação zwitteriônica. A

existência de orbitais em fase indica que as interações mencionadas possuem um caráter covalente, no entanto não apresentam uma intensidade tão grande como uma ligação covalente típica que é próximo de 1, ou maior que 1.

TABELA 4.7 – Ordem de ligação de Wiberg para as ligações Au-O, Au-S e Au-N para a interação da nanopartícula de ouro com cisteína e metionina.

Ordem de ligação de Wiberg						
Aminoácidos	Neutra			Zwitteriônica		
	Au-S	Au-O	Au-N	Au-S	Au-O*	
Cisteína	0,28	0,15	0,12	-	-	-
Metionina	0,32	0,15	0,23	0,30	0,19	0,14

* Oxigênios equivalentes, porém devido ao ambiente quirral em que os pares de ligação se encontram os valores de ordens de ligação podem diferir ligeiramente.

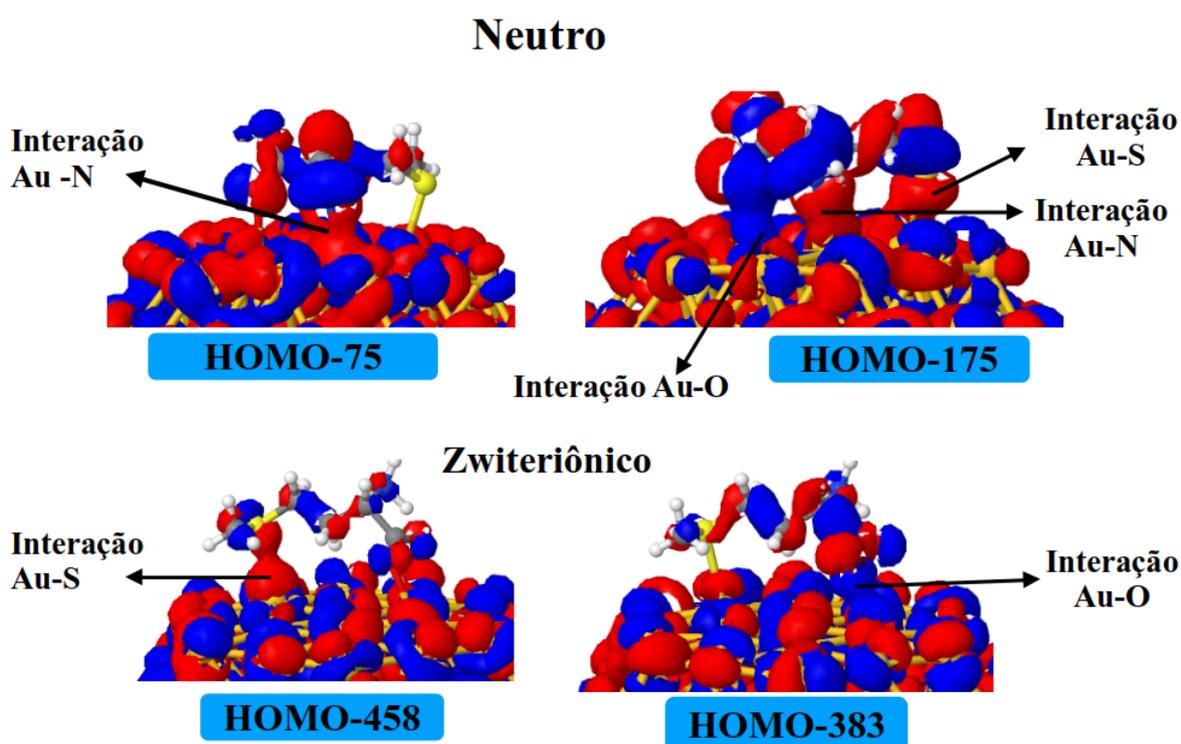


FIGURA 4.20 – Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-S, Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a metionina nos estados de protonação neutro (em cima) e zwitteriônico (em baixo). Isovalor utilizado: $5,0 \times 10^{-3} e/\text{Å}^3$

Os resultados apresentados e discutidos para a interação entre a AuNP e a metionina se encontram em concordância com os reportados na literatura,^{198,199} que apontam que a interação Au-S é relativamente, sendo muitas vezes compreendida em alguns estudos com um caráter similar a de uma ligação covalente, o que explica as regiões em fase nos orbitais HOMO para a interação Au-S, e a interação ser mais intensa que a Au-N, gerando portanto uma

ordem de ligação maior. O resultado mais interessante entre os dois aminoácidos no entanto é o da cisteína que interage com a AuNP somente no estado neutro, em estudos envolvendo a interação da penicilamina com nanoestruturas de ouro, os autores só reportam a interação da penicilamina no estado de protonação neutro,^{200–202} o que pode ser um indicativo que em estruturas similares, há uma certa preferência que ao adsorverem em superfície baseadas em ouro, o façam através do estado de protonação neutro, ou que o estado de protonação zwitteriônico, não estabilize o aduto formado entre elas.

4.9- Estudo da medida de quiralidade de Hausdorff dos adutos formados entre a AuNP e os aminoácidos

Com a finalidade de discutirmos a indução quiral dos aminoácidos procedeu-se ao cálculo da medida de quiralidade de Hausdorff (HCM) (TABELA 4.8) para todos os adutos formados pela interação entre os aminoácidos no estado de protonação neutro e para o estado de protonação zwitteriônico e para as nanoestruturas sem os aminoácidos, isto é, com os aminoácidos retirados e a estrutura otimizada. Ao analisarmos o HCM para os adutos formados pela AuNP e o aminoácido, observa-se que independente do estado de protonação do aminoácido que é adsorvido na nanoestrutura, seja no estado neutro ou zwitteriônico, obtemos valores de HCM diferentes de zero o que mostra que os adutos são quirais, uma vez que a AuNP, antes da funcionalização possui HCM igual a zero. Apesar de ambos os adutos serem quirais, a forma como o estado de protonação do aminoácido adsorve na superfície da AuNP influencia no grau de quiralidade do conjunto nanopartícula-aminoácido. Neste sentido para o aduto formado pela adsorção do aminoácido no estado de protonação neutro os que apresentam maior grau de quiralidade são os formados pelo ácido aspártico, fenilalanina e triptofano e para o caso do aduto constituído pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônico são a tirosina, lisina e arginina.

Como forma de estudar a habilidade que cada aminoácido possui de transferir quiralidade ao nanomaterial, procedeu-se a determinação do HCM retirando-se o aminoácido do aduto e realizando uma nova otimização de geometria, desta forma se verificaria se a indução tinha um caráter permanente, isto

TABELA 4.8 – Medida de quiralidade de Hausdorff dos adutos formados pela AuNP e os aminoácidos nos estados de protonação neutro e zwitteriônico.

Aminoácidos	Neutro		Zwitteriônico	
	AuNP+amin	AuNp	AuNP+amin	AuNp
ácido aspártico	0,09609	0,00483	0,06834310	0,00749
ácido glutâmico	0,08031	0,00549	0,07849269	0,00468
alanina	0,08195	0,00427	0,07938642	0,00363
arginina	0,07729	0,00986	0,08778997	0,00701
asparagina	0,08009	0,00527	0,07678347	0,00692
cisteína	0,07910	0,01155	-	-
glicina	0,08718	0,00515	0,07788571	0,00263
glutamina	0,08551	0,00521	0,08227425	0,00883
histidina	0,08456	0,01349	0,07746699	0,00720
isoleucina	0,08383	0,00685	0,08722793	0,00508
leucina	0,08866	0,00560	0,07510353	0,00498
lisina	0,07792	0,00763	0,09233405	0,00694
metionina	0,07993	0,00630	0,08291430	0,01578
fenilalanina	0,09066	0,01719	0,07932588	0,00433
prolina	0,07365	0,00322	0,06473225	0,00395
serina	0,08355	0,00460	0,08327932	0,02165
tirosina	0,07276	0,00677	0,09375077	0,00416
treonina	0,07915	0,00853	0,07556162	0,02173
triptofano	0,08085	0,00679	0,08798579	0,04152
valina	0,07555	0,00446	0,07990870	0,00309

é, o aminoácido transferiu informação quiral para a nanoestrutura, ou se é temporária, ou seja a estrutura é quiral, somente porque o aminoácido que é quiral está presente no aduto e o conjunto é que o torna quiral. Ao determinar-se o HCM na estrutura sem o aminoácido, observou-se que o HCM voltou a apresentar valores diferentes de zero, o que caracteriza que a indução é permanente, isto é o aminoácido foi capaz de transferir informação quiral para a nanoestrutura. Neste âmbito, a estrutura os aminoácidos que melhor apresentaram a capacidade de transferir quiralidade ao sistema, foram a fenilalanina, histidina, cisteína e arginina quando se encontram adsorvidas na superfície da AuNP no estado de protonação neutro e o triptofano, serina, treonina e metiona, quando adsorvidas no estado de protonação zwitteriônico. A análise apresentada se encontram em concordância com os estudos na literatura, em qual apontam que o HCM dos clusters com estequiometria Au_{13}^{106} e Au_{145}^{84} ao terem suas superfícies funcionalizados com moléculas orgânicas quirais presente HCM diferente de zero e a forma como eles adsorvem pode modular a intensidade do HCM,

uma vez que como o HCM é essencialmente um índice que leva em conta as propriedades físico-geométricas, as distorções da superfície associadas à adsorções químicas, pode ocasionar um aumento leve ou superior do HCM.

4.10- Estudo espectroscópico dos adutos formados entre a AuNP e os aminoácidos

Para analisar a resposta óptica do sistema associada à padrões quirais de adsorções foram calculados os espectros de UV-VIS, dicroísmo circular eletrônico e g-factor, usando a metodologia xTB-sTDA, conforme discutida previamente na seção de metodologia. Nesta seção optamos por analisar exemplos de alguns aminoácidos, em particular analisaremos os adutos formados com a alanina, fenilalanina, triptofano, arginina, ácido glutâmico, asparagina, glutamina e metionina em seus estados de protonação neutro e zwitteriônico. Os espectros dos adutos resultante da interação entre a AuNP e os demais aminoácidos estão presentes na seção dos anexos com as referidas análises.

4.10.1- Adutos formados pelos aminoácidos apolares

Os espectros dos adutos formados entre a nanopartícula e alanina, observa-se que a adsorção da alanina na forma neutra na superfície da nanopartícula de ouro, ocasiona dois efeitos um de deslocamento da banda do aduto de 700 nm para 493 nm (FIGURA 4.21-A). Em relação à espectroscopia quiral, a análise do espectro do dicroísmo circular (FIGURA 4.21-B), revela a formação de 4 bandas no espectro do aduto formado pela estrutura no estado de protonação neutro, sendo duas negativas em 651 e 426 nm e duas positivas em 860 nm e 540 nm enquanto que para a estrutura formado pelo estado de protonação zwitteriônica, ocorre a formação de somente duas bandas uma positiva em 648 nm e uma negativa em 475 nm. A formação de bandas nos adutos em comparação com a AuNP sem os aminoácido que não possui, é um indicativo que a nanoestrutura é quiral, e que a alanina pode induzir quiralidade na nanoestrutura, uma vez que a nanoestrutura sem o aminoácido não apresentou resposta quiral. Ao procedemos ao cálculo do espectro do fator g de dissimetria (g-factor),

ao qual demonstrou que a formação de uma banda positiva em 664 nm para o caso do aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônico e uma banda positiva para o caso do aduto formado pela alanina no estado de protonação neutro com comprimento de onda máximo em 538 nm (FIGURA 4.21-C).

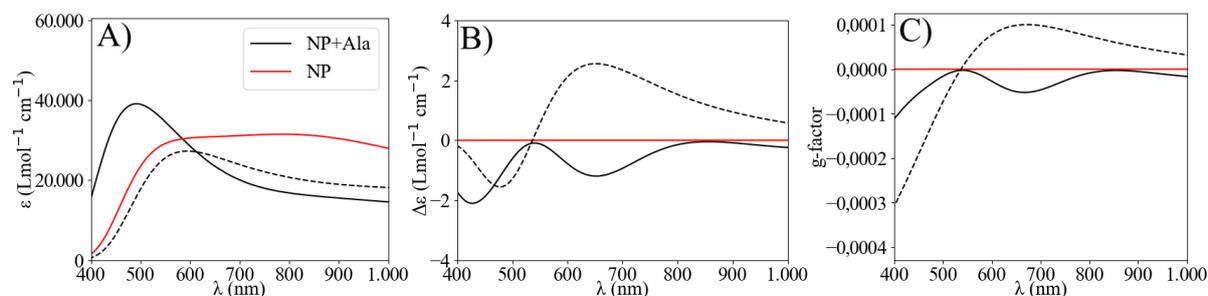


FIGURA 4.21 – Espectros de UV-Vis (A), Dicroísmo circular eletrônico (B) e g-factor (C) da nanopartícula de ouro funcionalizada com a alanina (Ala) no estado de protonação neutro e zwitteriônico. As linhas tracejadas correspondem ao aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônica.

As respostas obtidas nas espectroscopias quirais para os adutos com os aminoácidos nas formas zwitteriônicas e neutras nos permitem inferir que ambos são capazes de induzir quiralidade na nanopartícula, uma vez que as bandas não são associadas ao aminoácido, mas sim à interação entre a nanopartícula e ao aminoácido no estado de protonação neutro e zwitteriônico. Além disso, ao compararmos os espectros do g-factor observamos que o aminoácido no estado de protonação zwitteriônica, apresenta maior intensidade em toda a extensão da janela espectral analisada, o que é um indicativo que a alanina no estado de protonação zwitteriônico, induz quiralidade na nanoestrutura de forma mais intensa que o estado de protonação neutro. As tendências apresentadas para a alanina nos estados de protonação neutro e zwitteriônico, são encontradas para os demais aminoácidos do presente grupo, i.e, leucina, isoleucina, valina e glicina, no tocante aos padrões quirais de adsorção, que trataremos de forma mais detalhada nos apêndices do presente texto.

4.10.2- Adutos formados através da interação com a fenilalanina

Ao realizarmos a adsorção da fenilalanina nos estados de protonação neutra e zwitteriônica na superfície da AuNP, há um aumento da intensidade de adsorção no espectro de UV-Vis (FIGURA 4.22-A) da banda em relação a nanoestrutura sem o aminoácido independente do seu estado de protonação, bem como apresentando deslocamento de bandas e, chegando a se aproximar da zona de absorção do aminoácido, em particular para a espécie zwitteriônica que tem uma banda de absorção em 500 nm .

Ao analisarmos o espectro de dicroísmo circular (FIGURA 4.22-B) do aduto no estado de protonação neutro, observamos a formação de uma banda positiva em 450 nm que é indefinida no espectro de g-factor (FIGURA 4.22-C), por estar perto da região do máximo do espectro de UV-VIS (FIGURA 4.22-A) e para o espectro formado entre a AuNP e o aminoácido no estado de protonação zwitteriônico há 4 bandas no espectro de ECD que correspondem a uma negativa em 718 nm, positiva em 540 nm, negativa em 453 nm e positiva em 409 nm, que são mantidas no espectro de g-factor. Além disso o aduto formado pela estrutura no estado zwitteriônico induz quiralidade de forma menos intenso que o aduto formado pelo estado de protonação neutro. uma vez que o estado de protonação apresenta melhor resposta as espectroscopias quirais em toda a extensão do espectro.

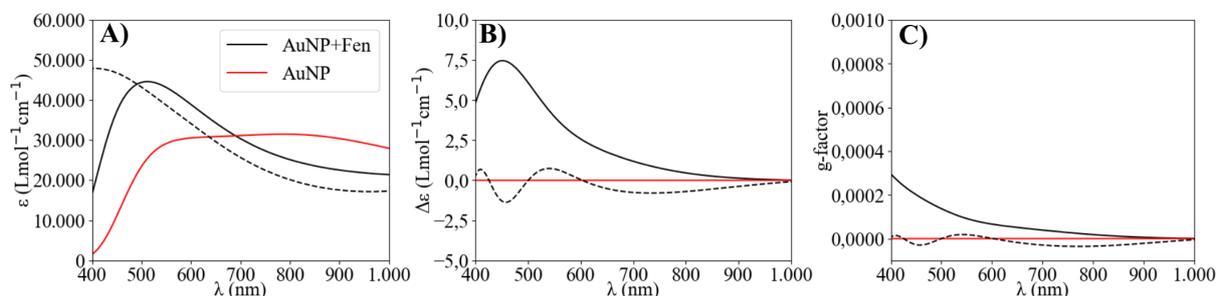


FIGURA 4.22 – Espectros de UV-Vis (A), Dicroísmo circular eletrônico (B) e g-factor (C) da nanopartícula de ouro funcionalizada com a fenilalanina (Fen) no estado de protonação neutro e zwitteriônico. As linhas tracejadas correspondem ao aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônica.

4.10.3- Adutos formados através da interação com o triptofano

A análise do espectro de UV-VIS dos adutos formados através da adsorção do triptofano nos estados de protonação neutra e zwitteriônico, mostra um aumento das intensidade das bandas de absorção dos espectros (detalhar o espectro de UV!) Em relação aos espectros quirais, os adutos formados pelo triptofano na forma neutra e zwitteriônica apresentam resposta nos espectros de dicroísmo circular (FIGURA 4.23-B) com uma banda negativa em 426 nm para o caso do aduto formado pela interação com o aminoácido no estado de protonação zwitteriônico e uma banda positiva em 441 nm para o aduto formado com o aminoácido no estado de protonação neutro. Já para o espectro de g-factor há uma banda positiva em 447 nm para o estado de protonação de neutro (FIGURA 4.23-C) e uma banda positiva em 617 nm para o aduto formado através da adsorção estado de protonação zwitteriônico na superfície da AuNP. A presença de bandas nos espectros de g-factor e dicroísmo circular independente do estado de protonação, indica que o triptofano em seus estados de protonações neutro e zwitteriônico produzem padrões quirais de adsorção, ao se adsorver na nanoestrutura de ouro esférica. Ao compararmos os efeitos das estruturas dos adutos, pode-se observar que o g-factor é mais intenso para o aduto na forma neutra que o para forma zwitteriônica, uma vez que em toda a extensão dos espectros de dicroísmo circular e g-factor o aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação neutra possui maior intensidade em relação ao aduto formado no estado de protonação zwitteriônica.

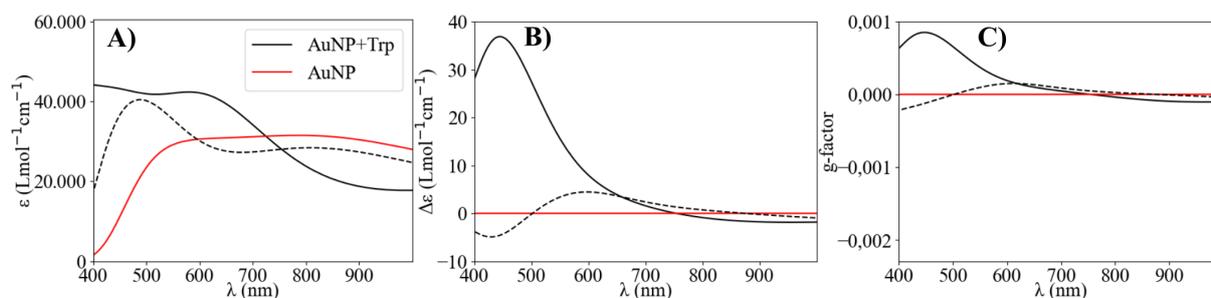


FIGURA 4.23 – Espectros de UV-Vis (A), Dicroísmo circular eletrônico (B) e g-factor (C) da nanopartícula de ouro funcionalizada com o triptofano (Trp) no estado de protonação neutro e zwitteriônico. As linhas tracejadas correspondem ao aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônica.

4.10.4- Adutos formados através da interação com a arginina

A adsorção da arginina na superfície da nanoestrutura nos estados de protonação neutro e zwitteriônico, ocasionou um aumento de intensidade em relação ao espectro da estrutura sem os aminoácidos e a formação de uma banda em 476 nm no caso do aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação neutro e em 750 nm para o aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônico (FIGURA 4.24-A).

Ao analisarmos os espectros quirais, observamos a presença de bandas no dicroísmo circular para a arginina em ambos os estados de protonação, particularmente para o aduto formado a partir do aminoácido no estado de protonação neutro, temos a presença de uma banda no espectro de ECD, sendo que para o aduto formado através do estado de protonação neutro há uma banda negativa em 514 nm, enquanto que para o estado de protonação zwitteriônico positiva em 610 nm. Uma vez que as bandas dos adutos nos estados de protonação neutro e zwitteriônico, apesar de estarem deslocadas são simétricas entre si uma positiva, e outra negativa, é um indício que o estado de protonação influencia a orientar a quiralidade do conjunto AuNP-Arg. Essa mesma conclusão passa a ser confirmada ao analisarmos os espectros de g-factor (FIGURA 4.24- C), onde observamos a presença das duas bandas, presentes no espectro de ECD, corroborando a ideia de que o estado de protonação influencia na orientação do conjunto AuNP-ligante. Pela influência, fica claro também que a arginina independente do seu estado de protonação neutro ou zwitteriônico, é capaz de induzir quiralidade na nanopartícula.

