UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FFCLRP – DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Estudo computacional da interação entre inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do vírus HIV-1 com aminoácidos do sítio inibitório.

Renato Ferreira de Freitas

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências, Área: Química

RIBEIRÃO PRETO – SP

2006

USP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO

Estudo computacional da interação entre inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do
vírus HIV-1 com aminoácidos do sítio inibitório

Renato Ferreira de Freitas

Dissertação de Mestrado

Prof. Dr. Sérgio Emanuel Galembeck

Orientador

Auxílio Financeiro: FAPESP

RIBEIRÃO PRETO – SP

2006

“Sua opinião transforma seus pensamentos. Seus pensamentos transformam suas palavras. Suas palavras transformam suas ações. Suas ações transformam seus hábitos. Seus hábitos transformam seus valores. Seus valores transformam seu destino”.

Mahatma Gandhi (1869-1948)

"A educação faz um povo fácil de ser liderado, mas difícil de ser dirigido; fácil de ser governado, mas impossível de ser escravizado”.

Henry Peter Brougham (1778-1868)

“O único homem que nunca comete erros é aquele que nunca faz coisa alguma. Não tenha medo de errar, pois você aprenderá a não cometer duas vezes o mesmo erro”.

Theodore Roosevelt (1858-1919)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por ter me abençoado na busca dos meus objetivos.

Ao Prof. Dr. Sérgio E. Galembeck, pela amizade e pelos ensinamentos.

Aos meus amigos Jacques, Giovanni, Batata, Vessicchi, Valéria, Kleber pela ajuda e pelos momentos descontraídos que passamos juntos.

Aos meus pais, Cida e Carlos, por todo amor, sacrifício e confiança depositados em mim, sempre me dando forças para seguir em frente.

Aos meus irmãos, Maxwel e Sérgio, pelos momentos felizes.

À Mábia, pelo amor, alegria e dedicação que me ajudaram a enfrentar os muitos obstáculos na minha caminhada.

A Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, pelo profissionalismo e competência.

À FAPESP, pelo apoio financeiro essencial ao desenvolvimento do trabalho.

RESUMO

Os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTI) são substâncias que são usadas no combate ao vírus HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana). Quando essas moléculas se ligam a RT elas promovem uma mudança conformacional nessa enzima tornando o sítio ativo catalítico inativo. Embora os NNRTI representem um importante componente da quimioterapia anti-HIV, sua utilidade clínica está ameaçada pela emergência de vírus que apresentam mutações que os tornam resistentes aos NNRTI. Por exemplo, com a mutação Y181C a RT se torna resistente ao inibidor 9 Cl-TIBO, pertencente a classe dos NNRTI.

A perda de interações do tipo π - π stacking é apontada como uma das razões para o surgimento de resistência da enzima RT frente aos NNRTI. Embora estas interações exerçam um papel relevante na ação de um inibidor, não existem estudos que buscam analisá-las baseada na mecânica quântica. Em virtude desse fato, o objetivo desse trabalho é empregar as potencialidades do uso das técnicas que analisam a função de onda, como orbitais naturais de ligação (NBO), análise populacional natural (NPA) e a densidade eletrônica, através do método AIM (átomos em moléculas), para obter uma compreensão aprofundada das interações estabilizadoras ou desestabilizadoras entre um NNRTI e os aminoácidos do sítio alostérico em contato com o inibidor.

Foi escolhida para esse estudo inibidores da classe TIBO, pois essa classe de moléculas têm sido objeto de estudo em nosso laboratório, onde já foi feita a sua análise conformacional e um estudo QSAR-3D. Além disso, essas substâncias encontram-se complexadas com a enzima HIV-1 RT selvagem e também com essa enzima mutante (Y181C). Uma terceira estrutura cristalina usada no estudo foi a do inibidor 9 Cl-TIBO. Com isso as propostas desse trabalho foram: *i*) elucidar quais os tipos de interações não covalentes que ocorrem entre o inibidor TIBO e os aminoácidos do seu sítio ativo; *ii*) quais as possíveis causas da perda de atividade com a mutação Y181C; *iii*) tentar apontar qual a razão da maior atividade do inibidor 8 Cl-TIBO frente ao 9 Cl-TIBO. Para cumprir esses objetivos foi realizada a análise geométrica, da função de onda, utilizando os métodos NBO, NPA e da densidade eletrônica empregando o método AIM, assim como, a análise da energia de interação de inibidores da família TIBO com os aminoácidos Y181 (C181), K101, Y188 e H235.

A análise geométrica dos monômeros TIBO revelou que os dois inibidores (8 e 9 Cl-TIBO) apresentam conformações diferentes. Pelos métodos NBO e AIM foi verificada a existência de interações do tipo C-H...S e C-H...Cl na 8 Cl-TIBO. Apenas a primeira interação foi observada no inibidor 9 Cl-TIBO, o que dá a esta molécula uma maior liberdade conformacional. Além disso, a sobreposição da estrutura dos dímeros TIBO/Y188 revelou que a distância entre o inibidor 8 Cl-TIBO e o aminoácido Y188 (M) é a mais curta.

A análise NBO e AIM das interações intermoleculares dos dímeros TIBO/Y181 (C181) e TIBO/Y188 demonstraram que as interações dos inibidores com os aminoácidos são estabilizadas por interações hidrofóbicas do tipo van der Waals, além de ligações de hidrogênio fracas do tipo C-H...N e C-H...O. Os dímeros 8 Cl-TIBO/H235 apresentam apenas uma ligação de hidrogênio fraca do tipo C-H...O. A interação dos dímeros TIBO/K101 é estabilizada, de acordo com as análises NBO e AIM, por duas ligações de hidrogênio do tipo N-H...O e N-H...S. A primeira interação tem sido descrita em vários trabalhos, mas é a primeira vez que segunda é reportada.

A análise NPA e a soma das energias eletrônicas de estabilização, $\Sigma\Delta E^{(2)}$, ambas obtidas pelo método NBO, juntamente com o valor da densidade no BCP (ponto crítico de ligação), oriunda do método AIM, indicam que a mutação Y181C afeta a interação do inibidor não somente com o aminoácido na posição em que ela ocorre, mas também com os aminoácidos K101, Y188 e H235.