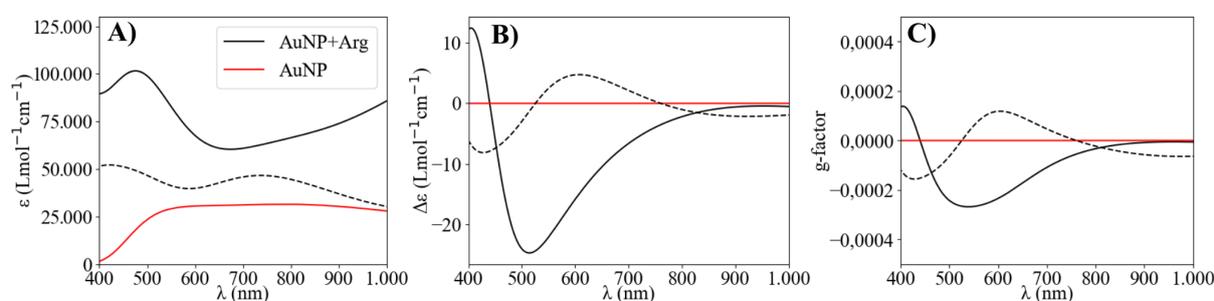


FIGURA 4.24 – Espectros de UV-Vis (A), Dicroísmo circular eletrônico (B) e g-factor (C) da nanopartícula de ouro funcionalizada com a arginina (Arg) no estado de protonação neutro e zwitteriônico. As linhas tracejadas correspondem ao aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônica.

4.10.5- Adutos formados através da interação com o ácido glutâmico

A adsorção do ácido glutâmico nos estados de protonação neutro e zwitteriônico resultou na formação de uma única banda com máximo em 486 nm no estado de protonação zwitteriônico com um mínimo de 564 nm para o estado de protonação neutro, no espectro de absorção do UV-VIS (FIGURA 4.25-A) . A presença de bandas no espectro de dicroísmo circular (FIGURA 4.25-B) é um indicativo que o conjunto AuNP-ligante apresenta atividade óptica e portanto é quiral, além de mostrar que o estado de protonação do aminoácido possui influência sobre a quiralidade da nanoestrutura, especificamente, os dados apontam que ao adsorver-se os aminoácidos no estado de protonação neutro, a estrutura resultante tem orientação no sentido horário, enquanto que para o estado de protonação zwitteriônico a estrutura resultante é orientada no sentido anti-horário.

Ao analisarmos os espectros de *g-factor* (FIGURA 4.25-C) observamos que as bandas que a indução quiral promovida pelos ácidos aspártico nos estados neutro e zwitteriônico e ácido glutâmico no estado neutro se aproximam da intensidade da nanoestrutura antes da adsorção, sendo que o aminoácido que melhor se destacou em termos de indução quiral, apresentando uma intensidade do aduto formado pelo triptofano, que apresentou melhor resposta quiral, até o presente momento.

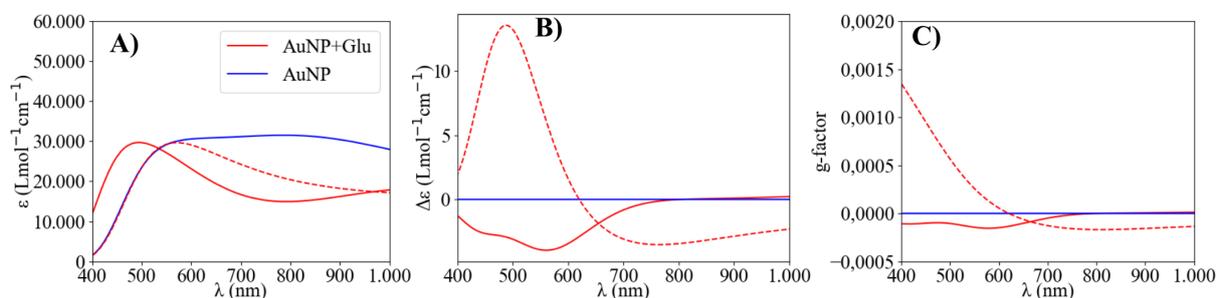


FIGURA 4.25 – Espectros de UV-Vis (A), Dicroísmo circular eletrônico (B) e *g-factor* (C) da nanopartícula de ouro funcionalizada com a glutamina (Glu) no estado de protonação neutro e zwitteriônico. As linhas tracejadas correspondem ao aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônica.

4.10.6- Adutos formados através da interação com a asparagina

A interação entre AuNP e asparagina nos estados de protonação neutro e zwitteriônico, ocorreu com o deslocamento das bandas do espectro de UV (FIGURA 4.26-A) da AuNP para 500 nm e aumento da intensidade das bandas dos adutos formados pela glutamina nos estados de protonação neutro e zwitteriônico e asparagina no estado de protonação zwitteriônico.

No que tange à espectroscopia quiral em particular ao dicroísmo circular eletrônico (FIGURA 4.26-B), ocorre a formação de duas bandas sendo uma positiva em 700 nm e uma negativa em 400 nm, para o aduto formado pela asparagina no estado de protonação zwitteriônico e uma banda em 500 nm para o caso do aduto formado no estado de protonação neutro. Além disso o aduto formado pelo estado de protonação zwitteriônico, consegue haver uma resposta mais intensa na espectroscopia quiral (FIGURA 4.26-B e FIGURA 4.26-C) em toda a extensão dos espectros de dicroísmo circular eletrônico e g-factor. O que implica que uma mudança de polaridade do solvente pode modular a quiralidade do aduto formado entre a nanoestrutura e a asparagina.

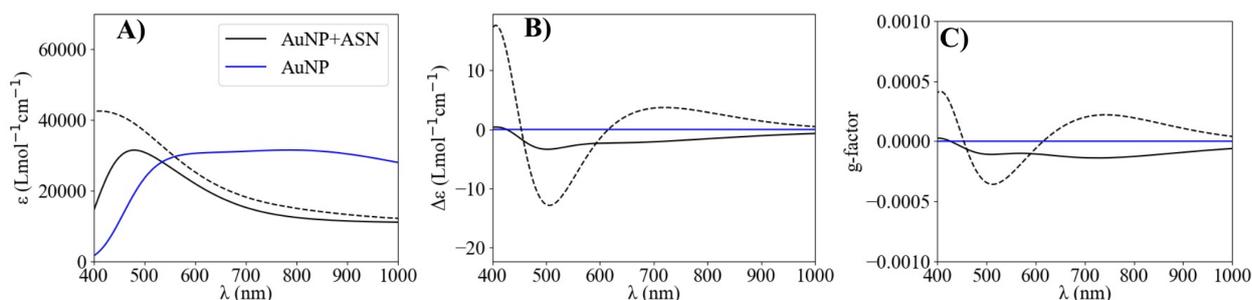


FIGURA 4.26 – Espectros de UV-Vis (A), Dicroísmo circular eletrônico (B) e g-factor (C) da nanopartícula de ouro funcionalizada com a asparagina (Asn) no estado de protonação neutro e zwitteriônico. As linhas tracejadas correspondem ao aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônica.

4.10.7- Aduto formado através da interação com a metionina.

A adsorção da metionina na superfície da nanopartícula de ouro, ocasionou um aumento da intensidade da absorção no espectro de UV-VIS (FIGURA 4.27-A) em relação à nanoestrutura sem o aminoácido e a formação de

duas bandas em 400 nm e 645 nm para o estado de protonação neutro e 426 nm para o estado zwitteriônico.

Ao analisarmos os espectros quirais, particularmente para o dicroísmo circular eletrônico (FIGURA 4.27-B), observa-se a presença de duas bandas negativas em 615 nm e 418 nm e uma positiva em 518 nm. A existência de resposta quiral para os adutos formados entre os dois aminoácidos indicam claramente a tendência que a metionina possuem de induzir quiralidade na nanoestrutura ao adsorver em sua superfície nos estados de protonação neutro e zwitteriônico. A presença de bandas simétricas em comprimentos de onda próximo do aduto formado pela metionina no estado de protonação neutro e zwitteriônico, demonstram que o estado de protonação é capaz de influencia o senso de rotação do aduto formado entre a AuNP e o aminoácido, de forma contrária, um em relação ao outro, além de transferir quiralidade à AuNP, isso fica mais evidente ao analisarmos os espectros de g-factor (FIGURA 4.27-C), que confirma a tendência apontada no ECD, além de determinar que a metionina no estado de protonação zwitteriônico pode induzir quiralidade de forma mais intensa que a mesma no estado neutro e a cisteína independente do seu estado de protonação.

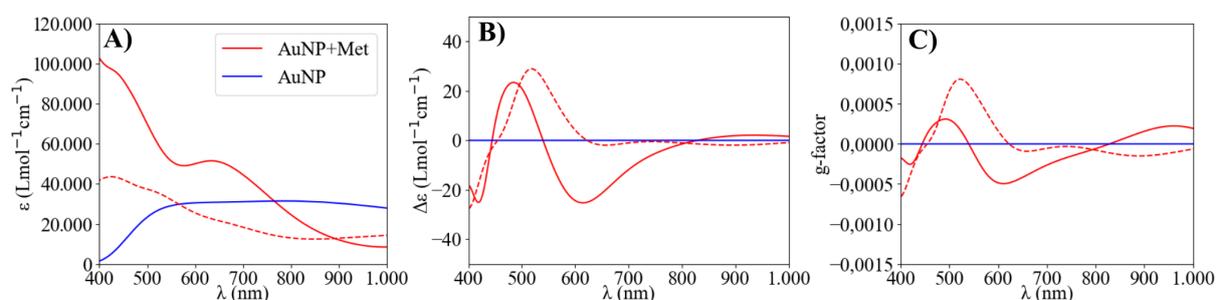


FIGURA 4.27 – Espectros de UV-Vis (A), Dicroísmo circular eletrônico (B) e g-factor (C) da nanopartícula de ouro funcionalizada com a metionina (Met) no estado de protonação neutro e zwitteriônico. As linhas tracejadas correspondem ao aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônica.

4.11- Comparação entre os padrões estruturais de adsorção entre a AuNP e os L-aminoácidos

Quando os padrões de adsorção dos aminoácidos na forma zwitteriônica e neutra, na superfície da nanoestrutura são comparados, observa-se que

os aminoácidos apresentam uma tendência a adsorver na superfície da AuNP, através do nitrogênio do grupo amina e oxigênio da carbonila do grupo carboxila, ligado no carbono quiral, e caso a estrutura da cadeia lateral, possua grupos funcionais nitrogenados, oxigenados e sulfurados, estes também passam a ser utilizados como sítios de interação na nanoestrutura. Os padrões estruturais de adsorção encontrados, principalmente no que tange à interação por meio de sítios ricos em densidade eletrônica se encontram em concordância com os estudos prévios da literatura que atribuem que a adsorção de aminoácidos em nanoestruturas de ouro ocorra de forma preferencial, usando grupos nitrogenados e oxigenados disponíveis, na ausência de sítios de enxofre,^{189,190} que constituem os sítios típicos de interação nas nanoestruturas de ouro.¹⁶²

Comparando as análises de ordens de ligação e análises de orbitais moleculares para todos os aminoácidos, observa-se a existência de orbitais em fase entre os sítios carbonílicos e nitrogenados independente da sua posição no aminoácido e AuNP, o que demonstra uma ligação covalente fraca do ligante na superfície da AuNP. Além disso as análises de ordens de ligação e função de distribuição radial para todos os aminoácidos, mostram que conforme as interações mais intensas são as que ocorrem envolvendo o par Au-N ligado ao carbono quiral para o caso dos adutos formados pela interação entre a nanoestrutura no estado de protonação neutro e Au-O do oxigênio da carbonila, existente do grupo carboxila, ligado ao carbono quiral, para o caso do aduto no estado de protonação zwitteriônica, os oxigênios do grupo carboxilato, uma vez que o sítio nitrogenado nesses casos se encontra indisponível como sítio ativo por estar protonado a NH_3^+ . As únicas exceções à essa regra são os adutos formados pelos aminoácidos arginina, histidina e lisina. Isto ocorre porque os grupos guanidino da arginina, amino da lisina e os nitrogênios do anel de imidazol não se encontram protonados, nos adutos formados com o aminoácido no estado de protonação zwitteriônico, logo estes grupos podem ser utilizados como sítios de adsorção, independente do seu estado de protonação. A presença de sítios de nitrogênio nos grupos da cadeia lateral, mesmo disponível sob a forma de outro grupos, pode não contribuir de forma decisiva na adsorção, como podemos perceber mais claramente no caso da asparagina e glutamina, em que o grupo

amina (NH_2), presente no grupo amida, não é sítio de interação e segue sendo repulsado, assim como na hidroxila, presente no grupo carboxila, ligado ao carbono quiral, dos demais aminoácidos. De forma interessante, esses grupos estão próximos a grupos funcionais que são fortemente atratores de densidade eletrônica, que retiram a densidade eletrônica de grupos próximos, tornando-se mais reativos em relação à superfície de ouro. No caso dos adutos formados pelos aminoácidos no estado de protonação neutra, o grupo carboxilato, por apresentar uma estrutura que permite a deslocalização eletrônica entre os átomos de oxigênios passa a ter uma afinidade maior com a superfície de ouro, aumentando a intensidade das ordens de ligação e função de distribuição radial de pares para o oxigênio nesses pares.

As observações sobre a natureza da interação entre os sítios estão de acordo com trabalhos prévios da literatura^{188,203,204} que apontam que a interação entre nanoestruturas de ouro e aminoácidos tenham uma caráter predominante de covalência, enquanto que a interação entre AuNPs esféricas e cisteína via enxofre são mais intensa, por conta da grande afinidade que moléculas de tiocompostos apresentam em superfícies e nanomateriais baseados em ouro.¹⁸⁸

4.12- Comparação da Indução quiral dos L-Aminoácidos na AuNP.

Ao compararmos a capacidade que os aminoácidos possuem em induzir quiralidade na AuNP esférica, pode-se concluir que todos possuem a capacidade de induzir quiralidade na nanoestrutura, sendo essa capacidade contemplada do ponto de vista geométrico, através da medida de quiralidade de Hausdorff, em que todos os sistemas estudados apresentam a medida diferente de zero, caracterizando o sistema, como sendo quiral. Do ponto de vista eletrônico, por meio do uso das espectroscopias de UV-VIS, dicroísmo circular eletrônico (ECD) e fator g de dissimetria (g -factor), (FIGURA 4.28) em que as duas últimas são formas para medida da quiralidade, todos os adutos apresentaram resposta quiral, o que corrobora junto com o HCM que todos os adutos formados são quirais.

Além disso, os resultados obtidos demonstram que as respostas qui-

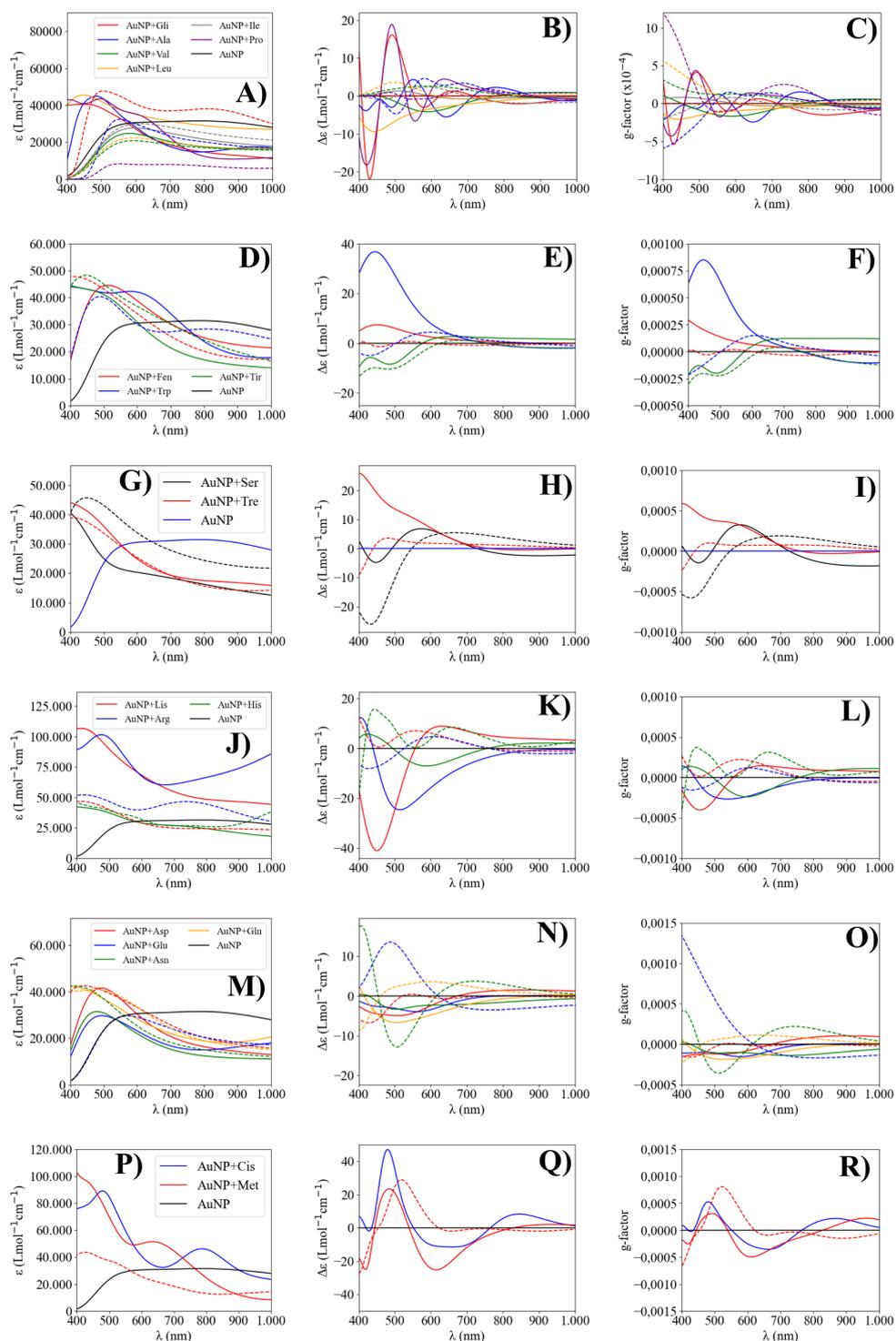


FIGURA 4.28 – Espectros de UV-Vis, Dicroísmo circular eletrônico e g-factor das nanoestruturas de ouro funcionalizadas com os L-aminoácidos. Na primeira linha A, B e C correspondem aos espectros resultantes da funcionalização com os aminoácidos apolares, na segunda D, E e F os resultantes da funcionalização com os aminoácidos aromáticos, G, H e I, funcionalização com os aminoácidos ser e tre; I, J e K os resultantes da funcionalização com arg, lis e his; M, N e O os resultantes da interação com aminoácidos ácidos na cadeia lateral; P, Q e R os resultantes da interação com cisteína e metionina. As linhas tracejadas correspondem ao aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação zwitteriônica.

rais, obtidas são consequência do modo que o aminoácido se encontra adsorvido na nanoestrutura. Uma vez que a quiralidade advém do fato dos aminoácidos serem quirais e da forma como o ligante se adsorve à superfície, configura-se, portanto, o caso de *chiral footprint*. O mecanismo de *chiral footprint* é típico para processos de indução quiral através de modificação por adsorção seja de natureza química ou física de moléculas quirais ou não em nanopartículas.^{100, 101, 108, 111}

Um dos modelos que nos permite compreender como o mecanismo de *chiral footprint*, pode acontecer é o modelo de três pontos em que segundo este modelo, para que ocorra uma interação com reconhecimento quiral, deve haver a formação de um complexo diastereoisomérico entre um enantiômero e um seletor quiral.²⁰⁵ No contexto da presente tese se considerarmos os enantiômeros, os L-aminoácidos e o seletor quiral a superfície de nanoestrutura de ouro, podemos compreender que verificamos que os aminoácidos apolares de cadeia lateral aberta, isto é, alanina, glicina, isoleucina, leucina, prolina são os aminoácidos que pior induzem quiralidade no sistema, uma vez que a interação é mais fraca, conforme fora visto ao analisarmos as ordens de ligação de Willberg para esse conjunto de aminoácidos, bem como a quantidade de sítios disponíveis para adsorver na nanoestrutura que para este grupo de aminoácidos, restringem-se a dois (nitrogênio e oxigênio da carbonila da carboxila ligados ao carbono quiral) e segundo o modelo de três pontos as interações fracas geram induções quirais menos intensas, logo o *chiral footprint* nesses adutos é menos pronunciado. Aqui podemos considerar a fenilalanina que apesar de possuir uma estrutura aromática, gera baixa resposta quiral em virtude de também possuir poucos sítios para a adsorção com a AuNP, o que implica que o empilhamento- π , apesar de ser uma interação forte no contexto do modelo de três pontos, induz a quiralidade nesses sistemas de forma pouco intensa, além do estabelecimento da ligação intramolecular de hidrogênio no caso do aduto formado pelo aminoácido no estado de protonação neutro, reduz os sítios de interação do aminoácido com a AuNP.

Para o caso específico do triptofano (estado de protonação neutro), metionina (estado de protonação zwitteriônica) e ácido glutâmico (estado de

protonação neutro), a vantagem de possuir sítios em sua cadeia lateral que permitem uma maior interação com o nanomaterial, permitiu a geração de uma melhor dissimetria na superfície, traduzido pelo g-factor, que apresentou os melhores resultados de indução quiral. Outra característica observada é que o estado de protonação influencia no senso de rotação do conjunto nanopartícula-ligante, sendo bem visível para os adutos formados com a fenilalanina, alanina, arginina e triptofano. A modulação da quiralidade da nanoestrutura funcionalizada através do estado de protonação é uma característica de suma importância, dado que uma das potenciais aplicações de sistemas nanoparticulados funcionalizados é seu uso como biosensor, como o estado de protonação é controlado pelo pH do processo de síntese, um ajuste das condições de funcionalização possibilitaria a mudança da quiralidade do sistema, o que atualmente é feito experimentalmente com o uso da estrutura pró-quiral de caráter oposto, a depender da nanoestrutura ao qual se quer funcionalizar.