O valor de $\Sigma\Delta E^{(2)}$ para a interação do inibidor TIBO com os aminoácidos Y181 (C181), K101, Y188 e H235 indicam que o inibidor 8 Cl-TIBO apresenta uma interação mais efetiva com esses aminoácidos do que a 9 Cl-TIBO. Esse resultado é bastante interessante e mostra que $\Sigma\Delta E^{(2)}$ pode ser utilizado como um parâmetro qualitativo para analisar as diferenças de atividade biológica observadas para diferentes ligantes que atuam sobre um mesmo sítio ativo.

ABSTRACT

The non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) are substances used in the fight to HIV virus (Human Immunodeficiency Virus). When these molecules bind to the RT, they promote conformational changes, forcing the enzyme to adopt an inactive conformation. Although the NNRTIs constitute an important class in the anti-HIV chemotherapy, their clinical utility is threatened by the mutations on the enzyme. For example, with the mutation Y181C the RT become resistant to 9 Cl-TIBO, belonging to NNRTI class.

The loss of π - π stacking interactions provides an explanation for the observed resistance of RT enzyme to the NNRTI. Although these interactions have an important role in the inhibitory action, studies that analyse stacking interactions by using the quantum mechanics are inexistent. For that reason, the aim of this work is to apply techniques that analyse the wavefunction (NBO and NPA) and the electronic density (AIM), in order to obtain a better understanding of the stabilizing or destabilizing interactions that occur between an NNRTI and the amino acids of active site.

The inhibitors considered belong to TIBO class. Our group made a conformational analysis and QSAR-3D studies of some derivatives. In this work, was studied the complexes of 8 Cl-TIBO with wild and mutant (Y181C) HIV-1RT. Another crystal structure considered was the 9 Cl-TIBO inhibitor. This work presents three different purposes: *i*) to clarify the interactions between TIBO and the amino acids of active site; *ii*) to point the effects of Y181C mutation on the activity of TIBO compounds; *iii*) to try to explain why 8 Cl-TIBO has more inhibitory activity than 9 Cl-TIBO. Thus, not only the geometries, but also the wavefunction and the electronic density of TIBO, and some amino acids of binding pocket that presents the largest contacts were analyzed.

The geometrical analysis of TIBO monomers showed that the inhibitors (8 and 9 Cl-TIBO) present different conformations. Through NBO and AIM methods, it can be possible to verify the presence of C-H...S and C-H...Cl interactions in the 8 Cl-TIBO. Only the first interaction was observed for the 9 Cl-TIBO inhibitor, suggesting that this molecule has more conformational freedom. In addition, the superposition of TIBO/Y188 dimers pointed out that the distance between TIBO inhibitor in 8 Cl-TIBO/Y188 (M) and Y188 (M) amino acid is the shortest.

Both, NBO and AIM analyses, showed that the 8 Cl-TIBO/Y181 (C181) and 8 Cl-TIBO/Y188 dimers are stabilized not only by hydrophobic interactions of van der Waals type, but also by weak hydrogen bonds (C-H...N and C-H...O). The 8 Cl-TIBO/H235 present only one C-H...O hydrogen bonding. For the dimers TIBO/K101, they are stabilized, according NBO and AIM methods, by two hydrogen bonds (N-H...O and N-H...S). The first have been described in several works, but it is the first time that the latter is reported.

The NPA analysis and the sum of electronic stabilization energy, $\Sigma\Delta E^{(2)}$, both obtained by NBO method, together the value of density at BCP (bond critical point) obtained of AIM method, indicate that the Y181C mutation affect the interaction of inhibitor not only in the position where it occur, but also with the K101, Y188, and H235 amino acids.

The values of $\Sigma\Delta E^{(2)}$ for the interaction between the TIBO and the Y181 (C181), K101, Y88, and H235 amino acids indicate that the 8 Cl-TIBO inhibitor presents a more effective interaction with these amino acids than 9 Cl-TIBO. This result is quite interesting and it suggests that $\Sigma\Delta E^{(2)}$ may be used as a qualitative parameter to analyze the differences observed in the biological activity of molecules that bind at same active site.

ÍNDICE

Introdução.....	1
AIDS: uma visão social.....	1
O vírus HIV e seu ciclo replicativo.....	2
Transcriptase Reversa: um alvo terapêutico.....	4
Tetrahydroimidazobenzodiazepinonas ou tionas (TIBO).....	9
Tópicos abordados.....	11
Métodos Computacionais.....	14
Estruturas cristalinas.....	14
Resultados e Discussão.....	17
Análise geométrica.....	17
Análise NBO.....	30
Análise NPA.....	83
Análise AIM.....	94
Análise das propriedades dos pontos críticos.....	94
Análise energética.....	115
Energia de interação.....	117
Conclusões.....	118
Referências Bibliográficas.....	120