5- Conclusão

A interação dos L-aminoácidos com a superfície da nanopartícula de ouro esférica mostrou que os aminoácidos apresentam uma tendência a adsorver-se na face hexagonal que está contida no plano cristalográfico (111) do que na quadrada, ao qual está contida no plano (110). A interação é estabelecida principalmente através dos grupos carbonila e amino grupos presentes em suas estruturas, para o caso dos aminoácidos com cadeia lateral hidrofóbica alifática, serina, treonina e prolina, quando o aduto é formado pelo aminoácido no estado de protonação neutro no estado de protonação zwitteriônico, a interação entre a AuNP e os adutos formados, ocorre somente entre os oxigênios do grupo carboxilato.

Para os demais aminoácidos que contém grupos funcionais em sua cadeia lateral, a interação continua ocorrendo via oxigênio da carbonila do grupo ácido carboxílico e nitrogênio do grupo amino ligado ao carbono quiral, quando o aduto é constituído pelo aminoácido no estado de protonação neutro e somente pelo oxigênio do grupo carboxilato quando o grupo aduto é constituído pelo aminoácido no estado de protonação neutro, porém os grupos funcionais existentes caso possam interagir com a AuNP, o foram usando principalmente átomos atratores de densidade eletrônica, em particular o grupo carbonila, para os aminoácidos com grupos ácidos como o ácido aspártico, glutâmico, asparagina e glutamina e grupos nitrogenados para o caso da arginina, lisina e histidina e sulfurados para os adutos formados com a metionina e cisteína.

A análise da função de distribuição radial de pares mostra que as interações Au-N são mais intensas que as Au-O, na região de distância de ligação em 2,5 Å, para as estruturas formadas pelos aminoácidos no estado de protonação neutra e para os adutos formados pelos aminoácidos no estado de protonação zwitteriônico a correlação Au-N desaparece e somente a Au-O, em que o oxigênio provém do carboxilato passa a ser mais intensa, salvo no caso da arginina em que os nitrogênio provenientes do grupo guanidino é a interação dominante. Essa conclusão é reforçada quando se analisa as ordens de ligação para os pares Au-N e Au-O nos diferentes ambientes dos adutos em que se en-

contram, correlacionando-se, portanto com as funções de distribuição radial de pares.

Em relação à indução quiral todos os aminoácidos podem apresentar resposta quiral, a exceção da glicina no estado de estado de protonação zwitteriônico e a valina independente do estado de protonação que apresenta g-fator zero, como a intensidade da resposta quiral varia conforme a intensidade das ordens de ligação aumentam ou diminuem, o que implica que a quiralidade existente nos adutos, enquadrasse nos caso de *chiral footprint*, isto é associado aos padrões quirais de adsorção dos aminoácidos existentes na nanopartícula.

6- Sugestões para Trabalhos Futuros

Considerando os resultados e conclusões obtidas na presente tese, como sugestão de trabalhos futuros a serem conduzidos, após a conclusão do trabalho são:

1. A análise do efeito da concentração do aminoácido na superfície da nanoestrutura sobre a formação de interações intermoleculares entre os aminoácidos e qual o efeito que o aumento da concentração possuem a cerca dos descritores quirais estudados, particularmente o HCM e o dicroísmo circular eletrônico (ECD), ao qual poderá ser realizado por meio da interação de dímeros, trímeros e tetrâmeros na superfície.
2. A análise do efeito do pH do meio sobre as interações entre a nanoestrutura de ouro em diferentes formatos além do esférico: icosaédricos, nanbastões e cúbicos e os L-aminoácidos em seus estados de protonação neutro e zwitteriônico.
3. Estudo da interação entre nanopartículas bimetálicas de diferentes configurações *core-shell*, janus e aleatório entre os L-aminoácidos e outras moléculas de interesse biológico, bem como o efeito da concentração dos ligantes, pH do meio e solvente sobre a quiralidade do sistema.
4. Aplicação das nanoestruturas funcionalizadas como sensores, biossensores ou catalisadores em processos de oxidação.

Referências

- [1] EUROPEIA, C. “COMUNICAÇÃO DA COMISSÃO AO PARLAMENTO EUROPEU, AO CONSELHO E AO COMITÉ ECONÓMICO E SOCIAL EUROPEU”, 2023.
- [2] BARHOUM, A.; GARCÍA-BETANCOURT, M. L.; JEEVANANDAM, J.; HUSSIEN, E. A.; MEKKAWY, S. A.; MOSTAFA, M.; OMRAN, M. M.; S. ABDALLA, M. & BECHELANY, M. “Review on natural, incidental, bioinspired, and engineered nanomaterials: history, definitions, classifications, synthesis, properties, market, toxicities, risks, and regulations”. *Nanomaterials*, **12** n. 2: 177, 2022.
- [3] CLIFFORD, C. A.; STINZ, M.; HODOROABA, V.-D.; UNGER, W. E. & FUJIMOTO, T. “International standards in nanotechnologies”. In: *Characterization of nanoparticles*. Elsevier, 2020. 511–525.
- [4] SALEH, T. A. “Nanomaterials: Classification, properties, and environmental toxicities”. *Environmental Technology & Innovation*, **20**: 101067, 2020.
- [5] RANJAN, N. & KUMAR, R. “Nanoparticles: Properties and its 3D printing applications”. *Materials Today: Proceedings*, **48**: 1316–1319, 2022.
- [6] JOUDEH, N. & LINKE, D. “Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists”. *Journal of Nanobiotechnology*, **20** n. 1: 262, 2022.
- [7] ILYAS, N.; WANG, J.; LI, C.; LI, D.; FU, H.; GU, D.; JIANG, X.; LIU, F.; JIANG, Y. & LI, W. “Nanostructured materials and architectures for advanced optoelectronic synaptic devices”. *Advanced Functional Materials*, **32** n. 15: 2110976, 2022.
- [8] LIU, S.; SUN, Y.; CHEN, L.; ZHANG, Q.; LI, X. & SHUAI, J. “A review on plasmonic nanostructures for efficiency enhancement of organic solar cells”. *Materials Today Physics*, **24**: 100680, 2022.
- [9] DEKA, M. J. “Recent advances in fluorescent 0D carbon nanomaterials as artificial nanoenzymes for optical sensing applications”. *International Nano Letters*, **13** n. 1: 1–14, 2023.
- [10] SAIDING, Q. & CUI, W. “Functional nanoparticles in electrospun fibers for biomedical applications”. *Nano Select*, **3** n. 6: 999–1011, 2022.

- [11] DAS, R.; PAL, R.; BEJ, S.; MONDAL, M.; KUNDU, K. & BANERJEE, P. “Recent progress in 0D optical nanoprobe for applications in the sensing of (bio) analytes with the prospect of global health monitoring and detailed mechanistic insights”. *Materials Advances*, **3** n. 11: 4421–4459, 2022.
- [12] NGUYEN, N. T.; LEBASTARD, C.; WILMET, M.; DUMAIT, N.; RE-NAUD, A.; CORDIER, S.; OHASHI, N.; UCHIKOSHI, T. & GRASSET, F. “A review on functional nanoarchitectonics nanocomposites based on octahedral metal atom clusters (Nb₆, Mo₆, Ta₆, W₆, Re₆): inorganic 0D and 2D powders and films”. *Science and Technology of Advanced Materials*, **23** n. 1: 547–578, 2022.
- [13] GARNETT, E.; MAI, L. & YANG, P. “Introduction: 1D nanomaterials/nanowires”. *Chemical reviews*, **119** n. 15: 8955–8957, 2019.
- [14] CHEN, H. & MIAO, Q. “Recent advances and attempts in synthesis of conjugated nanobelts”. *Journal of Physical Organic Chemistry*, **33** n. 12: e4145, 2020.
- [15] ASSAS, F. Z.; BELMILOUD, Y.; ABDELATIF, M. L.; SEHAILIA, M.; RABAHI, A.; BRAHIMI, M. & TANGOUR, B. “New Insights in the Use of Boron Nitrogen Nanotubes as Cisplatin Nanovector”. *Physical Chemistry Research*, **11** n. 2: 253–265, 2023.
- [16] TAI, Z.; SUN, G.; WANG, T.; FANG, Z.; HOU, X.; LI, F.; QIU, Y.; YE, Q.; JIA, L. & WANG, H. “Defected tungsten disulfide decorated CdS nanorods with covalent heterointerfaces for boosted photocatalytic H₂ generation”. *Journal of Colloid and Interface Science*, New York, **628**: 252–260, 2022.
- [17] HUSSEIN, A. K.; ZAKI, M. G.; ABDELHAFIZ, M. & ELBEIH, A. “Thermal Investigation and Kinetic Evaluation of CuO Coated Carbon Nanofibers in Hybrid Nanocomposite Energetic Composition”. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, **13**: 1–12, 2023.
- [18] LIEN, S.-W.; GARATE, I.; BAJPAI, U.; HUANG, C.-Y.; HSU, C.-H.; TU, Y.-H.; LANZILLO, N. A.; BANSIL, A.; CHANG, T.-R.; LIANG, G. et al. “Unconventional resistivity scaling in topological semimetal CoSi”. *npj Quantum Materials*, **8** n. 1: 3, 2023.
- [19] POMERANTSEVA, E.; BONACCORSO, F.; FENG, X.; CUI, Y. & GOGOTSI, Y. “Energy storage: The future enabled by nanomaterials”. *Science*, Washington, **366** n. 6468: eaan8285, 2019.

- [20] DAULBAYEV, C.; LESBAYEV, B.; BAKBOLAT, B.; KAIDAR, B.; SULTANOV, F.; YELEUOV, M.; USTAYEVA, G. & RAKHYMZHAN, N. “A mini-review on recent trends in prospective use of porous 1D nanomaterials for hydrogen storage”. *South African Journal of Chemical Engineering*, **39** n. 1: 52–61, 2022.
- [21] KIM, H.; PYUN, K. R.; LEE, M.-T.; LEE, H. B. & KO, S. H. “Recent Advances in Sustainable Wearable Energy Devices with Nanoscale Materials and Macroscale Structures (Adv. Funct. Mater. 16/2022)”. *Advanced Functional Materials*, **32** n. 16: 2270094, 2022.
- [22] YUAN, S. & ZHANG, Q. “Application of one-dimensional nanomaterials in catalysis at the single-molecule and single-particle scale”. *Frontiers in Chemistry*, **9**: 812287, 2021.
- [23] HE, T.; PUENTE-SANTIAGO, A. R.; XIA, S.; AHSAN, M. A.; XU, G. & LUQUE, R. “Experimental and Theoretical Advances on Single Atom and Atomic Cluster-Decorated Low-Dimensional Platforms towards Superior Electrocatalysts”. *Advanced Energy Materials*, **12** n. 22: 2200493, 2022.
- [24] CHENG, L.; WANG, X.; GONG, F.; LIU, T. & LIU, Z. “2D nanomaterials for cancer theranostic applications”. *Advanced Materials*, **32** n. 13: 1902333, 2020.
- [25] ZHANG, Y.; MEI, J.; YAN, C.; LIAO, T.; BELL, J. & SUN, Z. “Bioinspired 2D nanomaterials for sustainable applications”. *Advanced Materials*, **32** n. 18: 1902806, 2020.
- [26] TONG, R.; NG, K. W.; WANG, X.; WANG, S.; WANG, X. & PAN, H. “Two-dimensional materials as novel co-catalysts for efficient solar-driven hydrogen production”. *Journal of Materials Chemistry A*, **8** n. 44: 23202–23230, 2020.
- [27] ZHANG, G.; LI, Y.; HE, C.; REN, X.; ZHANG, P. & MI, H. “Recent progress in 2D catalysts for photocatalytic and electrocatalytic artificial nitrogen reduction to ammonia”. *Advanced Energy Materials*, **11** n. 11: 2003294, 2021.
- [28] COSTA, M. C.; ECHEVERRIGARAY, S. G.; ANDREEVA, D. V.; NOVOSELOV, K. S. & NETO, A. H. C. “Two-dimensional quantum dots: from photoluminescence to biomedical applications”. *Solids*, **3** n. 4: 578–602, 2022.

- [29] GAO, N.; ZHAO, J.; ZHU, X.; XU, J.; LING, G. & ZHANG, P. “Functional two-dimensional MXenes as cancer theranostic agents”. *Acta Biomaterialia*, , 2022.
- [30] MAHMUD, M.; RAHMAN, A. M.; SALEM, K. S.; BARI, M. L. & QIU, H. “Architecting Ultrathin Graphitic C₃N₄ Nanosheets Incorporated PVA/Gelatin Bionanocomposite for Potential Biomedical Application: Effect on Drug Delivery, Release Kinetics, and Antibacterial Activity”. *ACS Applied Bio Materials*, **5** n. 11: 5126–5139, 2022.
- [31] LI, M.; WU, Z.; TIAN, Y.; PAN, F.; GOULD, T. & ZHANG, S. “Nanoarchitectonics of Two-Dimensional Electrochromic Materials: Achievements and Future Challenges”. *Advanced Materials Technologies*, **8** n. 4: 2200917, 2023.
- [32] ZHANG, D.; PAN, W.; TANG, M.; WANG, D.; YU, S.; MI, Q.; PAN, Q. & HU, Y. “Diversiform gas sensors based on two-dimensional nanomaterials”. *Nano Research*, : 1–33, 2023.
- [33] SULLEIRO, M. V.; DOMINGUEZ-ALFARO, A.; ALEGRET, N.; SILVESTRI, A. & GÓMEZ, I. J. “2D Materials towards sensing technology: From fundamentals to applications”. *Sensing and Bio-Sensing Research*, : 100540, 2022.
- [34] BARHOUM, A.; EL-MAGHRABI, H. H.; NADA, A. A.; SAYEGH, S.; ROUALDES, S.; RENARD, A.; IATSUNSKYI, I.; COY, E. & BECHELANY, M. “Simultaneous hydrogen and oxygen evolution reactions using free-standing nitrogen-doped-carbon–Co/CoO_x nanofiber electrodes decorated with palladium nanoparticles”. *Journal of Materials Chemistry A*, **9** n. 33: 17724–17739, 2021.
- [35] ZHAO, H. & LEI, Y. “3D nanostructures for the next generation of high-performance nanodevices for electrochemical energy conversion and storage”. *Advanced Energy Materials*, **10** n. 28: 2001460, 2020.
- [36] CARVALHO, J. P.; SILVA, A. C.; SILVESTRE, A. J.; FREIRE, C. S. & VILELA, C. “Spherical cellulose micro and nanoparticles: a review of recent developments and applications”. *Nanomaterials*, **11** n. 10: 2744, 2021.
- [37] FREITAS DE FREITAS, L.; VARCA, G. H. C.; DOS SANTOS BASTISTA, J. G. & BENÉVOLO LUGÃO, A. “An overview of the synthesis of gold nanoparticles using radiation technologies”. *Nanomaterials*, **8** n. 11: 939, 2018.

- [38] BARNAWI, N.; ALLEHYANI, S. & SEOUDI, R. “Biosynthesis and characterization of gold nanoparticles and its application in eliminating nickel from water”. *journal of materials research and technology*, **17**: 537–545, 2022.
- [39] DEUMER, J.; PAUW, B. R.; MARGUET, S.; SKROBLIN, D.; TACHÉ, O.; KRUMREY, M. & GOLLWITZER, C. “Small-angle X-ray scattering: characterization of cubic Au nanoparticles using Debye’s scattering formula”. *Journal of Applied Crystallography*, **55** n. 4, 2022.
- [40] SHAH, S.; SHAH, S. A.; FAISAL, S.; KHAN, A.; ULLAH, R.; ALI, N. & BILAL, M. “Engineering novel gold nanoparticles using Sageretia thea leaf extract and evaluation of their biological activities”. *Journal of Nanostructure in Chemistry*, **12** n. 1: 129–140, 2022.
- [41] MOSQUERA, J.; WANG, D.; BALS, S. & LIZ-MARZÁN, L. M. “Surfactant Layers on Gold Nanorods”. *Accounts of Chemical Research*, : 1472–1477, 2023.
- [42] JAHANGIRI-MANESH, A.; MOUSAZADEH, M.; TAJI, S.; BAHMANI, A.; ZAREPOUR, A.; ZARRABI, A.; SHARIFI, E. & AZIMZADEH, M. “Gold nanorods for drug and gene Delivery: An overview of recent advancements”. *Pharmaceutics*, **14** n. 3: 664, 2022.
- [43] DRAGOS-PINZARU, O.-G.; BUEMA, G.; HEREA, D.-D.; CHIRIAC, H.; LUPU, N.; MINUTI, A. E.; STOIAN, G.; SHORE, D.; PIERRE, V. C.; TABAKOVIC, I. et al. “Synthesis and characterization of gold-shell magnetic nanowires for theranostic applications”. *Coatings*, **12** n. 11: 1755, 2022.
- [44] BECERRIL-CASTRO, I. B.; CALDERON, I.; PAZOS-PEREZ, N.; GUERRINI, L.; SCHULZ, F.; FELIU, N.; CHAKRABORTY, I.; GIANINI, V.; PARAK, W. J. & ALVAREZ-PUEBLA, R. A. “Gold Nanostars: Synthesis, Optical and SERS Analytical Properties”. *Analysis & Sensing*, **2** n. 3: e202200005, 2022.
- [45] XING, T.; QIAN, Q.; YE, H.; WANG, Z.; JIN, Y.; ZHANG, N.; WANG, M.; ZHOU, Y.; GAO, X. & WU, L. “Gold nanoparticles with helical surface structure transformed from chiral molecules for SERS-active substrates preparation”. *Biosensors and Bioelectronics*, **212**: 114430, 2022.
- [46] IJAZ, I.; GILANI, E.; NAZIR, A. & BUKHARI, A. “Detail review on chemical, physical and green synthesis, classification, characterizations

- and applications of nanoparticles”. *Green Chemistry Letters and Reviews*, **13** n. 3: 223–245, 2020.
- [47] DEPCIUCH, J.; STEC, M.; MAXIMIENKO, A.; BARAN, J. & PARLINSKA-WOJTAN, M. “Size-dependent theoretical and experimental photothermal conversion efficiency of spherical gold nanoparticles”. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **39**: 102979, 2022.
- [48] HOSNY, M.; ELTAWEL, A. S.; MOSTAFA, M.; EL-BADRY, Y. A.; HUSSEIN, E. E.; OMER, A. M. & FAWZY, M. “Facile synthesis of gold nanoparticles for anticancer, antioxidant applications, and photocatalytic degradation of toxic organic pollutants”. *ACS omega*, **7** n. 3: 3121–3133, 2022.
- [49] PAKRAVAN, A.; SALEHI, R. & MAHKAM, M. “Comparison study on the effect of gold nanoparticles shape in the forms of star, hallow, cage, rods, and Si-Au and Fe-Au core-shell on photothermal cancer treatment”. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **33**: 102144, 2021.
- [50] SLEPIČKA, P.; SLEPIČKOVÁ KASÁLKOVÁ, N.; SIEGEL, J.; KOLSKÁ, Z. & ŠVORČÍK, V. “Methods of gold and silver nanoparticles preparation”. *Materials*, **13** n. 1: 1, 2019.
- [51] DE SOUZA, C. D.; NOGUEIRA, B. R. & ROSTELATO, M. E. C. “Review of the methodologies used in the synthesis gold nanoparticles by chemical reduction”. *Journal of Alloys and Compounds*, **798**: 714–740, 2019.
- [52] AGUNLOYE, E.; PANARIELLO, L.; GAVRIILIDIS, A. & MAZZEI, L. “A model for the formation of gold nanoparticles in the citrate synthesis method”. *Chemical Engineering Science*, **191**: 318–331, 2018.
- [53] DONG, J.; CARPINONE, P. L.; PYRGIOTAKIS, G.; DEMOKRITOU, P. & MOUDGIL, B. M. “Synthesis of precision gold nanoparticles using Turkevich method”. *KONA Powder and Particle Journal*, **37**: 224–232, 2020.
- [54] DOU, X.; WANG, X.; QIAN, S.; LIU, N. & YUAN, X. “From understanding the roles of tetraoctylammonium bromide in the two-phase Brust–Schiffrin method to tuning the size of gold nanoclusters”. *Nanoscale*, **12** n. 38: 19855–19860, 2020.
- [55] KULU, I.; HUANG, R.; KALYANARAMAN, B. & ROTELLO, V. M. “A modified and simplified method for purification of gold nanoparticles”. *MethodsX*, **7**: 100896, 2020.

- [56] GU, X.; XU, Z.; GU, L.; XU, H.; HAN, F.; CHEN, B. & PAN, X. "Preparation and antibacterial properties of gold nanoparticles: A review". *Environmental Chemistry Letters*, **19**: 167–187, 2021.
- [57] GARCÍA-FIGUEROA, A.; PENA-PEREIRA, F.; LAVILLA, I. & BENDICHO, C. "Speciation of gold nanoparticles and total gold in natural waters: A novel approach based on naked magnetite nanoparticles in combination with ascorbic acid". *Talanta*, **193**: 176–183, 2019.
- [58] POKLEPOVICH-CARIDE, S.; OESTREICHER, V.; ZALDUENDO, M. M.; BORDONI, A. V.; SOLER-ILLIA, G. J. & ANGELOMÉ, P. C. "A versatile one-pot room temperature approach for the synthesis of gold nanoparticles with multiple sizes and shapes". *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **646**: 128890, 2022.
- [59] FIRDHOUSE, M. J. & LALITHA, P. "Biogenic green synthesis of gold nanoparticles and their applications—a review of promising properties". *Inorganic Chemistry Communications*, : 109800, 2022.
- [60] LOMELÍ-ROSALES, D. A.; ZAMUDIO-OJEDA, A.; REYES-MALDONADO, O. K.; LÓPEZ-REYES, M. E.; BASULTO-PADILLA, G. C.; LOPEZ-NARANJO, E. J.; ZUÑIGA-MAYO, V. M. & VELÁZQUEZ-JUÁREZ, G. "Green synthesis of gold and silver nanoparticles using leaf extract of *Capsicum chinense* plant". *Molecules*, **27** n. 5: 1692, 2022.
- [61] CHERIAN, T.; MAITY, D.; RAJENDRA KUMAR, R. T.; BALASUBRAMANI, G.; RAGAVENDRAN, C.; YALLA, S.; MOHANRAJU, R. & PEIJNENBURG, W. J. "Green chemistry based gold nanoparticles synthesis using the marine bacterium *Lysinibacillus odyseeyi* PBCW2 and their multitudinous activities". *Nanomaterials*, **12** n. 17: 2940, 2022.
- [62] SANKAR, M.; HE, Q.; ENGEL, R. V.; SAINNA, M. A.; LOGSDAIL, A. J.; ROLDAN, A.; WILLOCK, D. J.; AGARWAL, N.; KIELY, C. J. & HUTCHINGS, G. J. "Role of the support in gold-containing nanoparticles as heterogeneous catalysts". *Chemical reviews*, **120** n. 8: 3890–3938, 2020.
- [63] DHEYAB, M. A.; AZIZ, A. A.; JAMEEL, M. S.; KHANIABADI, P. M. & MEHRDEL, B. "Sonochemical-assisted synthesis of highly stable gold nanoparticles catalyst for decoloration of methylene blue dye". *Inorganic Chemistry Communications*, **127**: 108551, 2021.

- [64] NGUYEN, T. H. A.; NGUYEN, V.-C.; PHAN, T. N. H.; VASSEGHIAN, Y.; TRUBITSYN, M. A.; NGUYEN, A.-T.; CHAU, T. P.; DOAN, V.-D. et al. “Novel biogenic silver and gold nanoparticles for multifunctional applications: Green synthesis, catalytic and antibacterial activity, and colorimetric detection of Fe (III) ions”. *Chemosphere*, **287**: 132271, 2022.
- [65] DÍAZ, C. R.; LAFUENTE-GÓMEZ, N.; COUTINHO, C.; PARDO, D.; ALARCÓN-INIESTA, H.; LÓPEZ-VALLS, M.; COLOMA, R.; MILÁN-ROIS, P.; DOMENECH, M.; ABREU, M. et al. “Development of colorimetric sensors based on gold nanoparticles for SARS-CoV-2 RdRp, E and S genes detection”. *Talanta*, **243**: 123393, 2022.
- [66] MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ, M. E.; GOICOECHEA, J.; RIVERO, P. J. & ARREGUI, F. J. “In Situ Synthesis of Gold Nanoparticles in Layer-by-Layer Polymeric Coatings for the Fabrication of Optical Fiber Sensors”. *Polymers*, **14** n. 4: 776, 2022.
- [67] KULABHUSAN, P. K.; TRIPATHI, A. & KANT, K. “Gold nanoparticles and plant pathogens: an overview and prospective for biosensing in forestry”. *Sensors*, **22** n. 3: 1259, 2022.
- [68] ENEA, M.; PEIXOTO DE ALMEIDA, M.; EATON, P.; DIAS DA SILVA, D.; PEREIRA, E.; SOARES, M. E.; BASTOS, M. D. L. & CARMO, H. “A multiparametric study of gold nanoparticles cytotoxicity, internalization and permeability using an in vitro model of blood–brain barrier. Influence of size, shape and capping agent”. *Nanotoxicology*, **13** n. 7: 990–1004, 2019.
- [69] CHITHAMBHARAN, A.; POTTAIL, L.; MIRLE, R. M.; RAJALAKSHMI, R. & PONNUSAMY, A. “Bioinspired Gold Nanoparticle Synthesis Using Terminalia bellerica Fruit Parts and Exploring Their Anti-bacterial Potency In Vitro”. *Indian Journal of Microbiology*, **61**: 298–305, 2021.
- [70] BHATTI, M. M. “Biologically inspired intra-uterine nanofluid flow under the suspension of magnetized gold (Au) nanoparticles: applications in nanomedicine”. *Inventions*, **6** n. 2: 28, 2021.
- [71] ZHUANG, Y.; LIU, L.; WU, X.; TIAN, Y.; ZHOU, X.; XU, S.; XIE, Z. & MA, Y. “Size and Shape Effect of Gold Nanoparticles in “Far-Field” Surface Plasmon Resonance”. *Particle & Particle Systems Characterization*, **36** n. 1: 1800077, 2019.

- [72] GRAVELSINS, S.; PARK, M. J.; NIEWCZAS, M.; HYEONG, S.-K.; LEE, S.-K.; AHMED, A. & DHIRANI, A.-A. “Large emergent optoelectronic enhancement in molecularly cross-linked gold nanoparticle nanosheets”. *Communications Chemistry*, **5** n. 1: 103, 2022.
- [73] YILDIRIM, M. A. & TEKER, K. “Self-powered silicon carbide ultraviolet photodetector via gold nanoparticle plasmons for sustainable optoelectronic applications”. *Physica Scripta*, Stockholm, **97** n. 11: 115804, 2022.
- [74] GERLACH, H. “Chirality: A Relational Geometric-Physical Property”. *Chirality*, **25** n. 11: 684–685, 2013.
- [75] PETITJEAN, M. “About chirality in Minkowski spacetime”. *Symmetry*, **11** n. 10: 1320, 2019.
- [76] PETITJEAN, M. “Symmetry, Antisymmetry, and Chirality: Use and Misuse of Terminology”. *Symmetry*, **13** n. 4: 603, 2021.
- [77] BARRON, L. D. “Symmetry and chirality: where physics shakes hands with chemistry and biology”. *Israel Journal of Chemistry*, **61** n. 9-10: 517–529, 2021.
- [78] NESPOLO, M. & BENAHSENE, A. H. “Symmetry and chirality in crystals”. *Journal of Applied Crystallography*, **54** n. 6: 1594–1599, 2021.
- [79] PETITJEAN, M. “Chirality in geometric algebra”. *Mathematics*, **9** n. 13: 1521, 2021.
- [80] BUDA, A. B. & MISLOW, K. “A Hausdorff chirality measure”. *Journal of the American Chemical Society*, Washington, **114** n. 15: 6006–6012, 1992.
- [81] LI, Y.; HIGAKI, T.; DU, X. & JIN, R. “Chirality and surface bonding correlation in atomically precise metal nanoclusters”. *Advanced Materials*, **32** n. 41: 1905488, 2020.
- [82] SATO, Y.; MITANI, M. & YAO, H. “Chiral–achiral ligand synergy in enhancing the chiroptical activity of diphosphine-protected Au₁₃ clusters”. *The Journal of Physical Chemistry C*, **124** n. 46: 25547–25556, 2020.
- [83] NEMATI, A.; QUERCIAGROSSA, L.; CALLISON, C.; SHADPOUR, S.; NUNES GONÇALVES, D. P.; MORI, T.; CUI, X.; AI, R.; WANG, J.; ZANNONI, C. et al. “Effects of shape and solute-solvent compatibility

- on the efficacy of chirality transfer: Nanoshapes in nematics”. *Science Advances*, **8** n. 4: eabl4385, 2022.
- [84] WHETTEN, R. L.; WEISSKER, H.-C.; PELAYO, J. J.; MULLINS, S. M.; LÓPEZ-LOZANO, X. & GARZÓN, I. L. “Chiral-icosahedral (I) symmetry in ubiquitous metallic cluster compounds (145A, 60X): structure and bonding principles”. *Accounts of Chemical Research*, **52** n. 1: 34–43, 2019.
- [85] OSIPOV, M.; PICKUP, B. & DUNMUR, D. “A new twist to molecular chirality: intrinsic chirality indices”. *Molecular Physics*, **84** n. 6: 1193–1206, 1995.
- [86] MILLAR, G.; WEINBERG*, N. & MISLOW*, K. “On the Osipov–Pickup–Dunmur chirality index: why pseudoscalar functions are generally unsuitable to quantify chirality”. *Molecular Physics*, **103** n. 20: 2769–2772, 2005.
- [87] ZHU, S. & SUN, M. “Electronic circular dichroism and raman optical activity: principle and applications”. *Applied Spectroscopy Reviews*, **56** n. 7: 553–587, 2021.
- [88] DEL RÍO, R. E. & JOSEPH-NATHAN, P. “Vibrational circular dichroism absolute configuration of natural products from 2015 to 2019”. *Natural Product Communications*, **16** n. 3: 1934578X21996166, 2021.
- [89] GHOLAMI, H.; CHAKRABORTY, D.; ZHANG, J. & BORHAN, B. “Absolute stereochemical determination of organic molecules through induction of helicity in host–guest complexes”. *Accounts of Chemical Research*, **54** n. 3: 654–667, 2021.
- [90] ZHAO, Y.; LIU, J.; ZHANG, S.; WANG, Z.; JIA, H.; ODA, H. & LI, R. “Fabrication and characterization of the H/J-type aggregates as-taxanthin/bovine serum albumin/chitosan nanoparticles”. *International Journal of Biological Macromolecules*, **223**: 1186–1195, 2022.
- [91] ABUBAKAR, M.; KANDANDAPANI, S.; MOHAMED, S. B.; ABD HALIM, A. A. & TAYYAB, S. “Shedding light on the molecular interaction between the Hepatitis B virus inhibitor, clevudine, and human serum albumin: Thermodynamic, spectroscopic, microscopic, and in silico analyses”. *Journal of Molecular Liquids*, **368**: 120737, 2022.
- [92] AGGARWAL, S.; TANWAR, N.; SINGH, A. & MUNDE, M. “Formation of Protamine and Zn–Insulin Assembly: Exploring Biophysical Consequences”. *ACS omega*, **7** n. 45: 41044–41057, 2022.

- [93] KEIDERLING, T. A. “Structure of condensed phase peptides: Insights from vibrational circular dichroism and Raman optical activity techniques”. *Chemical reviews*, **120** n. 7: 3381–3419, 2020.
- [94] KOENIS, M. A.; XIA, Y.; DOMINGOS, S. R.; VISSCHER, L.; BUMA, W. J. & NICU, V. P. “Taming conformational heterogeneity in and with vibrational circular dichroism spectroscopy”. *Chemical science*, **10** n. 33: 7680–7689, 2019.
- [95] SZABÓ, Z.; PACZAL, A.; KOVÁCS, T.; MÁNDI, A.; KOTSCHY, A. & KURTÁN, T. “Synthesis and Vibrational Circular Dichroism Analysis of N-Heterocyclic Carbene Precursors Containing Remote Chirality Centers”. *International Journal of Molecular Sciences*, **23** n. 7: 3471, 2022.
- [96] LACINSKA, E. M.; FURMAN, M.; BINDER, J.; LUTSYK, I.; KOWALCZYK, P. J.; STEPNIEWSKI, R. & WYSMOLEK, A. “Raman optical activity of 1T-TaS₂”. *Nano Letters*, **22** n. 7: 2835–2842, 2022.
- [97] SANTOS, A. R. D.; PINHEIRO, A. C.; SODERO, A. C. R.; CUNHA, A. S. D.; PADILHA, M. C.; SOUSA, P. M. D.; FONTES, S. P.; VELOSO, M. P. & FRAGA, C. A. M. “Atropoisomerismo: o efeito da quiralidade axial em substâncias bioativas”. *Química Nova*, **30**: 125–135, 2007.
- [98] WANG, Y.; WU, Z.-G. & SHI, F. “Advances in catalytic enantioselective synthesis of chiral helicenes and heliceneoids”. *Chem Catalysis*, , 2022.
- [99] KHARLAMOVA, M. V.; BURDANOVA, M. G.; PAUKOV, M. I. & KRAMBERGER, C. “Synthesis, sorting, and applications of single-chirality single-walled carbon nanotubes”. *Materials*, **15** n. 17: 5898, 2022.
- [100] MA, W.; XU, L.; DE MOURA, A. F.; WU, X.; KUANG, H.; XU, C. & KOTOV, N. A. “Chiral inorganic nanostructures”. *Chemical Reviews*, **117** n. 12: 8041–8093, 2017.
- [101] VISHERATINA, A. & KOTOV, N. A. “Inorganic nanostructures with strong chiroptical activity”. *CCS Chemistry*, **2** n. 3: 583–604, 2020.
- [102] HUANG, J.-H.; DONG, X.-Y.; WANG, Y.-J. & ZANG, S.-Q. “Generation and manipulation of chiroptical activities in coinage-metal clusters”. *Coordination Chemistry Reviews*, **470**: 214729, 2022.
- [103] ZHOU, J.; LI, T.; LI, Q.; ZHENG, P.; YANG, S.; CHAI, J. & ZHU, M. “Insight into the Effects of Chiral Diphosphine Ligands on the Structure

- and Optical Properties of the Au₂₄Cd₂ Nanocluster”. *Inorganic Chemistry*, **61** n. 17: 6493–6499, 2022.
- [104] ZHU, Y.; WANG, H.; WAN, K.; GUO, J.; HE, C.; YU, Y.; ZHAO, L.; ZHANG, Y.; LV, J.; SHI, L. et al. “Enantioseparation of Au₂₀(PP₃)₄Cl₄ clusters with intrinsically chiral cores”. *Angewandte Chemie International Edition*, **57** n. 29: 9059–9063, 2018.
- [105] WANG, J.-Q.; GUAN, Z.-J.; LIU, W.-D.; YANG, Y. & WANG, Q.-M. “Chiroptical activity enhancement via structural control: the chiral synthesis and reversible interconversion of two intrinsically chiral gold nanoclusters”. *Journal of the American Chemical Society*, Washington, **141** n. 6: 2384–2390, 2019.
- [106] SHICHIBU, Y.; OGAWA, Y.; SUGIUCHI, M. & KONISHI, K. “Chiroptical activity of Au₁₃ clusters: experimental and theoretical understanding of the origin of helical charge movements”. *Nanoscale advances*, **3** n. 4: 1005–1011, 2021.
- [107] TANG, J. & ZHAO, L. “Structural control and chiroptical response in intrinsically tetra- and pentanuclear chiral gold clusters”. *Inorganic Chemistry*, **61** n. 11: 4541–4549, 2022.
- [108] IM, S. W.; AHN, H.-Y.; KIM, R. M.; CHO, N. H.; KIM, H.; LIM, Y.-C.; LEE, H.-E. & NAM, K. T. “Chiral Surface and Geometry of Metal Nanocrystals”. *Advanced Materials*, **32** n. 41: 1905758, 2020.
- [109] SUJITH, M.; VISHNU, E. K.; SAPPATI, S.; OLIYANTAKATH HASSAN, M. S.; VIJAYAN, V. & THOMAS, K. G. “Ligand-Induced Ground- and Excited-State Chirality in Silicon Nanoparticles: Surface Interactions Matter”. *Journal of the American Chemical Society*, Washington, **144** n. 11: 5074–5086, 2022.
- [110] WEN, Y.; HE, M.-Q.; YU, Y.-L. & WANG, J.-H. “Biomolecule-mediated chiral nanostructures: a review of chiral mechanism and application”. *Advances in Colloid and Interface Science*, **289**: 102376, 2021.
- [111] ZAFAR, M. S. & RAGUSA, A. “Chirality at the Nanoparticle Surface: Functionalization and Applications”. *Applied Sciences*, **10** n. 15, 2020.
- [112] RUIZ, D.; MÄKI-ARVELA, P.; AHO, A.; CHIMENTÃO, R.; CLAVER, C.; GODARD, C.; FIERRO, J. L. & MURZIN, D. Y. “Immobilized chiral rhodium nanoparticles stabilized by chiral P-ligands as efficient catalysts for the enantioselective hydrogenation of 1-phenyl-1, 2-propanedione”. *Molecular Catalysis*, **477**: 110551, 2019.

- [113] LONG, G.; SABATINI, R.; SAIDAMINOV, M. I.; LAKHWANI, G.; RASMITA, A.; LIU, X.; SARGENT, E. H. & GAO, W. “Chiral-perovskite optoelectronics”. *Nature Reviews Materials*, **5** n. 6: 423–439, 2020.
- [114] LIU, Z.; AI, J.; BAI, T.; FANG, Y.; DING, K.; DUAN, Y.; HAN, L. & CHE, S. “Photomagnetic-chiral anisotropy of chiral nanostructured gold films”. *Chem*, **8** n. 1: 186–196, 2022.
- [115] ZHENG, G.; HE, J.; KUMAR, V.; WANG, S.; PASTORIZA-SANTOS, I.; PÉREZ-JUSTE, J.; LIZ-MARZÁN, L. M. & WONG, K.-Y. “Discrete metal nanoparticles with plasmonic chirality”. *Chemical Society Reviews*, **50** n. 6: 3738–3754, 2021.
- [116] YUAN, C.; JIANG, J.; WANG, D.; HU, Y. & LIU, M. “In situ growth of chiral gold nanoparticles in confined silica nanotube”. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, **19** n. 5: 2789–2793, 2019.
- [117] HOU, K.; ZHAO, J.; WANG, H.; LI, B.; LI, K.; SHI, X.; WAN, K.; AI, J.; LV, J.; WANG, D.; HUANG, Q.; WANG, H.; LIU, S. & TANG, Z. “Chiral gold nanoparticles enantioselectively rescue memory deficits in a mouse model of Alzheimer’s disease”. *Nature communications*, **11** n. 1: 4790, 2020.
- [118] XU, L.; WANG, X.; WANG, W.; SUN, M.; CHOI, W. J.; KIM, J.-Y.; HAO, C.; LI, S.; QU, A.; LU, M.; XIALING, W.; COLOMBARI, F. M.; GOMES, W. R.; BLANCO, A. L.; MOURA, A. F. D.; GUO, X.; KOTOV, N. A. & XU, C. “Enantiomer-dependent immunological response to chiral nanoparticles”. *Nature*, London, **601** n. 7893: 366–373, 2022.
- [119] GAO, R.; XU, L.; SUN, M.; XU, M.; HAO, C.; GUO, X.; COLOMBARI, F. M.; ZHENG, X.; KRÁL, P.; DE MOURA, A. F.; XU, C.; YANG, J.; KOTOV, N. A. & KUANG, H. “Site-selective proteolytic cleavage of plant viruses by photoactive chiral nanoparticles”. *Nature Catalysis*, **5** n. 8: 694–707, 2022.
- [120] SANI, A.; CAO, C. & CUI, D. “Toxicity of gold nanoparticles (AuNPs): A review”. *Biochemistry and biophysics reports*, **26**: 100991, 2021.
- [121] LIU, L.; JIANG, H. & WANG, X. “Functionalized gold nanomaterials as biomimetic nanozymes and biosensing actuators”. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **143**: 116376, 2021.

- [122] KIM, H.; IM, S. W.; KIM, R. M.; CHO, N. H.; LEE, H.-E.; AHN, H.-Y. & NAM, K. T. “Chirality control of inorganic materials and metals by peptides or amino acids”. *Materials Advances*, **1** n. 4: 512–524, 2020.
- [123] MA, Y.; SHI, L.; YUE, H. & GAO, X. “Recognition at chiral interfaces: From molecules to cells”. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **195**: 111268, 2020.
- [124] WATTANAKIT, C. & KUHN, A. “Encoding chiral molecular information in metal structures”. *Chemistry—A European Journal*, **26** n. 14: 2993–3003, 2020.
- [125] FRATODDI, I.; CARTONI, A.; VENDITTI, I.; CATONE, D.; O’KEEFFE, P.; PALADINI, A.; TOSCHI, F.; TURCHINI, S.; SCIUBBA, F.; TESTA, G. et al. “Gold nanoparticles functionalized by rhodamine B isothiocyanate: A new tool to control plasmonic effects”. *Journal of colloid and interface science*, **513**: 10–19, 2018.
- [126] SHARMA, A. K.; PANDEY, S.; NERTHIGAN, Y.; SWAMINATHAN, N. & WU, H.-F. “Aggregation of cysteamine-capped gold nanoparticles in presence of ATP as an analytical tool for rapid detection of creatine kinase (CK-MM)”. *Analytica Chimica Acta*, **1024**: 161–168, 2018.
- [127] BHAMORE, J. R.; GUL, A. R.; KAILASA, S. K.; KIM, K.-W.; LEE, J. S.; PARK, H. & PARK, T. J. “Functionalization of gold nanoparticles using guanidine thiocyanate for sensitive and selective visual detection of Cd²⁺”. *Sensors and Actuators B: Chemical*, **334**: 129685, 2021.
- [128] AITHAL, S.; MISHRIKI, S.; GUPTA, R.; SAHU, R. P.; BOTOS, G.; TANVIR, S.; HANSON, R. W. & PURI, I. K. “SARS-CoV-2 detection with aptamer-functionalized gold nanoparticles”. *Talanta*, **236**: 122841, 2022.
- [129] ADEEL, M.; ASIF, K.; ALSHABOUNA, F.; CANZONIERI, V.; RAHMAN, M. M.; ANSARI, S. A.; GÜDER, F.; RIZZOLIO, F. & DANIELE, S. “Label-free electrochemical aptasensor for the detection of SARS-CoV-2 spike protein based on carbon cloth sputtered gold nanoparticles”. *Biosensors and Bioelectronics: X*, **12**: 100256, 2022.
- [130] DANIEL, S. K.; PAI, P. S.; SABBELLA, H. R.; SINGH, K.; RANGAIAH, A.; BASAWARAJAPPA, S. G. & THAKUR, C. S. “Handheld, low-cost, aptamer-based sensing device for rapid SARS-CoV-2 RNA detection using novel synthesized gold nanoparticles”. *IEEE Sensors Journal*, **22** n. 19: 18437–18445, 2022.