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Números estimados de adultos e crianças vivendo com AIDS no final de 2004.[2].....	1
Figura 2: Estrutura esquemática do vírus HIV-1.[5].....	2
Figura 3: Ciclo de vida do vírus HIV-1. [7].....	3
Figura 4: Estrutura cristalina da enzima HIV 1-RT mostrando o domínio dos dedos (laranja), da palma (verde), do polegar (ouro), da conexão (azul) e o domínio RNase H. O inibidor 8 Cl-TIBO é visualizado em ball & stick. A subunidade p51 é mostrada em cinza claro.	5
Figura 5: Estrutura de alguns NNRTI.	7
Figura 6: NNRTI que apresentam uma conformação butterfly-like: (a) α -APA; (b) 8 Cl-TIBO; (c) Nevirapina.....	8
Figura 7: Sítio ativo da enzima HIV1-RT mostrando o inibidor 8 Cl-TIBO (ball & stick) e os aminoácidos situados a uma distância $\leq 4,0$ Å do inibidor.	9
Figura 8: Derivados TIBO e os valores da concentração efetiva (EC_{50}) requerida para inibir a replicação do vírus HIV-1 em células MT-4.....	10
Figura 9: Interação perturbacional doador-aceitador, envolvendo um orbital ocupado i e um orbital desocupado j	15
Figura 10: a) Numeração dos átomos para o dímero 8 Cl-TIBO/Y181; b) Sobreposição das estruturas para o dímero 8 Cl-TIBO/Y181 otimizadas com a função de base 3-21G (ciano) e 6-31+G(d, p) (azul). RMSD = 0,087 Å.	17
Figura 11: Numeração dos átomos para os monômeros TIBO: a) 8 Cl (S e M); b) 9 Cl.....	18
Figura 12: Sobreposição dos inibidores TIBO: 8 Cl (S) (azul); 8 Cl (M) (verde); 9 Cl (amarelo), utilizando-se o anel benzimidazol como referência.	19
Figura 13: Numeração dos átomos para os monômeros: (a) Y181 (S e 9Cl); (b) C181 (M).....	20
Figura 14: Sobreposição dos aminoácidos: Y181 (S) (azul); C181 (M) (verde); Y181 (9Cl) (amarelo), utilizando-se a cadeia principal como referência.....	21
Figura 15: Numeração dos átomos para os dímeros TIBO/Y181 (C181): a) 8 Cl (9 Cl)/Y181 (S); b) 8 Cl/C181 (M). No dímero 9 Cl/Y181 o átomo de cloro está na posição 14'.	21
Figura 16: Sobreposição dos dímeros 8 Cl/Y181 (S) (azul); 8 Cl/C181 (M) (verde); 9 Cl/Y181 (amarelo).	22

Figura 17: Numeração dos átomos para os monômeros K101.....	22
Figura 18: Sobreposição dos átomos da cadeia principal dos monômeros K101: a) K101 (S) (azul); b) K101 (M); c) K101 (9Cl).	23
Figura 19: Numeração dos átomos para os dímeros: a) 8 Cl/K101 (S e M); b) 9 Cl/K101.....	23
Figura 20: Sobreposição dos dímeros TIBO/K101: 8 Cl/K101 (S) (azul); 8 Cl/K101 (M) (verde); 9 Cl/K101 (amarelo).....	24
Figura 21: Numeração dos átomos para os monômeros Y188.....	24
Figura 22: Sobreposição dos átomos da cadeia principal dos monômeros Y188: Y188 (S) (azul); Y188 (M) (verde); Y188 (9Cl) (amarelo).	25
Figura 23: Numeração dos átomos para os dímeros TIBO/Y188: a) 8 Cl/Y188 (S e M); b) 9 Cl/Y188.....	25
Figura 24: Sobreposição dos dímeros TIBO/Y188: 8 Cl/Y188 (S) (azul); 8 Cl/Y188 (M) (verde); 9 Cl/Y188 (amarelo).....	26
Figura 25: Numeração dos átomos para os monômeros: a) H235 (S e M); b) H235 (9 Cl).	27
Figura 26: Sobreposição dos átomos da cadeia principal dos monômeros da H235: H235 (S) (azul); H235 (M) (verde); H235 (9Cl) (amarelo).....	27
Figura 27: Numeração dos átomos para os dímeros: a) 8 Cl/H235 (S e M); b) 9 Cl/H235.....	28
Figura 28: Sobreposição dos dímeros TIBO/H235: 8 Cl/H235 (S) (azul); 8 Cl/H235 (M) (verde); 9 Cl/H235 (amarelo).....	29
Figura 29: Interações intramoleculares no monômero 8 Cl (S): a) $n_p N1 \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$; b) $n_p N5 \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$	34
Figura 30: Interação intramolecular não covalente para o inibidor 8 Cl (S): $n_p S4 \rightarrow \sigma^*_{C7-H23}$	37
Figura 31: Interação intramolecular não covalente para o inibidor 8 Cl (S): $n_p Cl13 \rightarrow \sigma^*_{C10-H26}$. ..	37
Figura 32: Interação $n_p O16 \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ no monômero Y181 (S).	38
Figura 33: Interações intermoleculares Y181→TIBO no dímero 8 Cl/Y181 (S): a) $\sigma_{C5-H17} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H33'}$; b) $\sigma_{C5-H17} \rightarrow \sigma^*_{C16'-H30'}$	41
Figura 34: Interações intermoleculares TIBO→Y181 no 8 Cl/Y181 (S): a) $\sigma_{C17'-H33'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H17}$; b) $C16'-H30' \rightarrow \sigma^*_{C5-H17}$	41
Figura 35: Interações intermoleculares C181→TIBO no dímero 8 Cl/C181 (M): a) $\sigma_{C6-H13} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H33'}$; b) $n_p N1 \rightarrow \sigma^*_{C16'-H30'}$	42

Figura 36: Interações intermoleculares TIBO→C181 no 8 Cl/C181 (M): a) $\sigma_{C17'-H33'} \rightarrow \sigma^*_{C6-H13}$;	
b) $C16'-H30' \rightarrow \sigma^*_{C6-H13}$	43
Figura 37: Interações intermoleculares Y181→TIBO no dímero 9 Cl/Y181: a) $\pi_{C6-C8} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H34'}$;	
b) $\sigma_{C5-H18} \rightarrow \sigma^*_{C8'-H25'}$	44
Figura 38: Interações intermoleculares TIBO→Y181 no 9 Cl/Y181: a) $\sigma_{C21'-H39'} \rightarrow \pi^*_{C10-C11}$;	
b) $C8'-H25' \rightarrow \sigma^*_{C5-H18}$	45
Figura 39: Interação $n_{sp2 O13} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ no monômero K101 (S).....	49
Figura 40: Interação $n_p O13 \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ no dímero 8 Cl/K101 (S).....	51
Figura 41: Interação intermolecular K101→TIBO no dímero 8 Cl/K101 (S): $n_{sp O4} \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$	54
Figura 42: Interação intermolecular TIBO→K101 no dímero 9 Cl/K101: $n_p S4' \rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$	57
Figura 43: Aumento da eletronegatividade efetiva do enxofre promovida por ressonância: a) sistemas do tipo $(R_1, R_2)C=S$;	
b) a eletronegatividade do enxofre e aproximadamente igual a do carbono; c) a eletronegatividade efetiva do enxofre é aumentada pela ressonância.....	59
Figura 44: Interação $n_p O16 \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ no monômero Y188 (S).....	65
Figura 45: Interações intermoleculares Y188→TIBO no dímero 8 Cl/Y188 (S): a) $\pi_{C6-C8} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H34'}$;	
b) $\sigma_{C8-H20} \rightarrow \sigma^*_{C10'-H26'}$	68
Figura 46: Interações intermoleculares TIBO→Y188 no dímero 8 Cl/Y188 (S): a) $n_p Cl13' \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$;	
b) $\sigma_{C10'-H26'} \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$	68
Figura 47: Interações intermoleculares Y188→TIBO no dímero 8 Cl/Y188 (M): a) $\sigma_{C8-H20} \rightarrow \sigma^*_{C10'-H26'}$;	
b) $\pi_{C6-C8} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H34'}$	70
Figura 48: Interações intermoleculares TIBO→Y188 no dímero 8 Cl/Y188 (M): a) $\sigma_{C10'-H26'} \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$;	
b) $n_{p1 Cl13'} \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$	72
Figura 49: Interações intermoleculares Y188→TIBO no dímero 9 Cl/Y188: a) $\pi_{C6-C8} \rightarrow \sigma^*_{C10'-H26'}$;	
b) $\pi_{C3-O4} \rightarrow \sigma^*_{C16'-H30'}$	73
Figura 50: Interações intermoleculares TIBO→Y188 no dímero 9 Cl/Y188: a) $\sigma_{C16'-H30'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H17}$;	
b) $\sigma_{C10'-H26'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H17}$	75
Figura 51: Interação $n_p N10 \rightarrow \pi^*_{N7-C9}$ no monômero H235 (S).....	78
Figura 52: Interação intermolecular H235→TIBO no dímero 8 Cl/H235 (S): $\pi_{C3-O4} \rightarrow \sigma^*_{C14'-H28'}$	80

Figura 53: Interação intermolecular H235→TIBO no dímero 8 Cl/H235 (M): $n_{sp} N1 \rightarrow \sigma^*_{C14'-H28'}$	81
Figura 54: Interação intermolecular H235→TIBO no dímero 9 Cl/H235: a) $\pi_{C3-O4} \rightarrow \sigma^*_{C13'-Cl14'}$; b) $n_{sp} O4 \rightarrow \sigma^*_{C15'-H29'}$	81
Figura 55: Interação intermolecular TIBO→H235 no dímero 9 Cl/H235: $n_{p1} Cl14' \rightarrow \sigma^*_{C3-O4}$	82
Figura 56: Gráficos moleculares para os monômeros 8 Cl (S), (a), e 9 Cl, (b). (a): (1) $BCP_{S4 \cdots H23}$; (2) $BCP_{Cl13 \cdots H26}$; (3) $BCP_{H27 \cdots H32}$; (4) $BCP_{H34 \cdots H41}$. (b): (1) $BCP_{C16 \cdots H27}$; (2) $bpc_{H26 \cdots H35}$. Os átomos são indicados por esferas e os pontos críticos por pontos, os BCP são por pontos vermelhos e os RCP amarelos.	95
Figura 57: Gráfico molecular para o monômero Y181 (S): (1) BCP_{N1-O4}	97
Figura 58: Gráfico molecular para o monômero C181 (M). (1) BCP_{O4-H8} ; (2) BCP_{O5-S7}	98
Figura 59: Gráfico molecular para o dímero 8 Cl/Y181 (S): (1) $BCP_{N1-H30'}$; (2) $BCP_{H17-H30'}$; (3) $BCP_{H17-H33'}$; (4) $BCP_{C8-H40'}$	99
Figura 60: Gráfico molecular para o dímero 8 Cl/Y181 (S): (1) $BCP_{N1-H30'}$; (2) $BCP_{H17-H30'}$; (3) $BCP_{H17-H33'}$; (4) $BCP_{S7-H40'}$	100
Figura 61: Gráfico molecular para o dímero 9 Cl/Y181. (1) $BCP_{BCP-H25'}$; (2) $BCP_{C6-H34'}$; (3) $BCP_{C10-H41'}$	101
Figura 62: Gráfico molecular para o monômero K101 (S): (1) BCP_{N1-O4}	102
Figura 63: Gráfico molecular para o monômero K101 (9Cl): (1) $BCP_{N1 \cdots H19}$	103
Figura 64: Gráfico molecular para o dímero 8 Cl/K101 (S). (1) $BCP_{O4-H22'}$; (2) $BCP_{S4'-H11}$	104
Figura 65: Gráfico molecular para o monômero Y188 (S): (1) BCP_{N1-H19}	106
Figura 66: Gráfico molecular para o dímero 8 Cl/Y188 (S). (1) $Cl13' \cdots H20$; (2) $H17 \cdots H26'$; (3) $H20 \cdots H26'$; (4) $H18 \cdots H30'$; (5) $O4 \cdots H32'$; (6) $H17 \cdots H32'$; (7) $C8 \cdots H34'$; (8) $C8 \cdots H41'$	108
Figura 67: Gráfico molecular para o dímero 8 Cl/Y188 (M): (1) $BCP_{Cl13' \cdots H20}$; (2) $BCP_{Cl13' \cdots H22}$; (3) $BCP_{H20 \cdots H26'}$; (4) $BCP_{O4 \cdots H30'}$; (5) $BCP_{H17 \cdots H30'}$; (6) $BCP_{C5 \cdots H34'}$; (7) $BCP_{C6 \cdots H40'}$; (8) $BCP_{C11 \cdots H41'}$	109
Figura 68: Gráfico molecular para o dímero 9 Cl/Y188: (1) $BCP_{C8 \cdots H26'}$; (2) $BCP_{H17 \cdots H27'}$; (3) $BCP_{O4 \cdots H30'}$; (4) $BCP_{H17 \cdots H30'}$; (5) $BCP_{C11 \cdots H38'}$	110
Figura 69: Gráfico molecular para o monômero H235 (S): (1) BCP_{O4-H12}	111
Figura 70: Gráfico molecular para o monômero 8 Cl/H235 (S): (1) $BCP_{O4 \cdots H28'}$	112