- [131] WANG, J.; DRELICH, A. J.; HOPKINS, C. M.; MECOZZI, S.; LI, L.; KWON, G. & HONG, S. “Gold nanoparticles in virus detection: Recent advances and potential considerations for SARS-CoV-2 testing development”. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, **14** n. 1: e1754, 2022.
- [132] GHIULAI, R.; MIOC, A.; RACOVICIANU, R.; MIOC, M.; MILAN, A.; PRODEA, A.; SEMENESCU, A.; DEHELEAN, C.; BARBU TUDORAN, L.; AVRAM, S.; TRANDAFIRESCU, C. & SOICA, C. “The Anti-Melanoma Effect of Betulinic Acid Functionalized Gold Nanoparticles: A Mechanistic In Vitro Approach”. *Pharmaceuticals*, **15** n. 11: 1362, 2022.
- [133] MOLDOVAN, R.; MITREA, D.-R.; FLOREA, A.; CHIȘ, I.-C.; SUCIU, S.; DAVID, L.; MOLDOVAN, B. E.; MURESAN, L. E.; LENGHEL, M.; UNGUR, R. A.; OPRIS, R. V.; DECEA, N. & CLICHICHI, S. V. “Effects of Gold Nanoparticles Functionalized with Bioactive Compounds from Cornus mas Fruit on Aorta Ultrastructural and Biochemical Changes in Rats on a Hyperlipid Diet—A Preliminary Study”. *Antioxidants*, **11** n. 7: 1343, 2022.
- [134] LUO, Y.; ZHAO, X.; CAI, P. & PAN, Y. “One-pot synthesis of an anionic cyclodextrin-stabilized bifunctional gold nanoparticles for visual chiral sensing and catalytic reduction”. *Carbohydrate polymers*, **237**: 116127, 2020.
- [135] PERIASAMY, S.; DUMBRE, D.; BABU, L.; MADAPUSI, S.; SONI, S. K.; DAIMA, H. K. & BHARGAVA, S. K. “Amino acids functionalized inorganic metal nanoparticles: synthetic nanozymes for target specific binding, sensing and catalytic applications”. In: *Nanozymes for Environmental Engineering*. Springer, 2021. 1–33.
- [136] LEE, H.-E.; AHN, H.-Y.; MUN, J.; LEE, Y. Y.; KIM, M.; CHO, N. H.; CHANG, K.; KIM, W. S.; RHO, J. & NAM, K. T. “Amino-acid-and peptide-directed synthesis of chiral plasmonic gold nanoparticles”. *Nature*, London, **556** n. 7701: 360–365, 2018.
- [137] WANG, H.; LIU, Y.; YU, J.; LUO, Y.; WANG, L.; YANG, T.; RAKTANI, B. & LEE, H. “Selectively regulating the chiral morphology of amino acid-assisted chiral gold nanoparticles with circularly polarized light”. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **14** n. 2: 3559–3567, 2022.

- [138] SANGILI, A.; KALYANI, T.; CHEN, S.-M.; RAJENDRAN, K. & JANA, S. K. “Label-free electrochemical immunosensor based on l-cysteine-functionalized AuNP on reduced graphene oxide for the detection of dengue virus E-protein in dengue blood serum”. *Composites Part B: Engineering*, **238**: 109876, 2022.
- [139] SEO, S. H.; KIM, S. & HAN, M. S. “Gold nanoparticle-based colorimetric chiral discrimination of histidine: application to determining the enantiomeric excess of histidine”. *Analytical Methods*, **6** n. 1: 73–76, 2014.
- [140] BETTINI, S.; OTTOLINI, M.; VALLI, D.; PAGANO, R.; INGROSSO, C.; ROEFAERS, M.; HOFKENS, J.; VALLI, L. & GIANCANE, G. “Synthesis and Characterization of Gold Chiral Nanoparticles Functionalized by a Chiral Drug”. *Nanomaterials*, **13** n. 9: 1526, 2023.
- [141] SHICHIBU, Y.; ZHANG, F.; CHEN, Y.; KONISHI, M.; TANAKA, S.; IMOTO, H.; NAKA, K. & KONISHI, K. “Diarsine-vs diphosphine-protected Au₁₃ clusters: Effect of subtle geometric differences on optical property and electronic structure”. *The Journal of Chemical Physics*, **155** n. 5, 2021.
- [142] YI, H.; OSTEN, K. M.; LEVCHENKO, T. I.; VEINOT, A. J.; ARAMAKI, Y.; OOI, T.; NAMBO, M. & CRUDDEN, C. M. “Synthesis and enantioseparation of chiral Au₁₃ nanoclusters protected by bis-N-heterocyclic carbene ligands”. *Chemical Science*, **12** n. 31: 10436–10440, 2021.
- [143] SHEN, H.; XIANG, S.; XU, Z.; LIU, C.; LI, X.; SUN, C.; LIN, S.; TEO, B. K. & ZHENG, N. “Superatomic Au₁₃ clusters ligated by different N-heterocyclic carbenes and their ligand-dependent catalysis, photoluminescence, and proton sensitivity”. *Nano Research*, **13**: 1908–1911, 2020.
- [144] PATTY, J. B.; HAVENRIDGE, S.; TIETJE-MCKINNEY, D.; SIEGLER, M. A.; SINGH, K. K.; HAJY HOSSEINI, R.; GHABIN, M.; AIKENS, C. M. & DAS, A. “Crystal structure and optical properties of a chiral mixed thiolate/stibine-protected Au₁₈ cluster”. *Journal of the American Chemical Society*, Washington, **144** n. 1: 478–484, 2021.
- [145] ITTEBOINA, R.; MADHURI, U. D.; GHOSAL, P.; KANNAN, M.; SAU, T. K.; TSUKUDA, T. & BHARDWAJ, S. “Efficient one-pot synthesis and pH-dependent tuning of photoluminescence and stability

- of $\text{Au}_{18}(\text{SC}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{H})_{14}$ cluster”. *The Journal of Physical Chemistry A*, **122** n. 5: 1228–1234, 2018.
- [146] NEGISHI, Y.; HASHIMOTO, S.; EBINA, A.; HAMADA, K.; HOS-SAIN, S. & KAWAWAKI, T. “Atomic-level separation of thiolate-protected metal clusters”. *Nanoscale*, **12** n. 15: 8017–8039, 2020.
- [147] ZHANG, S.-S.; SENANAYAKE, R. D.; ZHAO, Q.-Q.; SU, H.-F.; AI-KENS, C. M.; WANG, X.-P.; TUNG, C.-H.; SUN, D. & ZHENG, L.-S. “[$\text{Au}_{18}(\text{dppm})_6\text{Cl}_4$] $^{4+}$: a phosphine-protected gold nanocluster with rich charge states”. *Dalton Transactions*, **48** n. 11: 3635–3640, 2019.
- [148] ZHANG, Q.-F.; CHEN, X. & WANG, L.-S. “Toward solution syntheses of the tetrahedral Au_{20} pyramid and atomically precise gold nanoclusters with uncoordinated sites”. *Accounts of Chemical Research*, **51** n. 9: 2159–2168, 2018.
- [149] SUN, X.; WANG, P.; XIONG, L. & PEI, Y. “Theoretical prediction of a new stable structure of $\text{Au}_{28}(\text{SR})_{20}$ cluster”. *Chemical Physics Letters*, Amsterdam, **704**: 68–75, 2018.
- [150] MUKHERJEE, S.; JAYAKUMAR, D. & MANDAL, S. “Insight into the size evolution transformation process of the fcc-based $\text{Au}_{28}(\text{SR})_{20}$ nanocluster”. *The Journal of Physical Chemistry C*, **125** n. 22: 12149–12154, 2021.
- [151] DONG, J.; GAN, Z.; GU, W.; YOU, Q.; ZHAO, Y.; ZHA, J.; LI, J.; DENG, H.; YAN, N. & WU, Z. “Synthesizing Photoluminescent $\text{Au}_{28}(\text{SCH}_2\text{Ph}-t\text{Bu})_{22}$ Nanoclusters with Structural Features by Using a Combined Method”. *Angewandte Chemie*, **133** n. 33: 18076–18080, 2021.
- [152] RICCARDI, L.; DE BIASI, F.; DE VIVO, M.; BURGI, T.; RASTRELLI, F. & SALASSA, G. “Dynamic origin of chirality transfer between chiral surface and achiral ligand in Au_{38} clusters”. *ACS nano*, **13** n. 6: 7127–7134, 2019.
- [153] BAGHDASARYAN, A.; MARTIN, K.; DAKU, L. M. L.; TALAMO, M. M.; AVARVARI, N. & BÜRGI, T. “Ligand exchange reactions on the chiral Au_{38} cluster: CD modulation caused by the modification of the ligand shell composition”. *Nanoscale*, **12** n. 35: 18160–18170, 2020.
- [154] SENANAYAKE, R. D.; GUIDEZ, E. B.; NEUKIRCH, A. J.; PREZHDO, O. V. & AIKENS, C. M. “Theoretical investigation of relaxation dyna-

- mics in Au₃₈(SH)₂₄ thiolate-protected gold nanoclusters”. *The Journal of Physical Chemistry C*, **122** n. 28: 16380–16388, 2018.
- [155] ALVAREZ, M. M.; CHEN, J.; PLASCENCIA-VILLA, G.; BLACK, D. M.; GRIFFITH, W. P.; GARZON, I. L.; JOSE-YACAMAN, M.; DEMELER, B. & WHETTEN, R. L. “Hidden Components in Aqueous “Gold-144” Fractionated by PAGE: High-Resolution Orbitrap ESI-MS Identifies the Gold-102 and Higher All-Aromatic Au-p MBA Cluster Compounds”. *The Journal of Physical Chemistry B*, **120** n. 26: 6430–6438, 2016.
- [156] PELAYO, J. J.; VALENCIA, I.; GARCÍA, A. P.; CHANG, L.; LÓPEZ, M.; TOFFOLI, D.; STENER, M.; FORTUNELLI, A. & GARZÓN, I. L. “Chirality in bare and ligand-protected metal nanoclusters”. *Advances in Physics: X*, **3** n. 1: 1509727, 2018.
- [157] ZHANG, B.; CHEN, J.; CAO, Y.; CHAI, O. J. H. & XIE, J. “Ligand design in ligand-protected gold nanoclusters”. *Small*, **17** n. 27: 2004381, 2021.
- [158] ZHANG, J.; ZHOU, Y.; ZHENG, K.; ABROSHAN, H.; KAUFFMAN, D. R.; SUN, J. & LI, G. “Diphosphine-induced chiral propeller arrangement of gold nanoclusters for singlet oxygen photogeneration”. *Nano Research*, **11**: 5787–5798, 2018.
- [159] KONISHI, K.; IWASAKI, M. & SHICHIBU, Y. “Phosphine-ligated gold clusters with core+ exo geometries: Unique properties and interactions at the ligand–cluster interface”. *Accounts of Chemical Research*, **51** n. 12: 3125–3133, 2018.
- [160] KRISHNAN, G.; EOM, N.; KIRK, R. M.; GOLOVKO, V. B.; METHA, G. F. & ANDERSSON, G. G. “Investigation of Phosphine Ligand Protected Au₁₃ Clusters on Defect Rich Titania”. *The Journal of Physical Chemistry C*, **123** n. 11: 6642–6649, 2019.
- [161] NIIHORI, Y.; SHIMA, D.; YOSHIDA, K.; HAMADA, K.; NAIR, L. V.; HOSSAIN, S.; KURASHIGE, W. & NEGISHI, Y. “High-performance liquid chromatography mass spectrometry of gold and alloy clusters protected by hydrophilic thiolates”. *Nanoscale*, **10** n. 4: 1641–1649, 2018.
- [162] KAZAN, R.; MÜLLER, U. & BÜRGI, T. “Doping of thiolate protected gold clusters through reaction with metal surfaces”. *Nanoscale*, **11** n. 6: 2938–2945, 2019.

- [163] YUAN, S.-F.; HE, R.-L.; HAN, X.-S.; WANG, J.-Q.; GUAN, Z.-J. & WANG, Q.-M. “Robust Gold Nanocluster Protected with Amidinates for Electrocatalytic CO₂ Reduction”. *Angewandte Chemie International Edition*, **60** n. 26: 14345–14349, 2021.
- [164] CHATTERJEE, S.; LOU, X.-Y.; LIANG, F. & YANG, Y.-W. “Surface-functionalized gold and silver nanoparticles for colorimetric and fluorescent sensing of metal ions and biomolecules”. *Coordination Chemistry Reviews*, **459**: 214461, 2022.
- [165] MEINEKE, M. A.; VARDEMAN, C. F.; LIN, T.; FENNELL, C. J. & GEZELTER, J. D. “OOPSE: An object-oriented parallel simulation engine for molecular dynamics”. *Journal of computational chemistry*, **26** n. 3: 252–271, 2005.
- [166] DATABASE, A. M. C. S. “American Mineralogist Crystal Structure Database”, Acessado em Dezembro de 2023.
- [167] COLOMBARI, F.; LOZADA-BLANCO, A.; BERNARDINO, K.; GOMES, W. & DE MOURA, A. F. “Themis: a software to assess association free energies via direct estimative of partition functions”. *ArXiv*, , 2020.
- [168] COLLOMBARI, F. M. “sas grid”.
- [169] HEINZ, H.; VAIA, R.; FARMER, B. & NAIK, R. “Accurate simulation of surfaces and interfaces of face-centered cubic metals using 12-6 and 9-6 Lennard-Jones potentials”. *The Journal of Physical Chemistry C*, **112** n. 44: 17281–17290, 2008.
- [170] DODDA, L. S.; CABEZA DE VACA, I.; TIRADO-RIVES, J. & JORGENSEN, W. L. “LigParGen web server: an automatic OPLS-AA parameter generator for organic ligands”. *Nucleic acids research*, **45** n. W1: W331–W336, 2017.
- [171] BANNWARTH, C.; CALDEWEYHER, E.; EHLERT, S.; HANSEN, A.; PRACHT, P.; SEIBERT, J.; SPICHER, S. & GRIMME, S. “Extended tight-binding quantum chemistry methods”. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, **11** n. 2: e1493, 2021.
- [172] SPIEGELMAN, F.; TARRAT, N.; CUNY, J.; DONTOT, L.; POSENITSKIY, E.; MARTÍ, C.; SIMON, A. & RAPACIOLI, M. “Density-functional tight-binding: basic concepts and applications to molecules and clusters”. *Advances in physics: X*, **5** n. 1: 1710252, 2020.

- [173] ELSTNER, M. & SEIFERT, G. “Density functional tight binding”. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, **372** n. 2011: 20120483, 2014.
- [174] GRIMME, S.; BANNWARTH, C. & SHUSHKOV, P. “A Robust and Accurate Tight-Binding Quantum Chemical Method for Structures, Vibrational Frequencies, and Noncovalent Interactions of Large Molecular Systems Parametrized for All spd-Block Elements ($Z = 1-86$)”. *Journal of Chemical Theory and Computation*, **13** n. 5: 1989–2009, 2017. PMID: 28418654.
- [175] GRIMME, S.; ANTONY, J.; EHRLICH, S. & KRIEG, H. “A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu”. *The Journal of chemical physics*, **132** n. 15, 2010.
- [176] PAQUET, E.; VIKTOR, H. L. et al. “Molecular dynamics, monte carlo simulations, and langevin dynamics: a computational review”. *BioMed research international*, **2015**, 2015.
- [177] HOLLINGSWORTH, S. A. & DROR, R. O. “Molecular dynamics simulation for all”. *Neuron*, **99** n. 6: 1129–1143, 2018.
- [178] BERENDSEN, H. J.; POSTMA, J. V.; VAN GUNSTEREN, W. F.; DINOLA, A. & HAAK, J. R. “Molecular dynamics with coupling to an external bath”. *The Journal of chemical physics*, **81** n. 8: 3684–3690, 1984.
- [179] WEINAN, E. & LI, D. “The Andersen thermostat in molecular dynamics”. *Communications on pure and applied mathematics*, **61** n. 1: 96–136, 2008.
- [180] CHENG, A. & MERZ, K. M. “Application of the Nosé- Hoover chain algorithm to the study of protein dynamics”. *The Journal of Physical Chemistry*, **100** n. 5: 1927–1937, 1996.
- [181] ANDERSEN, H. C. “Molecular dynamics simulations at constant pressure and/or temperature”. *The Journal of chemical physics*, **72** n. 4: 2384–2393, 1980.
- [182] BRIDGEMAN, A. J.; CAVIGLIASSO, G.; IRELAND, L. R. & ROTHERY, J. “The Mayer bond order as a tool in inorganic chemistry”. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, n. 14: 2095–2108, 2001.

- [183] WIBERG, K. B. “Application of the pople-santry-segal CNDO method to the cyclopropylcarbinyl and cyclobutyl cation and to bicyclobutane”. *Tetrahedron*, **24** n. 3: 1083–1096, 1968.
- [184] SCHMIDER, H. & BECKE, A. “Chemical content of the kinetic energy density”. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, **527**: 51–61, 08 2000.
- [185] LOZADA-BLANCO, A. “kanon”.
- [186] TAHA, A. A. & HANBURY, A. “An efficient algorithm for calculating the exact Hausdorff distance”. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, **37** n. 11: 2153–2163, 2015.
- [187] YEWANDE, E. O.; NEAL, M. P. & LOW, R. “The Hausdorff chirality measure and a proposed Hausdorff structure measure”. *Molecular Physics*, **107** n. 3: 281–291, 2009.
- [188] LEE, A. Y.; ULMAN, A. & MYERSON, A. S. “Crystallization of amino acids on self-assembled monolayers of rigid thiols on gold”. *Langmuir*, Washington, **18** n. 15: 5886–5898, 2002.
- [189] HOEFLING, M.; IORI, F.; CORNI, S. & GOTTSCHALK, K.-E. “The conformations of amino acids on a gold (111) surface”. *ChemPhysChem*, **11** n. 8: 1763–1767, 2010.
- [190] HOEFLING, M.; IORI, F.; CORNI, S. & GOTTSCHALK, K.-E. “Interaction of amino acids with the Au (111) surface: adsorption free energies from molecular dynamics simulations”. *Langmuir*, Washington, **26** n. 11: 8347–8351, 2010.
- [191] ABDALMONEAM, M. H.; WATERS, K.; SAIKIA, N. & PANDEY, R. “Amino-acid-conjugated gold clusters: interaction of alanine and tryptophan with Au₈ and Au₂₀”. *The Journal of Physical Chemistry C*, **121** n. 45: 25585–25593, 2017.
- [192] DARVISH GANJI, M.; TAVASSOLI LARIJANI, H.; ALAMOL-HODA, R. & MEHDIZADEH, M. “First-principles and Molecular Dynamics simulation studies of functionalization of Au₃₂ golden fullerene with amino acids”. *Scientific reports*, **8** n. 1: 11400, 2018.
- [193] ABDALMONEAM, M. H.; SAIKIA, N.; ABD EL-MAGEED, H. & PANDEY, R. “First principles study of the optical response of Au₈ cluster conjugated with methionine, tryptophan, and tryptophyl-methionine dipeptide”. *Journal of Physical Organic Chemistry*, **34** n. 7: e4201, 2021.

- [194] JOSHI, P.; SHEWALE, V.; PANDEY, R.; SHANKER, V.; HUSSAIN, S. & KARNA, S. P. “Tryptophan–Gold Nanoparticle Interaction: A First-Principles Quantum Mechanical Study”. *The Journal of Physical Chemistry C*, **115** n. 46: 22818–22826, 2011.
- [195] DOMÍNGUEZ-CASTRO, A.; HERNÁNDEZ, D. & GUZMÁN, F. “Insights into the interactions of biomolecules with small gold clusters: a theoretical study from a DFTB perspective”. *Theoretical Chemistry Accounts*, **136**: 1–12, 2017.
- [196] TAHA, M. & LEE, M.-J. “Influence of the alanine side-chain methyl group on the peptide-gold nanoparticles interactions”. *Journal of Molecular Liquids*, **302**: 112528, 2020.
- [197] TERO, T.-R.; MALOLA, S.; KONCZ, B.; POHJOLAINEN, E.; LAUTALA, S.; MUSTALAHTI, S.; PERMI, P.; GROENHOF, G.; PETTERSSON, M. & HÄKKINEN, H. “Dynamic Stabilization of the Ligand–Metal Interface in Atomically Precise Gold Nanoclusters Au₆₈ and Au₁₄₄ Protected by meta-Mercaptobenzoic Acid”. *ACS Nano*, **11** n. 12: 11872–11879, 2017. PMID: 29136363.
- [198] NHAT, P. V.; SI, N. T.; TRAM, N. T. T.; DUONG, L. V. & NGUYEN, M. T. “Elucidating the binding mechanism of thione-containing mercaptopurine and thioguanine drugs to small gold clusters”. *Journal of Computational Chemistry*, **41** n. 19: 1748–1758, 2020.
- [199] MONTI, S.; CARRAVETTA, V. & ÅGREN, H. “Decoration of gold nanoparticles with cysteine in solution: reactive molecular dynamics simulations”. *Nanoscale*, **8** n. 26: 12929–12938, 2016.
- [200] EL-MAGEED, H. A.; MUSTAFA, F. & ABDEL-LATIF, M. K. “The ability of gold nanoclusters as a new nanocarrier for D-penicillamine anticancer drug: a computational chemistry study”. *Structural Chemistry*, **31**: 781–793, 2020.
- [201] BAIN, D.; MIMANSA; DEVI, A.; MAITY, S.; SHANAVAS, A. & PATRA, A. “Penicillamine-Capped Red-Emitting Gold Nanoclusters for Therapeutic Application”. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, **10** n. 38: 12730–12737, 2022.
- [202] YANG, X.; YANG, Z.; TANG, F.; XU, J.; ZHANG, M. & CHOI, M. M. “Structural and optical properties of penicillamine-protected gold nanocluster fractions separated by sequential size-selective fractionation”. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, **10** n. 1: 955–966, 2019.