Figura 71: Gráfico molecular para o monômero 8 Cl/H235 (M): (1) $\text{BCP}_{\text{O4} \cdots \text{H28}}$; (2) $\text{BCP}_{\text{N1} \cdots \text{H28}}$	113
Figura 72: Gráfico molecular para o dímero 9 Cl/H235: (1) $\text{BCP}_{\text{O4-Cl14}}$	114

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os monômeros da TIBO, em kcal/mol.....	31
Tabela 2: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os monômeros Y181 e C181, em kcal/mol.....	31
Tabela 3: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os dímeros TIBO/Y181 (C181), em kcal/mol.....	32
Tabela 4: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) das interações intramoleculares não covalentes nos monômeros TIBO, em kcal/mol.	36
Tabela 5: Valores para a ocupação do orbital doador (OD) e aceitador (OA), do elemento da matriz de Fock, $F(i, j)$, e das distâncias $[d(D\cdots A)]$ para as interações intermoleculares mais intensas no dímero 8 Cl/Y181 (S). Distâncias em Å e $F(i, j)$ em u.a.	40
Tabela 6: Ocupação, $F(i, j)$ e distâncias das interações intermoleculares do dímero 8 Cl/C181 (M). Distâncias em Å e $F(i, j)$ em u.a.....	42
Tabela 7: Ocupação, $F(i, j)$ e distâncias das interações intermoleculares do dímero 9 Cl/Y181. Distâncias em Å e $F(i, j)$ em u.a.....	44
Tabela 8: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os monômeros do aminoácido K101, em kcal/mol.	47
Tabela 9: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os dímeros TIBO/K01, em kcal/mol.....	47
Tabela 10: Ocupação, $F(i, j)$ e distâncias das interações intermoleculares do dímero 8 Cl/K101 (S). Distâncias em Å e $F(i, j)$ em u.a.	54
Tabela 11: Ocupação, $F(i, j)$ e distâncias das interações intermoleculares do dímero 8 Cl/K101 (M). Distâncias em Å e $F(i, j)$ em u.a.....	55
Tabela 12: Ocupação, $F(i, j)$ e distâncias das interações intermoleculares do dímero 9 Cl/K101. Distâncias em Å e $F(i, j)$ em u.a.....	56
Tabela 13: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os monômeros Y188, em kcal/mol.....	61

Tabela 14: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os dímeros TIBO/Y188, em kcal/mol.....	61
Tabela 15: Ocupações, $F(i, j)$ e distâncias das interações intermoleculares do dímero 8 Cl/Y188 (S). Distâncias em Å e $F(i, j)$ em u.a.	69
Tabela 16: Ocupações, $F(i, j)$ e distâncias das interações intermoleculares do dímero 8 Cl/Y188 (M). Distâncias em Å. e $F(i, j)$ em u.a.....	70
Tabela 17: Ocupações, $F(i, j)$ e distâncias das interações intermoleculares do dímero 9 Cl/Y188. Distâncias em Å. e $F(i, j)$ em u.a.	74
Tabela 18: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os monômeros do aminoácido H235, em kcal/mol.	76
Tabela 19: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os dímeros TIBO/H235, em kcal/mol.....	76
Tabela 20: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre os monômeros da TIBO. ...	83
Tabela 21: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre os dímeros TIBO/Y181 (C181).....	84
Tabela 22: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre os monômeros K101.	85
Tabela 23: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre os monômeros K101, TIBO e os dímeros TIBO/K101.	86
Tabela 24: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre os dímeros TIBO/K101.....	87
Tabela 25: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre os monômeros Y188, TIBO e os dímeros TIBO/Y188.	89
Tabela 26: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre dímeros TIBO/Y188.	90
Tabela 27: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre os monômeros H235.	91
Tabela 28: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre os dímeros TIBO/H235.....	92
Tabela 29: Propriedades dos BCP intramoleculares para os monômeros TIBO, ρ_r e $L(r)$ em a.u.	94
Tabela 30: Propriedades de ligação das interações intermoleculares nos dímeros TIBO/Y181 (C181). ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).....	99
Tabela 31: Propriedades de ligação para os dímeros TIBO/K101. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).....	104

Tabela 32: Propriedades de ligação para os dímeros TIBO/Y188. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).....	107
Tabela 33: Propriedades de ligação para os dímeros TIBO/H235. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).....	113
Tabela 34: Densidade de energia cinética, $G(r)$, potencial, $V(r)$, e total, $H(r)$, para as interações intermoleculares dos dímeros em estudados, (10^{-3} u.a.).	115
Tabela 35: Energia de interação (E) e erro de superposição de base (BSSE) (em kcal/mol) para os dímeros.	117

ANEXOS

Tabela S1: Comprimentos de ligação (em Å) para o dímero 8 Cl/Y181.	129
Tabela S2: Ângulos de ligação (em °) para o dímero 8 Cl/Y181.	130
Tabela S3: Ângulos diedros (em °) para o dímero 8 Cl/Y181.	131
Tabela S4: Comprimentos de ligação (em Å) para os monômeros TIBO.	132
Tabela S5: Ângulos de ligação (em °) para os monômeros TIBO.	132
Tabela S6: Ângulos diedros (em °) para os monômeros TIBO.	133
Tabela S7: Comprimentos de ligação (em Å) para os monômeros Y181 e C181.	133
Tabela S8: Ângulos de ligação (em °) para monômeros Y181 e C181.	134
Tabela S9: Ângulos diedros (em °) para monômeros Y181 e C181.	134
Tabela S10: Comprimentos de ligação (em Å) para os dímeros TIBO/Y181.	134
Tabela S11: Ângulos de ligação (em °) para os dímeros TIBO/Y181.	135
Tabela S12: Ângulos diedros (em °) para os dímeros TIBO/Y181.	136
Tabela S13: Comprimentos de ligação (em Å) para os monômeros K101.	137
Tabela S14: Ângulos de ligação (em °) para os monômeros K101.	138
Tabela S15: Ângulos diedros (em °) para os monômeros K101.	138
Tabela S16: Comprimentos de ligação (em Å) para os dímeros TIBO/ K101.	138
Tabela S17: Ângulos de ligação (em Å) para os dímeros TIBO/ K101.	139
Tabela S18: Ângulos diedros (em Å) para os dímeros TIBO/ K101.	140
Tabela S19: Comprimentos de ligação (em Å) para os monômeros Y188.	141
Tabela S20: Ângulos de ligação (em °) para os monômeros Y188.	142
Tabela S21: Ângulos diedros (em °) para os monômeros Y188.	142
Tabela S22: Comprimentos de ligação (em Å) para os dímeros TIBO/Y188.	142
Tabela S23: Ângulos de ligação (em °) para os dímeros TIBO/Y188.	143
Tabela S24: Ângulos diedros (em °) para os dímeros TIBO/Y188.	144
Tabela S25: Distâncias de ligação (em ângstrons) para os monômeros H235.	145
Tabela S26: Ângulos de ligação (em °) para os monômeros H235.	145
Tabela S27: Ângulos diedros (em °) para os monômeros H235.	146
Tabela S28: Distâncias de ligação (em Å) para os dímeros TIBO/H235.	146

Tabela S29: Ângulos de ligação (em °) para os dímeros TIBO/H235.	147
Tabela S30: Ângulos diedros (em °) para os dímeros TIBO/H235.	148
Tabela S31: Cargas NPA (em u.a.) para os monômeros da TIBO.	149
Tabela S32: Cargas NPA (em u.a.) para os monômeros da Y181e C181.	149
Tabela S33: Cargas NPA (em u.a.) para os dímeros TIBO/Y181 (C181).	150
Tabela S34: Cargas NPA para os monômeros K101.	151
Tabela S35: Cargas NPA para os dímeros TIBO/K101.	151
Tabela S36: Cargas NPA para os monômeros Y188.	152
Tabela S37: Cargas NPA para os dímeros TIBO/Y188.	153
Tabela S38: Cargas NPA para os monômeros H235.	154
Tabela S39: Cargas NPA para os dímeros TIBO/H235.	154
Tabela S40: Propriedades de ligação para os monômeros da TIBO. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).	156
Tabela S41: Propriedades de ligação para os monômeros Y181 e C181. ρ_r e $L(r)$ são dados unidades atômicas (u.a.).	156
Tabela S42: Propriedades de ligação para os dímeros TIBO/Y181 (C181). ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).	157
Tabela S43: Propriedades de ligação para os monômeros K101. ρ_r e $L(r)$ são dados unidades atômicas (u.a.).	158
Tabela S44: Propriedades de ligação para os dímeros TIBO/K101. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).	159
Tabela S45: Propriedades de ligação para os monomeros Y188. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).	160
Tabela S46: Propriedades de ligação para os dímeros TIBO/tirosina188. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).	160
Tabela S47: Propriedades de ligação para os monômeros do aminoácido H235. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).	162
Tabela S48: Propriedades de ligação para os dímeros TIBO/H235. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).	162

LISTA DE ABREVIATURAS

HIV	Vírus da imunodeficiência adquirida
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
RT	Transcriptase reversa
NNRTI	Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa
TIBO	Tetrahydroimidazobenzodiazepinonas ou tionas
IC ₅₀	Concentração inibitória = concentração necessária para inibir 50% de uma atividade enzimática
NBO	Orbitais naturais de ligação
AIM	Átomos em moléculas
PDB	Banco de dados <i>Brokhaven</i> de proteínas (Protein Data Bank)
HF	Hartree-Fock
DFT	Teoria funcional da densidade
B3LYP	Funcionais de Lee, Yang e Parr
PW91PW91	Funcionais de Perdew e Wang
BSSE	Erro de superposição de base

INTRODUÇÃO

AIDS: uma visão social

A pandemia da infecção do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o agente causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), é claramente definida como um assunto de importância médica e de saúde pública. Desde que o mundo se tornou ciente da AIDS no verão de 1981, a doença se espalhou em ondas sucessivas em várias regiões em torno do globo e já é apontada como uma das doenças infecciosas mais terríveis da história.[1] De acordo com dados da UNAIDS o número de pessoas infectadas pelo vírus HIV atingiu no final 2004 de seu nível mais alto, onde se estima que 39,4 milhões de pessoas estejam infectadas. Nesse mesmo ano morreram cerca de 3,1 milhões de pessoas em todo o mundo devido a AIDS.[2] Infelizmente, estima-se que a pandemia da AIDS ainda pode vir a crescer sobremaneira. O HIV e a AIDS continuam a assolar várias partes do planeta, notavelmente na África sub-Saariana, e sua incidência está se acelerando em alguns países e regiões, incluindo China, Índia e partes da Europa Oriental e da Ásia Central (figura 1).[1]

Figura 1: Números estimados de adultos e crianças vivendo com AIDS no final de 2004.[2]

O vírus HIV e seu ciclo replicativo

O vírus HIV é um retrovírus pertencente à subfamília *Lentivirinae*. Outros exemplos de lentivírus incluem o vírus da imunodeficiência símia (SIV), vírus visna e o vírus da anemia infecciosa equina (EIAV). Como todos os retrovírus, o genoma do HIV é codificado a partir do RNA que é transcrito a DNA pela enzima transcriptase reversa (RT).[3-5] Seu principal alvo durante a infecção é o linfócito T CD4⁺. O vírus se liga ao linfócito por meio de uma glicoproteína (gp 120) e em seguida se funde à membrana celular graças à atuação de outra glicoproteína (gp 40), liberando o seu material genético no citoplasma (figura 2).[3,6]

Figura 2: Estrutura esquemática do vírus HIV-1.[5]