- [203] CRESPILO, F. N.; LIMA, F. C.; DA SILVA, A. B.; OLIVEIRA JR, O. N. & ZUCOLOTO, V. “The origin of the molecular interaction between amino acids and gold nanoparticles: A theoretical and experimental investigation”. *Chemical Physics Letters*, Amsterdam, **469** n. 1-3: 186–190, 2009.
- [204] RAMEZANI, F.; AMANLOU, M. & RAFII-TABAR, H. “Comparison of amino acids interaction with gold nanoparticle”. *Amino Acids*, **46**: 911–920, 2014.
- [205] BERTHOD, A. “Chiral Recognition Mechanisms”. .

A- Apêndice

A.1- Perfil de energia livre dos aminoácidos obtidos a partir da varredura do espaço de fase

Glicina:

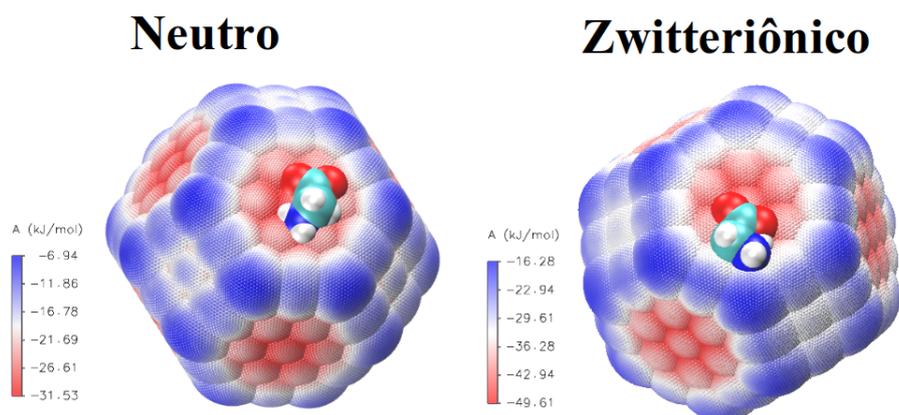


FIGURA A.1 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a glicina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

Leucina:

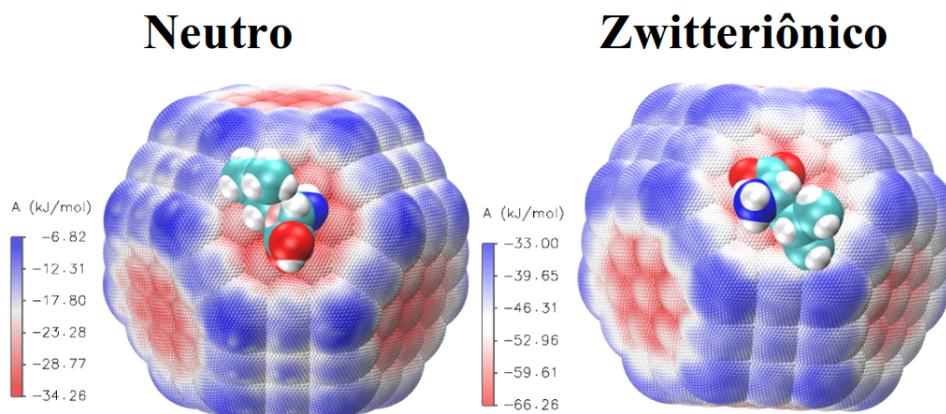


FIGURA A.2 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a leucina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

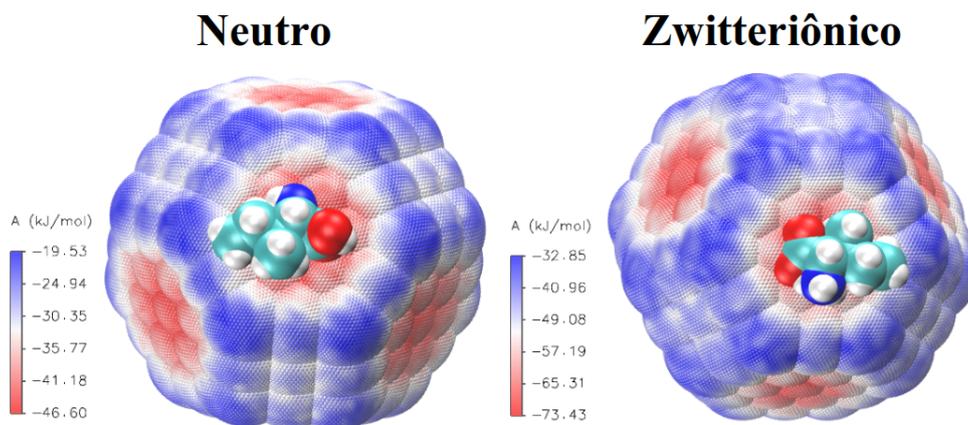
Isoleucina:

FIGURA A.3 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a isoleucina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

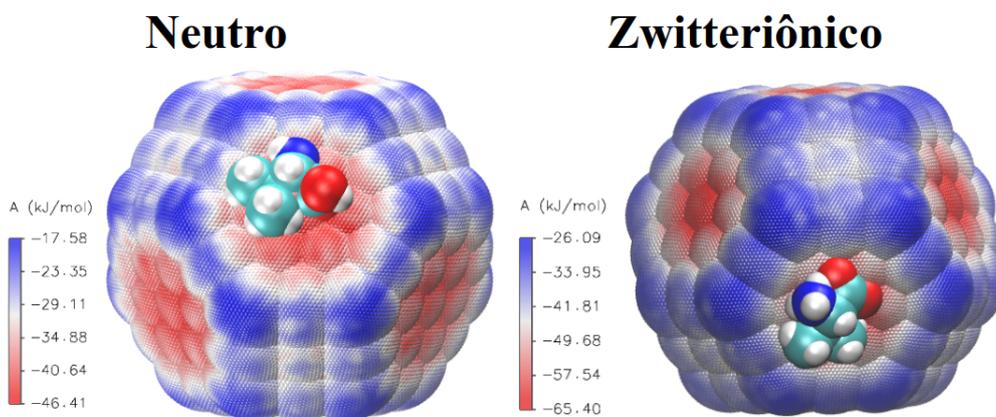
Valina:

FIGURA A.4 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a valina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

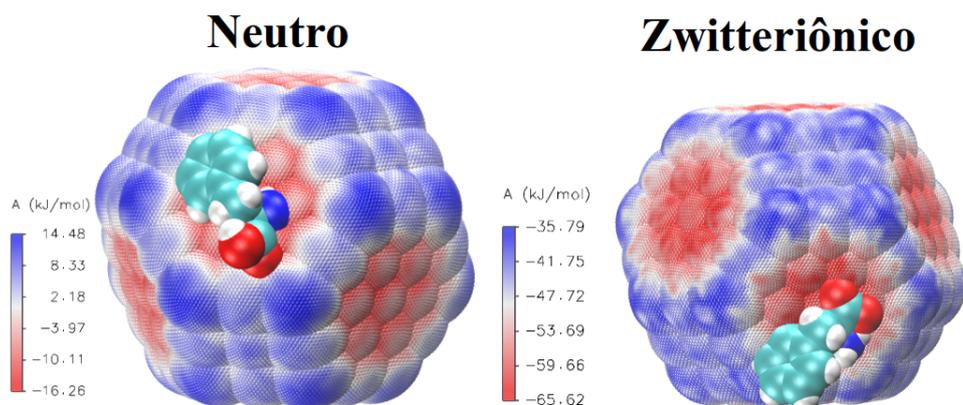
Fenilalanina:

FIGURA A.5 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a fenilalanina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

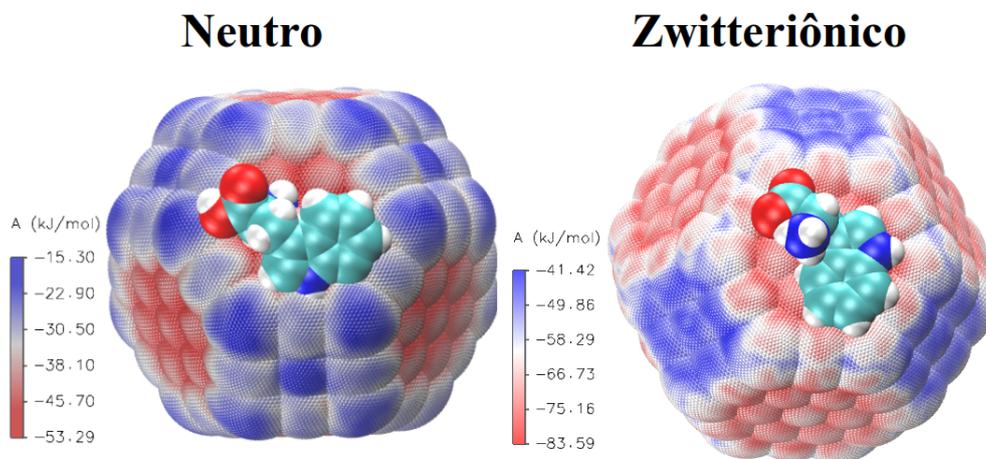
Triptofano:

FIGURA A.6 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e o triptofano nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

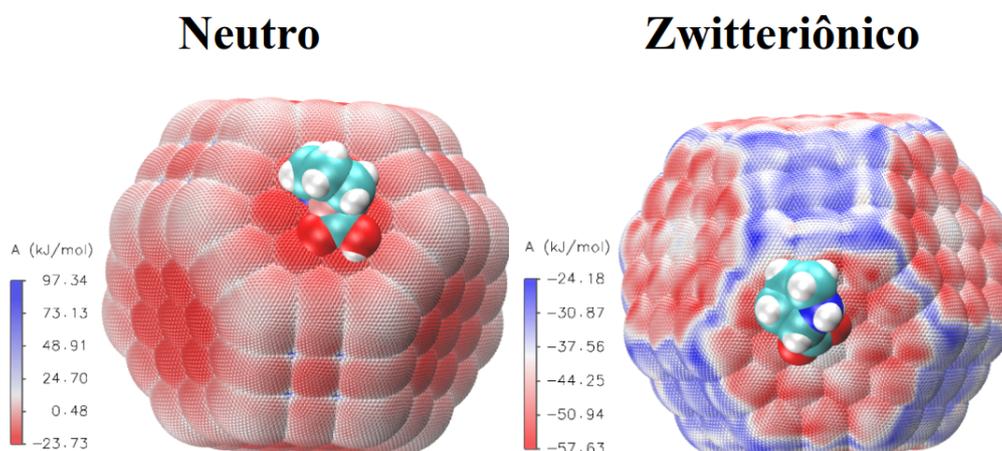
Prolina:

FIGURA A.7 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a prolina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

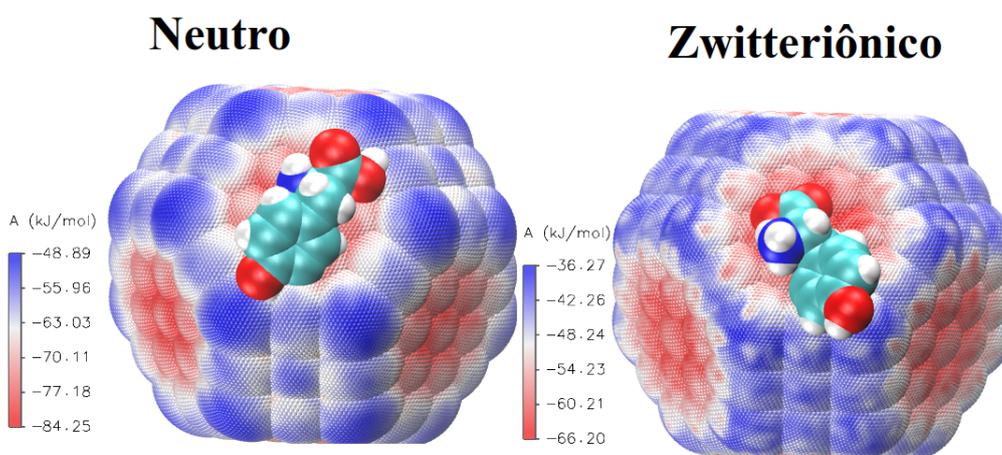
Tirosina:

FIGURA A.8 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a tirosina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

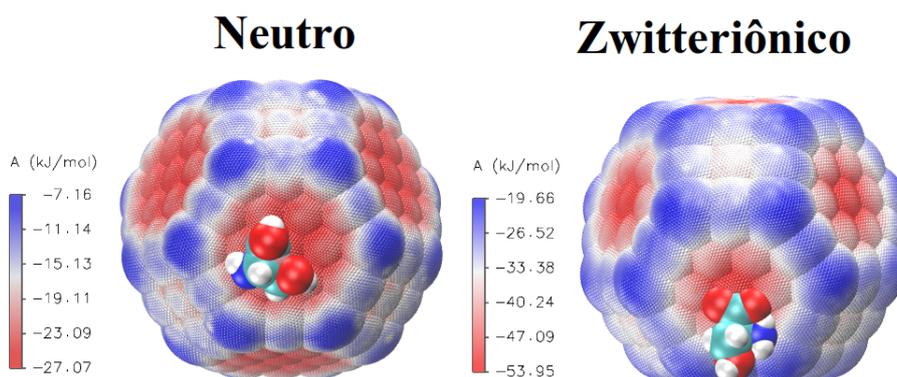
Serina:

FIGURA A.9 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a serina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

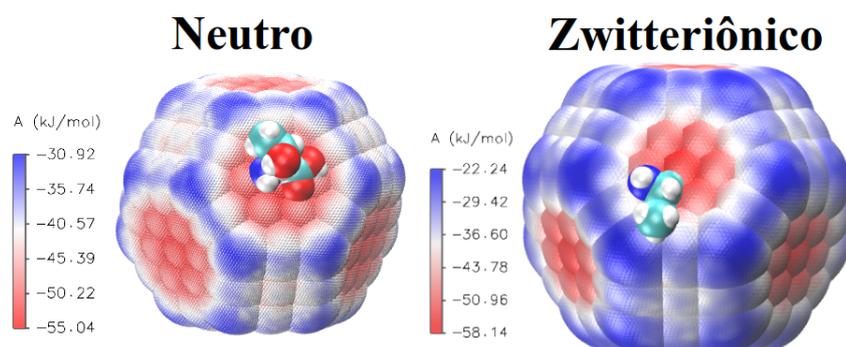
Treonina:

FIGURA A.10 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a treonina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

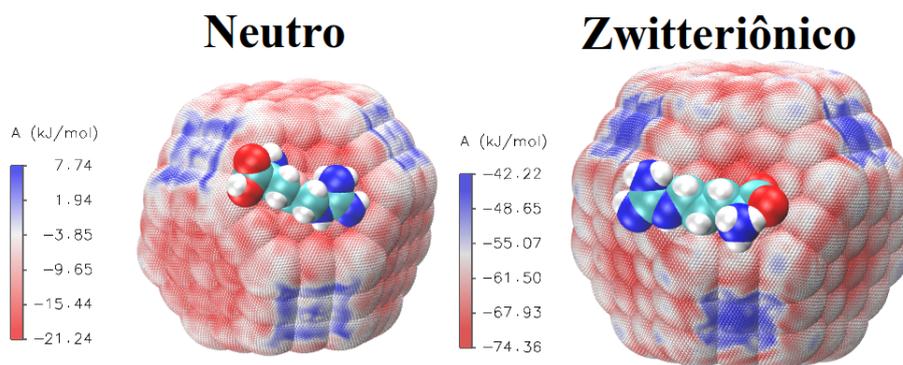
Arginina:

FIGURA A.11 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a arginina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

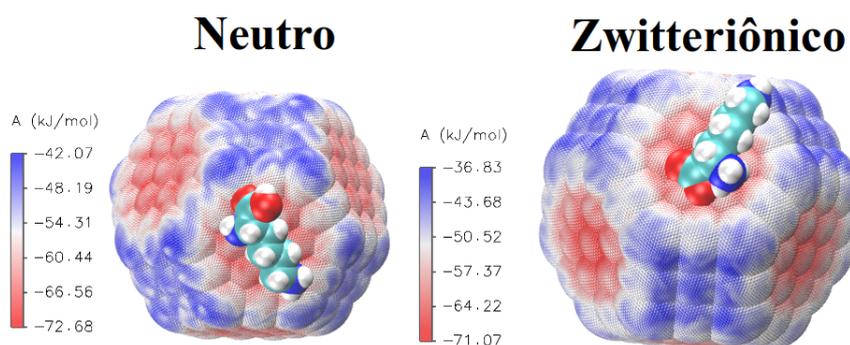
Lisina:

FIGURA A.12 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a lisina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

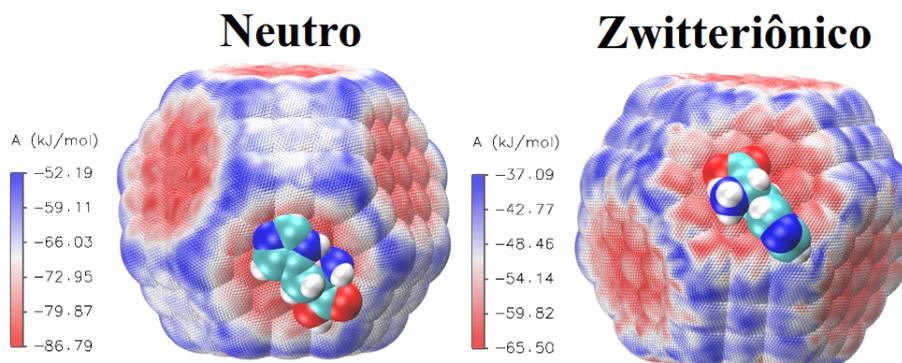
Histidina:

FIGURA A.13 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a histidina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

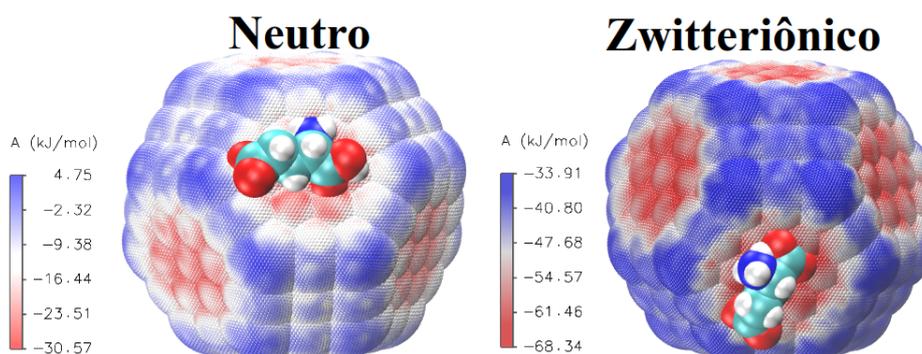
Ácido aspártico:

FIGURA A.14 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e o ácido aspártico nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

Ácido glutâmico:

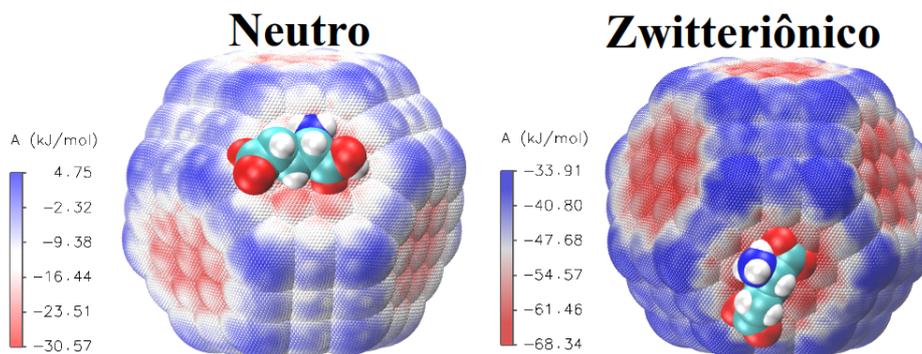


FIGURA A.15 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e o ácido glutâmico nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

Asparagina:

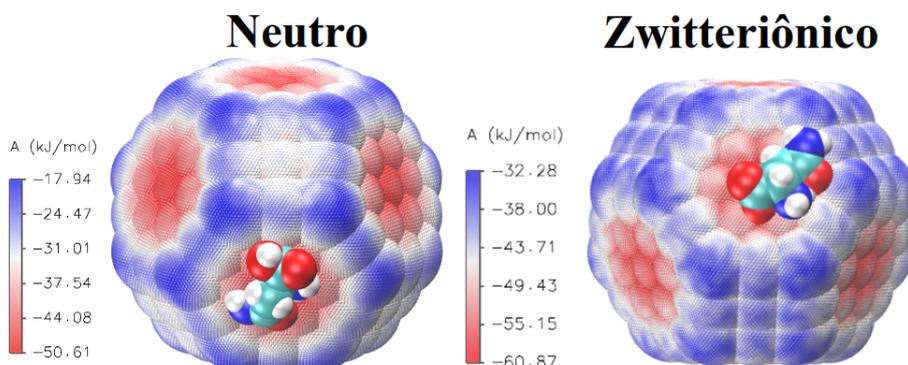


FIGURA A.16 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a asparagina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