No citoplasma a enzima *transcriptase reversa* (RT) é responsável pela replicação de uma fita simples de RNA genômico em uma fita dupla de DNA. A cópia de DNA é então transportada para o núcleo celular onde uma enzima chamada *integrase* catalisa a incorporação do DNA viral (provírus) ao DNA hospedeiro. A expressão subsequente dos genes virais resulta na transcrição do RNA a partir do DNA do HIV-1 e na tradução das proteínas virais. As proteínas virais recém-formadas são, no entanto, produzidas na forma de precursores de poliproteínas, longas unidades compostas de enzimas virais e proteínas estruturais. As poliproteínas e o RNA viral movem-se para a superfície da célula onde ficam incorporados aos novos vírus que brotam na membrana celular, levando parte da mesma com eles para formar a

camada externa viral. Os vírus recém-formados seriam, no entanto, não infectantes sem a ação de uma terceira e essencial enzima do HIV, a *protease*, que processa as poliproteínas virais em proteínas e enzimas estruturais funcionais (figura 3).[6]

Figura 3: Ciclo de vida do vírus HIV-1. [7]

Os medicamentos atualmente empregados no combate ao HIV aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), se baseiam na inibição das enzimas transcriptase reversa, protease e inibidores da fusão.[8] Também já existem estudos em andamento buscando outros alvos no combate ao vírus tais como inibidores da enzima integrase e inibidores de entrada.[9,10]

Transcriptase Reversa: um alvo terapêutico

A enzima transcriptase reversa (RT) é um alvo atrativo para os fármacos antivirais já que ela catalisa uma etapa essencial na replicação do vírus HIV, que é a conversão do RNA viral genômico em DNA proviral antes de se integrar dentro do genoma hospedeiro, além disso, essa enzima contém múltiplos sítios onde os fármacos podem se ligar.[11-13]

A transcrição reversa do vírus HIV-1 ocorre principalmente no citossol da célula imediatamente após a entrada do vírus.[3] Quando uma fita simples de RNA genômico é transcrito para uma fita dupla de DNA, a enzima HIV-1 RT catalisa a adição de 20.000 nucleotídeos.[14] O substrato se liga a HIV-1 RT em um mecanismo ordenado: primeiro o template-primer, seguido pelo deoxinucleosídeo trifosfato (dNTP).[15] A primeira etapa da polimerização envolve a ligação entre o template-primer e a RT. Uma comparação das estruturas da HIV-1 RT na presença e na ausência do DNA indica que o polegar da subunidade p66 se move de aproximadamente 30 Å quando o DNA é incorporado. Essa mudança conformacional permite numerosas interações entre os resíduos de α -hélice e o DNA. Análises cinéticas indicam que após a ligação do dNTP ocorre uma mudança conformacional na enzima, levando ao ataque de uma hidroxila terminal (3'-OH) do primer à ligação α -fosfato do dNTP e a formação de um complexo.[14,15] A formação desse complexo pode ser mediada por metais e um resíduo de ácido aspártico (D185) está diretamente envolvido na estabilização do estado de transição. Em seguida ocorre a etapa de translocação que é caracterizada por movimentos rotacionais e translacionais da RT em relação à dupla hélice de DNA.[14] No domínio RNase H ocorre a clivagem da fita de RNA do híbrido RNA-DNA, o que libera a cópia de DNA viral para que este possa se integrar ao genoma da célula hospedeira.[16,17]

A HIV-1 RT é um heterodímero que consiste de uma cadeia (também chamada de subunidade) de 560 resíduos de aminoácidos (chamada p66) e uma segunda cadeia compreendendo os 440 resíduos iniciais da p66 (chamada p51). Estruturas cristalinas da RT revelaram que a subunidade p66 pode ser dividida em cinco domínios usualmente conhecidos como dedos, palma e polegar, devido a semelhança com a mão direita entreaberta, além dos domínios conexão e RNase H. A subunidade p51 compreende os primeiros quatro domínios da p66 (figura 4).[13,18-24] Embora os domínios das duas subunidades sejam semelhantes, especialmente os dedos e a palma, seus arranjos relativos são radicalmente diferentes. Ambas

contêm resíduos importantes para a atividade polimerase, mas somente na p66 estes formam um sítio ativo.[11,12] O sítio ativo da polimerase é definido por três resíduos conservados de ácido aspártico (D110, D185 e D186) e está localizado no subdomínio da palma na p66. Os três resíduos cataliticamente essenciais possuem interações próximas com o grupo 3'-OH terminal do primer e estão envolvidos diretamente na ligação e incorporação catalítica dos nucleotídeos. Elementos do subdomínio dos dedos, palma e polegar atuam juntos para posicionar o template-primer em relação ao sítio da polimerase.[25]

Figura 4: Estrutura cristalina da enzima HIV 1-RT mostrando o domínio dos dedos (laranja), da palma (verde), do polegar (ouro), da conexão (azul) e o domínio RNase H. O inibidor 8 Cl-TIBO é visualizado em ball & stick. A subunidade p51 é mostrada em cinza claro.

Dois grupos de inibidores da RT têm sido extensivamente investigados: os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTI) e os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTI). Os NRTI necessitam sofrer uma ou duas fosforilações para se tornarem ativos. Eles atuam ligando-se ao sítio ativo da polimerase e se incorporando dentro do filamento de DNA provocando, então, a interrupção da síntese do DNA viral. Contudo, muitos dessas substâncias são relativamente tóxicos por atuarem em outras polimerases. Além disso, a

emergência de variantes virais resistentes a estas substâncias tem limitado a eficácia terapêutica dos NRTI.[30]

Os NNRTI são muito menos tóxicos que os NRTI. São altamente diversos quimicamente, mas todos possuem a característica comum de serem altamente seletivos para o HIV-1 em relação ao HIV-2.[11,13] Nevirapina, delarvidina e efavirenz são três inibidores dessa classe que estão aprovados para uso clínico pela FDA. Outros NNRTI que se mostram bastante promissores incluem os derivados de DABO, derivados do HEPT, derivados da TIBO, derivados do TSAO e derivados do PETT (figura 5).[31]

Figura 5: Estrutura de alguns NNRTI.