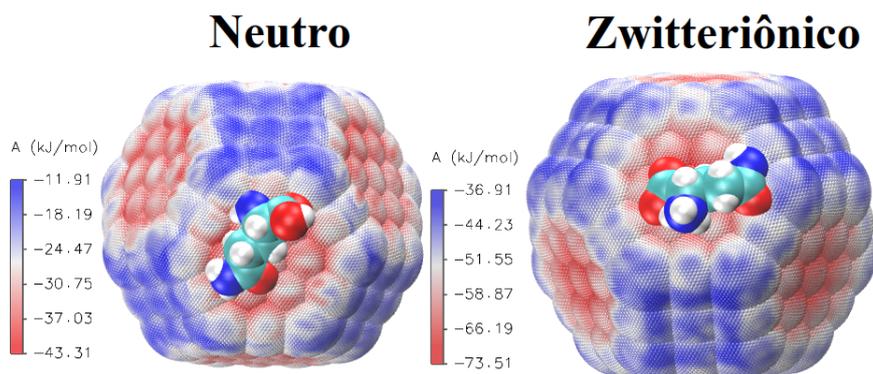
Glutamina:

FIGURA A.17 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a glutamina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

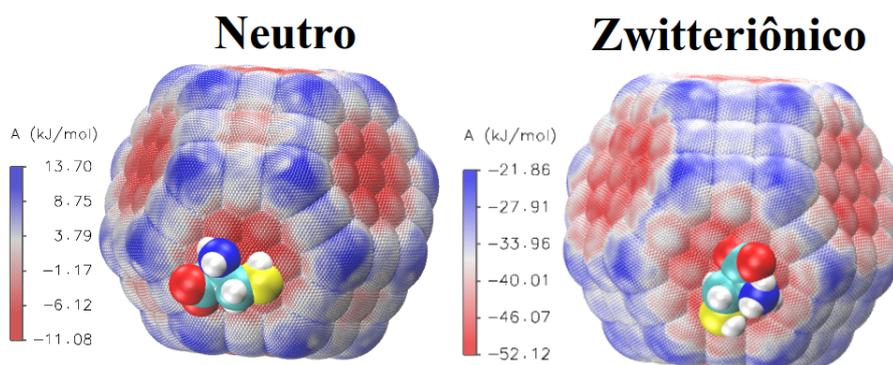
Cisteína:

FIGURA A.18 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a cisteína nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

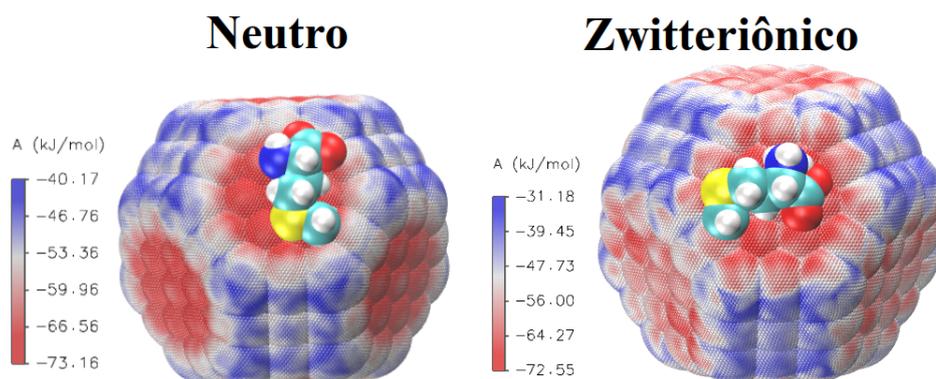
Metionina:

FIGURA A.19 – Perfil de energia livre da interação entre a AuNP e a metionina nos estados de protonação neutro (direita) e zwitteriônico (esquerda) em nível clássico, obtido a partir da varredura do espaço de fase proporcionado pelo Themis. Na região em vermelho, se localizam as regiões com maior probabilidade de energia livre, portanto menor energia livre enquanto que as regiões em azul correspondem às regiões com menor probabilidade de energia livre, portanto maior energia livre.

A.2- Estruturas dos adutos resultantes da interação entre a AuNP e os aminoácidos apolares

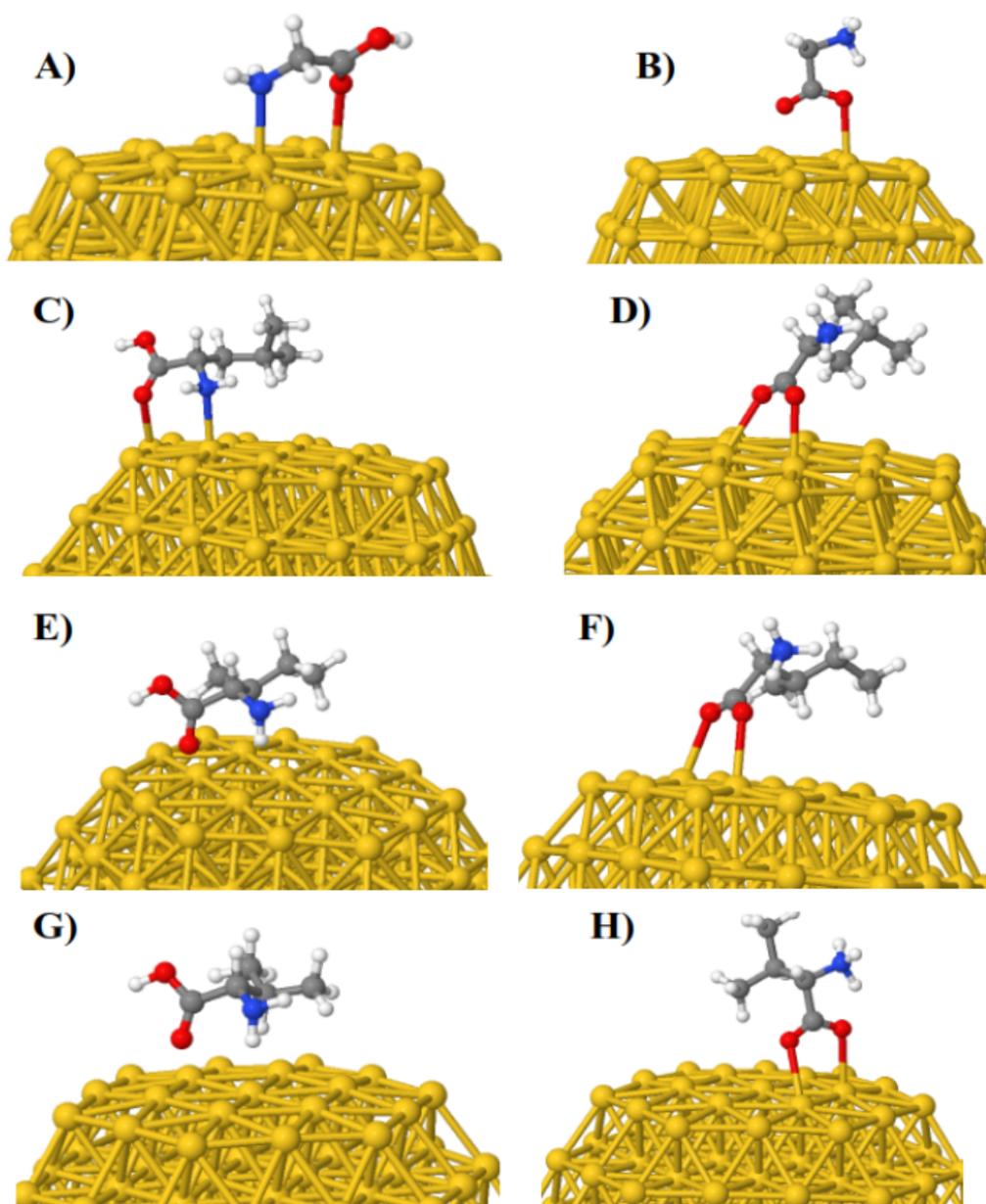


FIGURA A.20 – Estrutura dos adutos formados entre a AuNP e os aminoácidos hidrofóbicos de cadeia aberta nos estados neutros e zwitteriônicos. Na figura, aduto formado entre a glicina no estado de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B), AuNP e leucina no estado de protonação neutro (C) e zwitteriônico (D), AuNP e isoleucina no estado de protonação neutro (E) e zwitteriônico (F) e AuNP e valina no estado de protonação neutro (G) e zwitteriônico (H).

A.3- Funções de distribuição radial de pares dos adutos resultantes da interação entre a AuNP e os aminoácidos apolares

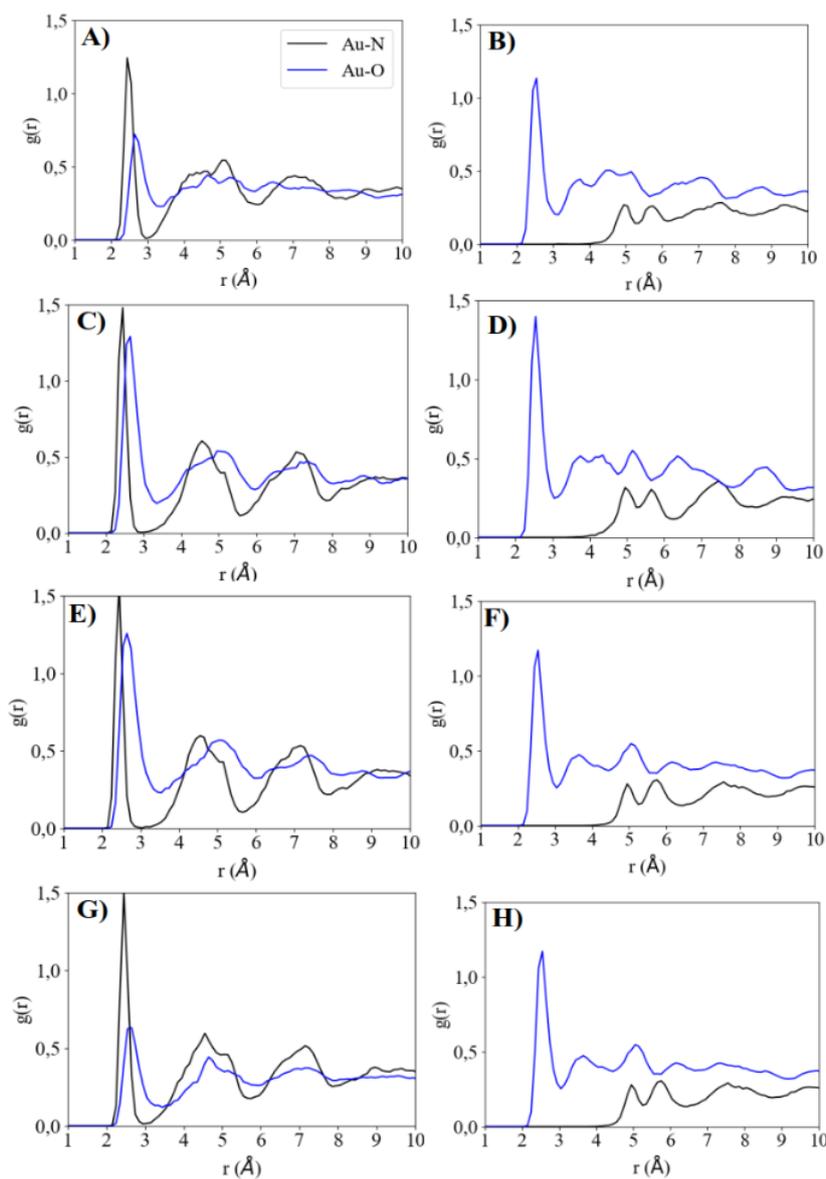


FIGURA A.21 – Funções de distribuição radial de pares das interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre os aminoácidos hidrofóbicos de cadeia aberta e a nanoestrutura nos estados neutros e zwitteriônicos. Na figura, temos o aduto formado entre a AuNP e a glicina no estado de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B), AuNP e leucina no estado de protonação neutro (C) e zwitteriônico (D), AuNP e isoleucina no estado de protonação neutro (E) e zwitteriônico (F) e AuNP e valina no estado de protonação neutro (G) e zwitteriônico (H).

A.4- Orbitais moleculares ligantes dos adutos resultantes da interação entre a AuNP e os aminoácidos apolares

Glicina:

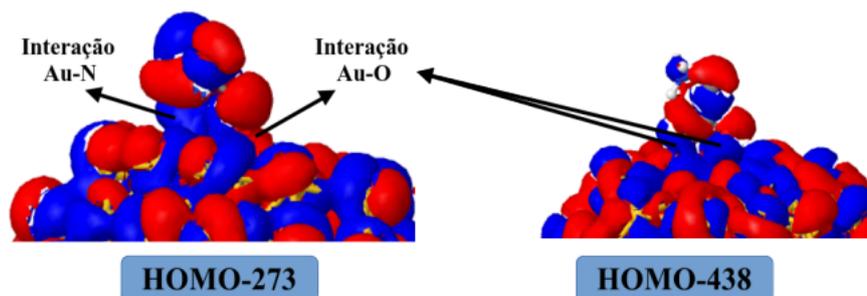


FIGURA A.22 – Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a glicina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita).

Isoleucina:

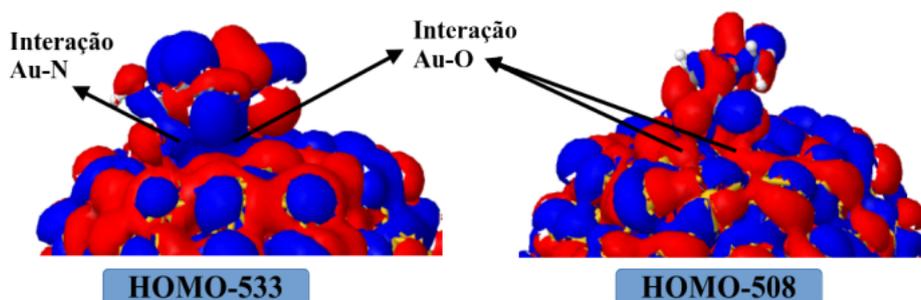


FIGURA A.23 – Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a isoleucina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita).

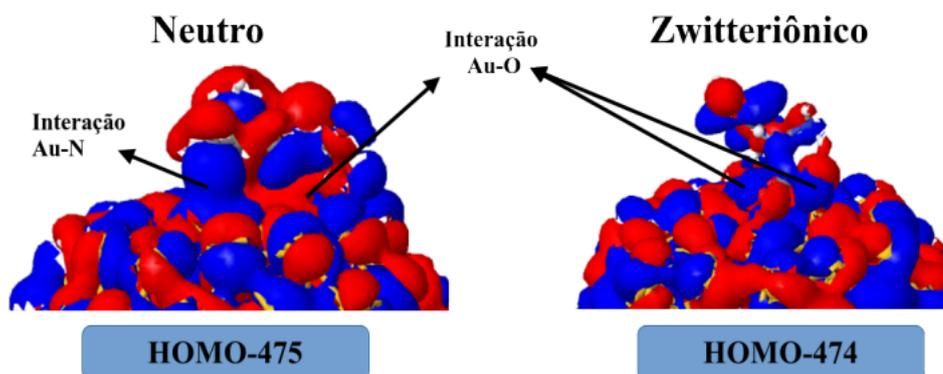
Leucina:

FIGURA A.24 – Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a Leucina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita).

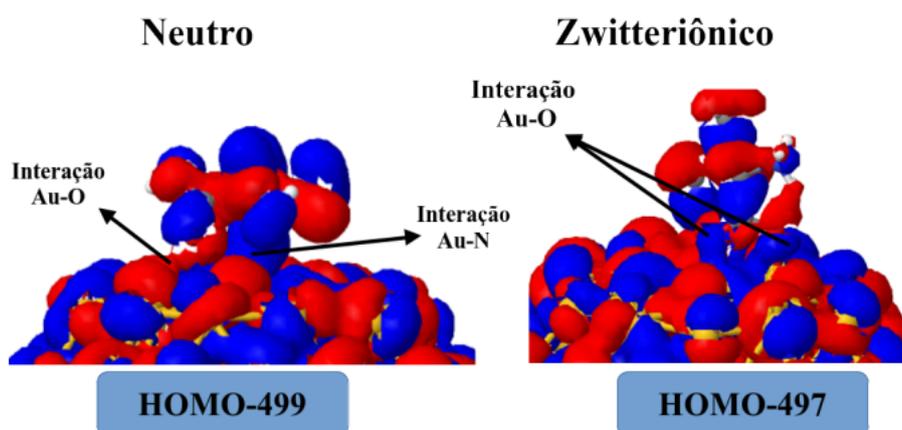
Valina:

FIGURA A.25 – Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a valina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita).

A.5- Análise da interação entre a AuNP e a prolina

A prolina que é o único aminoácido com cadeia lateral hidrofóbica em que o grupo amino se encontra presente na cadeia lateral. Ao interagirmos a prolina na superfície da AuNP, nota-se os mesmos padrões estruturais de

adsorção que os encontrados para os aminoácidos apolares hidrofóbicos de cadeia aberta, adsorvendo via oxigênio da carbonila e nitrogênio do grupo amino, para o aduto formado pela estrutura no estado de protonação neutro e oxigênio do carboxilato para os adutos formados pela estrutura no estado de protonação zwitteriônica, conforme pode-se perceber na FIGURA A.26. Ao analisarmos as funções de distribuição radial (FIGURA A.27) para as interações entre a superfície da AuNP esférica e a prolina nos estados de protonação neutro e zwitteriônico as mesmas conclusões para os aminoácidos apolares podem ser expandidas a prolina, independente do estado de protonação a molécula adsorve-se na superfície da AuNP.

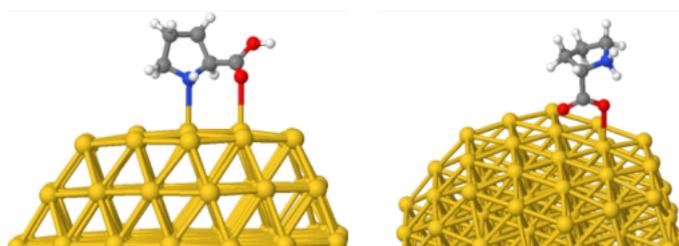


FIGURA A.26 – Estrutura dos adutos formados pela interação entre a AuNP e a prolina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita). Na FIGURA, os átomos de ouro estão em amarelo, carbono em cinza, oxigênio em vermelho, nitrogênio em azul e hidrogênio em gelo.

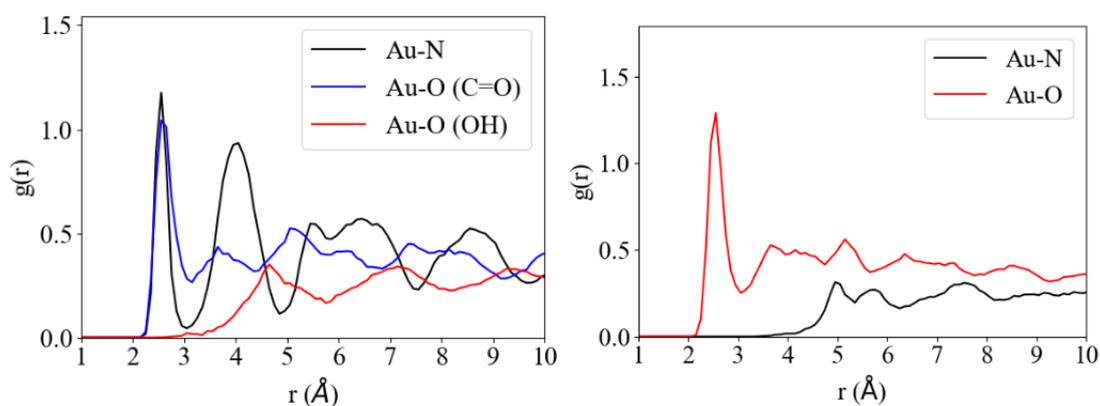


FIGURA A.27 – Função de distribuição radial de pares dos adutos das ligações Au-O e Au-N resultantes da interação entre a AuNP e a prolina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita)

A.6- Análise da interação entre a AuNP e a serina e treonina

Para esta seção consideramos os aminoácidos serina e treonina e que contém como característica comum o fato de possuir um grupo hidroxila em sua cadeia lateral, o que lhes confere a polaridade nestes aminoácidos. A interação para a serina e treonina, se assemelha à interação com os aminoácidos hidrofóbicos de cadeia aberta, a hidroxila interage bem pouco com nanoestrutura, conforme podemos verificar nas FIGURAS A. 28, A.30 e A.31 e nas funções de distribuição radial de pares (FIGURA A.29), onde há um pico de baixa intensidade associado à interação Au-O em que o átomo de oxigênio é proveniente da hidroxila da cadeia lateral .

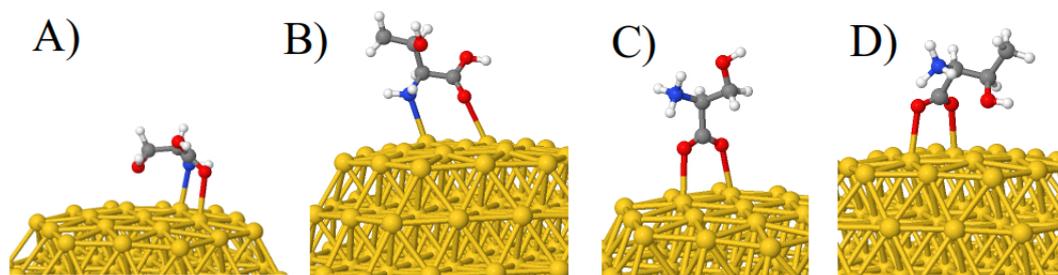


FIGURA A.28 – Estrutura dos adutos formados pela interação entre a AuNP e os aminoácidos serina nos estados de protonação neutro (A) e zwitteriônico (C) e treonina nos estados de protonação neutro (B) e zwitteriônico (D) . Na FIGURA, os átomos de ouro estão em amarelo, carbono em cinza, oxigênio em vermelho, nitrogênio em azul e hidrogênio em gelo.

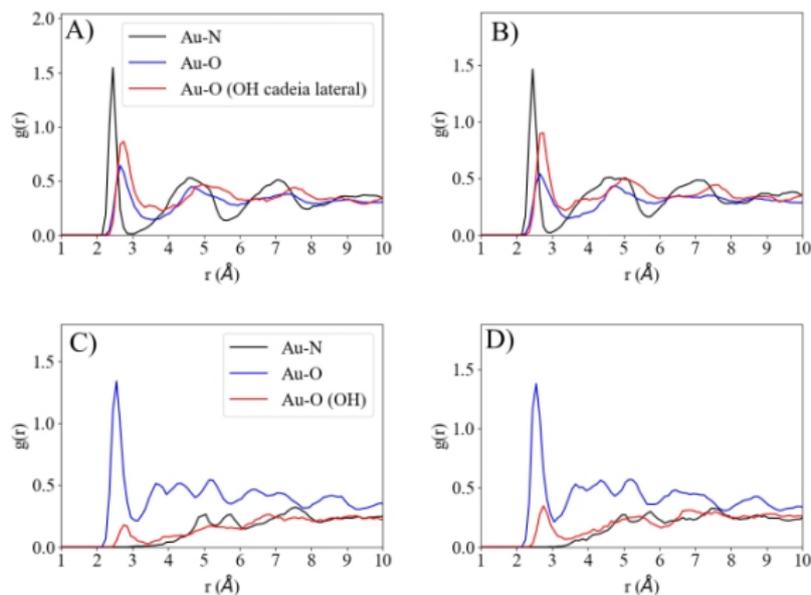


FIGURA A.29 – Função de distribuição radial de pares dos adutos das ligações Au-O (carbonila e hidroxila) e Au-N resultantes da interação entre a AuNP e os aminoácidos serina (A), treonina (B) na sua forma neutra, enquanto os C e D correspondem às funções de distribuição radial dos adutos formados pelos mesmos aminoácidos na forma zwitteriônica.

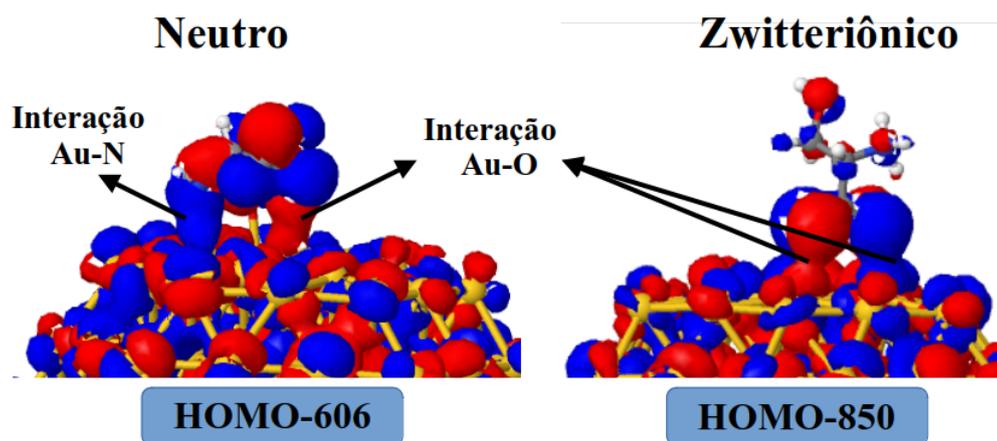


FIGURA A.30 – Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a serina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita). Isovalor usado: $0,002 e/\text{Å}^3$

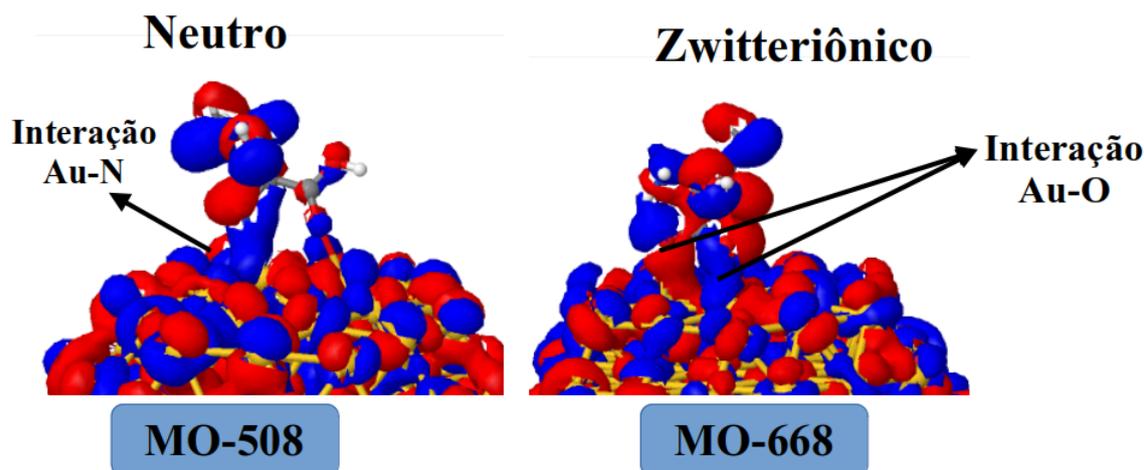


FIGURA A.31 – Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a treonina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita). Isovalor usado: $0,002 e/\text{Å}^3$

A.7- Análise da interação entre a AuNP e a tirosina

A interação da tirosina segue similar ao descrito ao comportamento descrito para a interação com a fenilalanina nos estados de protonação neutro e zwitteriônico, principalmente por apresentar uma estrutura análoga, diferindo da fenilalanina pela substituição de H por um grupo OH na porção aromática. Uma vez que os perfis são similares, a tendência das funções de distribuição radial de pares (FIGURA A.32) para as interações Au-N e Au-O para os adutos formados pela AuNP e tirosina nos estados de protonação neutro e zwitteriônico se mantém, quando comparados aos adutos formados pelos estados de protonação neutro e zwitteriônico, bem como as observações relativas aos orbitais HOMO que envolvem as interações Au-N e Au-O nos adutos, também são similares, conforme pode-se verificar na FIGURA A.33.

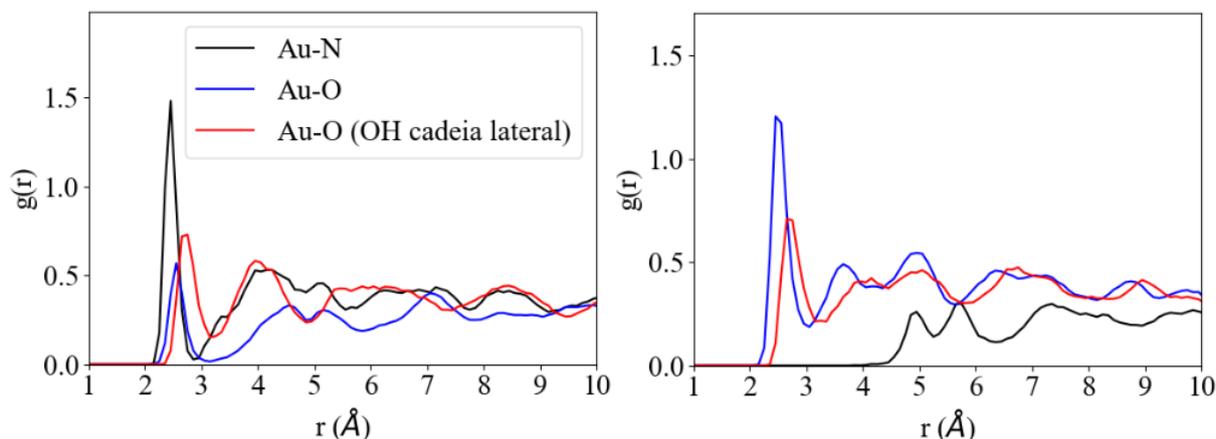


FIGURA A.32 – Função de distribuição radial de pares dos adutos das ligações Au-O (carbonila e hidroxila da cadeia lateral) e Au-N resultantes da interação entre a AuNP e a tirosina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita)

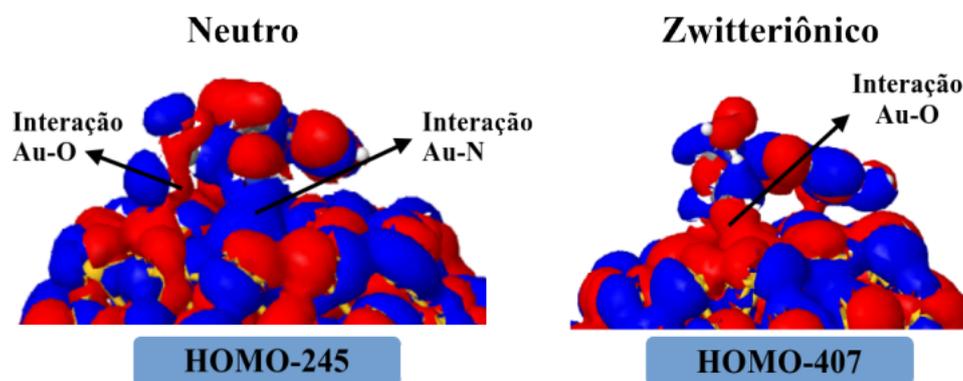


FIGURA A.33 – Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a a tirosina nos estados de protonação neutro (esquerda) e zwitteriônico (direita). Isovalor usado: $0,002 e/\text{Å}^3$

A.8- Análise da interação entre a AuNP e a lisina

A lisina, conforme mencionada no texto principal possui como característica principal, a presença de um grupo amino na parte terminal da sua cadeia lateral, a interação da lisina com a superfície da AuNP ocorre assim como no caso da arginina utilizando os grupos disponíveis no aminoácido tanto no caso da estrutura no estado de protonação neutro como no zwitteriônico, com a diferença que para o estado de protonação zwitteriônico a interação Au-

N ocorre a distâncias mais curtas em função do grupo amino na porção terminal do aminoácido interagir com a nanoestrutura, conforme podemos verificar nas funções de distribuições de pares para as interações Au-O e Au-N (grupo amino terminal e ligado ao carbono quiral) na FIGURA A.34. Ao analisarmos os orbitais moleculares (FIGURA A.35) associados às interações Au-N e Au-O, nota-se a presença de orbitais em fase entre a nanoestrutura e os sítios nitrogenados, o que de forma qualitativa indica que a tendência da interação entre a AuNP e o aminoácido ser mais próximo de uma ligação covalente.

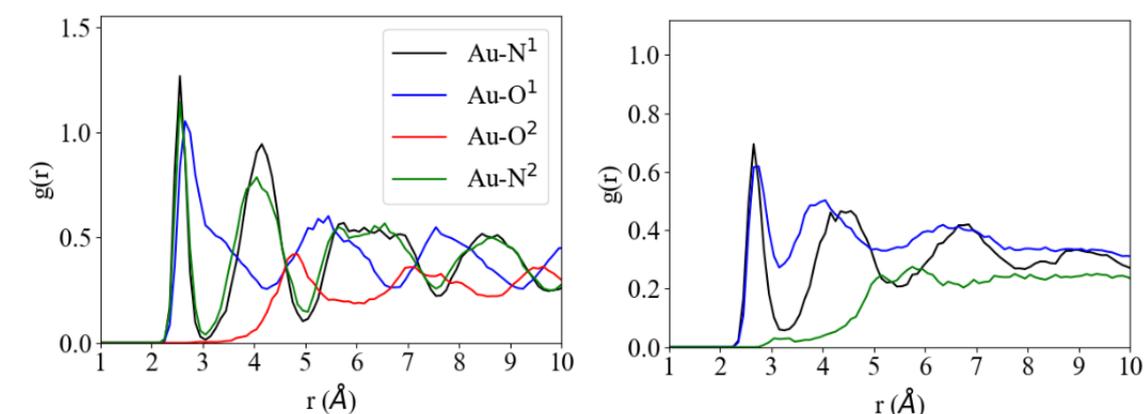


FIGURA A.34 – Função de distribuição radial de pares dos adutos das ligações Au-O (carbonila e hidroxila) e Au-N resultantes da interação entre a AuNP e a lisina no estado de protonação neutro (A) e zwitteriônico (B)

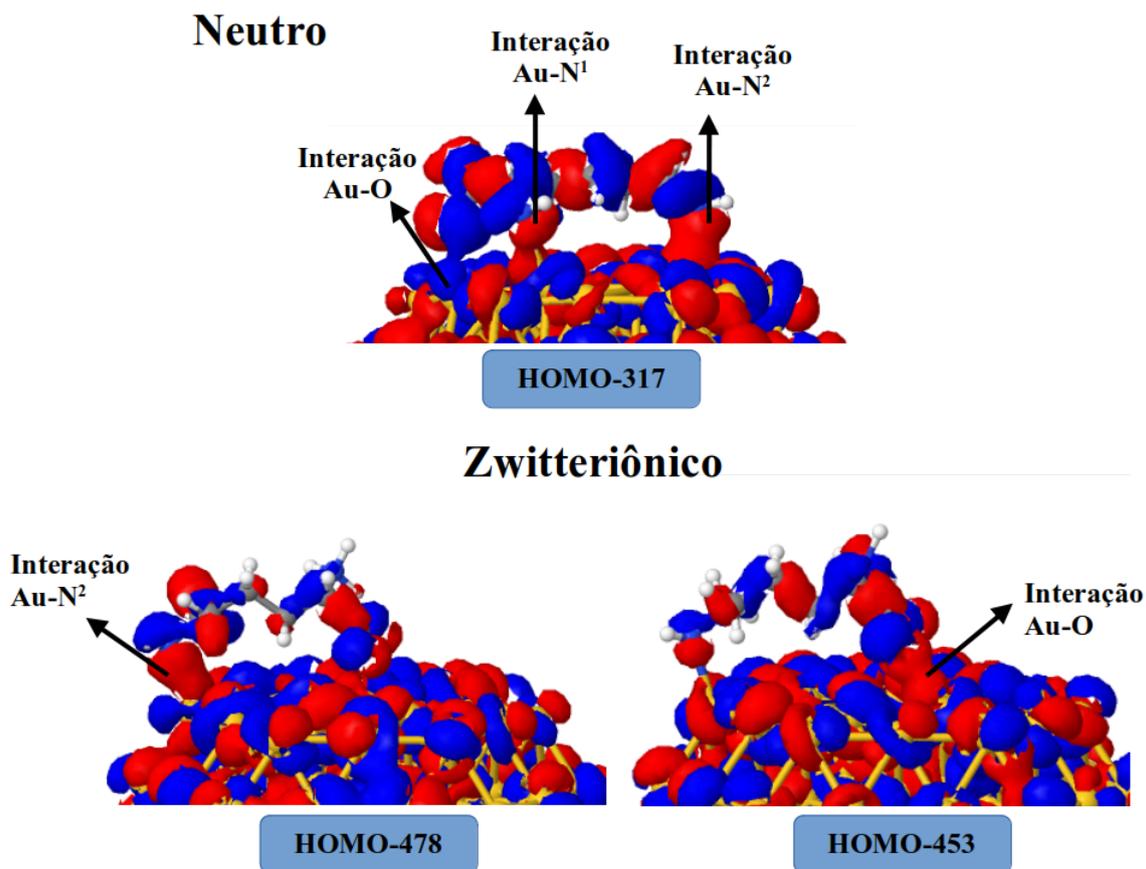


FIGURA A.35 – Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a lisina nos estados de protonação neutro (em cima) e zwitteriônico (em baixo). Au-N¹: nitrogênio proveniente de uma amina primária ligado ao carbono quiral, Au-N²: nitrogênio proveniente de uma amina primária da cadeia lateral Isovalor usado: 0,002 e/Å³

A.9- Análise da interação entre a AuNP e a histidina

A histidina é um aminoácido em que sua cadeia lateral é constituído por um anel de imidazol, um anel heterocíclico nitrogenado, as interações assim como no caso da arginina e lisina, as interações com a histidina de maior intensidade ocorrem através do anel de imidazol e do nitrogênio do carbono quiral (exceção ao aduto formado pelo histidina no estado de protonação zwitteriônica), como podemos ver através do estudo das funções de distribuição radial de pares (FIGURA A.36) para as interações Au-N e Au-O para a histidina. Ao partir-se para análise dos orbitais HOMO (FIGURA A.37), observamos a presença de orbitais em fase entre a AuNP e os sítios nitrogenados e oxigenados da histidina, em particular os nitrogênios do anel de imidazol e o oxigênio da carbonila, o que indica que a interação entre ambos se caracteriza como uma interação covalente.

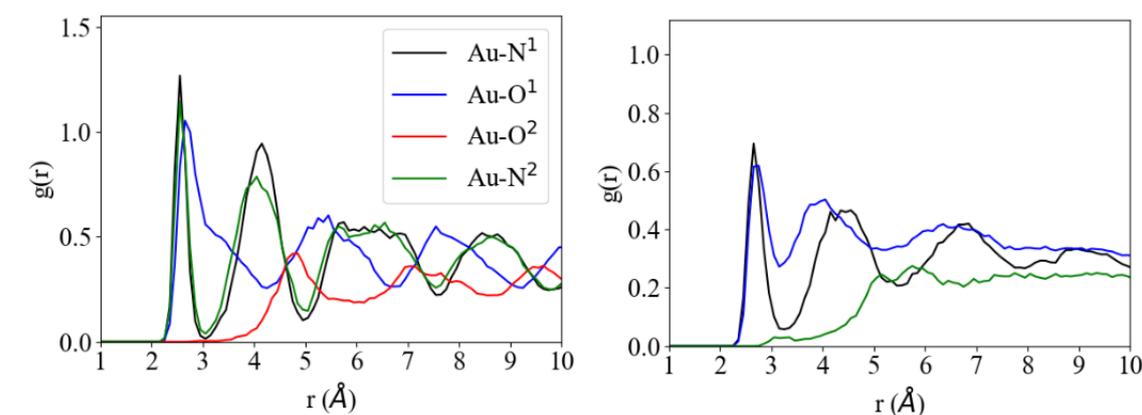


FIGURA A.36 – Funções de distribuição radial de pares dos adutos das ligações Au-O e Au-N resultantes da interação entre AuNP e a histidina na forma neutra (esquerda) e zwitteriônica (direita). Na Legenda Au-N¹ corresponde a um nitrogênio proveniente do grupo NH₂ do carbono quiral, Au-N² nitrogênio proveniente da amina do anel de imidazol, Au-N³ nitrogênio proveniente da imina do anel de imidazol

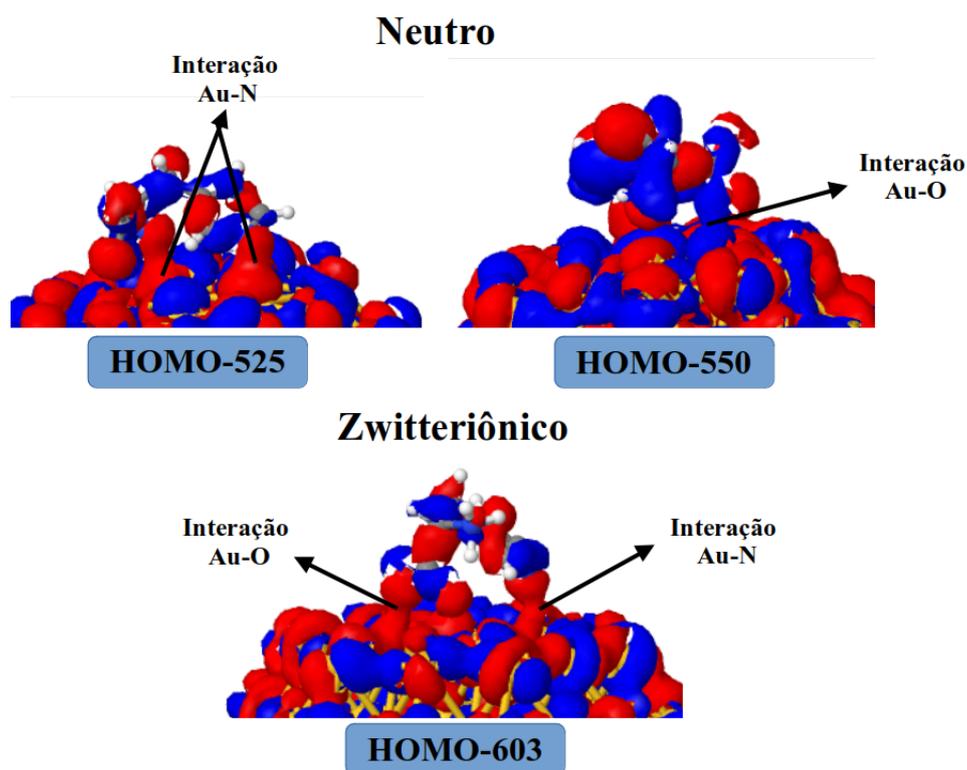


FIGURA A.37 – Representação dos orbitais moleculares que demonstram as interações Au-N e Au-O dos adutos formados entre a AuNP e a histidina nos estados de protonação neutro (em cima) e zwitteriônico (em baixo). Isovalor utilizado: $0,002 e/\text{Å}^3$