O mecanismo de ação da RT e a forma de inibição pelos NNRTI são bem conhecidos graças a comparação de estruturas cristalinas da enzima isolada [12,21], complexada com vários

NNRTI [24] e com DNA de fita dupla [15,20,25], além de estudos “site-directed spin labeling” [28], estudos cinéticos [29] e de simulações computacionais por dinâmica molecular.[30,31] As estruturas cristalográficas indicam que a RT assume diferentes configurações dependendo da presença ou ausência de ligantes. Na RT sem nenhum ligante, o “polegar” da subunidade p66 praticamente toca os “dedos”. Com a ligação do DNA a mão se abre e o polegar se afasta de 30 Å dos dedos. Na ligação de deoxinucleosídeo trifosfato (dNTP) as pontas dos “dedos” da p66 se movem em direção a “palma”, de tal forma a apreender o dNTP. Essas observações indicam que a RT possui regiões de extrema flexibilidade, podendo-se concluir que esta flexibilidade pode desempenhar um importante papel no mecanismo de ação da enzima.

Os NNRTI se ligam em um sítio alostérico, hidrofóbico, situado a 10 Å do sítio ativo da polimerase.[32] Vários estudos revelam um modo comum de ligação para os NNRTI, em que estes causam um reposicionamento de três folhas beta na subunidade p66 (contendo os resíduos catalíticos de ácido aspártico 110, 185 e 186). Isso sugere que os NNRTI inibem a HIV-1 RT bloqueando o sítio ativo catalítico numa conformação inativa, semelhante à conformação observada na subunidade p51 que é inativa.[21,22] Quando ligados em seu sítio na RT, alguns NNRTI (α -APA, 8 Cl-TIBO, 9 Cl-TIBO e nevirapina) mantêm uma conformação muito similar, lembrando as asas de uma borboleta (butterfly-like conformation) (figura 6).[11,33] Contudo essa conformação não é observada para todos os NNRTI, como por exemplo o inibidor TMC125.[9,34]

Figura 6: NNRTI que apresentam uma conformação butterfly-like: (a) α -APA; (b) 8 Cl-TIBO; (c) Nevirapina.

Como o sítio alostérico da RT onde os NNRTI se ligam é hidrofóbico, os resíduos de aminoácido que circundam o inibidor são na maioria hidrofóbicos, em que cinco resíduos contêm cadeias laterais aromáticas (F227, Y318, Y181, Y188, W229). As interações

eletrostáticas são poucas, em particular envolvendo os resíduos de K101 e K103 na subunidade p66 (figura 7). [11,13,35]

Figura 7: Sítio ativo da enzima HIV1-RT mostrando o inibidor 8 Cl-TIBO (ball & stick) e os aminoácidos situados a uma distância $\leq 4,0$ Å do inibidor.

Tetrahydroimidazobenzodiazepinonas ou tionas (TIBO)

Com o objetivo de encontrar compostos capazes de inibir a enzima transcriptase reversa por um mecanismo diferente dos NRTI, Janssen e colaboradores selecionaram 600 moléculas disponíveis no repositório da Janssen Research Foundation. A capacidade dessas moléculas em proteger células MT-4 infectadas com o vírus HIV foi avaliada, e o resultado foi a descoberta do composto líder R14458 (1), pertencente à classe das TIBO (figura 8).[34]

Figura 8: Derivados TIBO e os valores da concentração efetiva (EC₅₀) requerida para inibir a replicação do vírus HIV-1 em células MT-4.

Embora a potência do composto 1 seja fraca, esse foi o primeiro NNRTI a apresentar boa seletividade e baixa toxicidade. Essas características despertaram o interesse dos pesquisadores que promoveram uma série de estudos das relações estrutura química-atividade biológica (SAR). Os resultados indicam que a atividade anti-HIV é devida apenas pelo isômero (+)-(S) e que a presença de um grupo lipofílico na posição 6 é essencial.[36] Variações no anel de 5 membros [por exemplo: H-C-(C=O)-N, HN-(C=O)-N, HN-(C=S)-N] não levaram a resultados satisfatórios, com exceção da substituição do oxigênio por enxofre que leva a um enorme acréscimo na potência do inibidor.[37] A introdução de átomos de halogênio no anel benzênico, principalmente o cloro, também resulta num aumento significativo da potência desses compostos. Substituintes nas posições 8 e 9 são os que apresentaram os melhores resultados e levaram a descoberta dos compostos R82913 e R86183 (compostos 2 e 3, respectivamente), sendo que o último apresenta uma atividade comparável ao AZT (IC₅₀ = 0,0043 e 0,003 μM, respectivamente).[38,39]

Apesar de serem muito eficientes em inibir a RT, os compostos pertencentes à classe das TIBO promovem o aparecimento de mutações nessa enzima, tornando-a resistente a esses compostos. Mudanças em resíduos de aminoácidos no sítio de ligação dos inibidores

não-nucleosídeos (NNIBP) têm efeitos diferentes na inibição da 8 Cl-TIBO e 9 Cl-TIBO. Por exemplo, as mutações Y181C e V179D promovem resistência aos dois derivados TIBO. A mutação Y181C é resistente à 9 Cl-TIBO mas ainda é suscetível a 8 Cl-TIBO, em que o valor de IC_{50} para a inibição desta proteína mutante é 130 nM.[13]

Os fatos mencionados no parágrafo acima têm dificultado a introdução da TIBO na terapêutica antiretroviral. Apesar disso, estes compostos têm sido usados no entendimento do mecanismo de ação dos NNRTI [11,13] e também servindo como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos.[34,40] A análise conformacional dos compostos da família TIBO foi realizada com o objetivo avaliar o papel da estrutura molecular desses compostos na inibição da HIV-1 RT.[41-44] Esses estudos mostram que a conformação bioativa não é um mínimo global e que essas moléculas possuem uma elevada flexibilidade o que permite a elas se ajustarem no sítio alostérico. [42,44]

Tópicos abordados

Embora os NNRTI representem um importante componente da quimioterapia anti-HIV, sua utilidade clínica está ameaçada pela emergência de vírus que apresentam mutações que os tornam resistentes aos NNRTI.[9,24,35,45] A maioria das mutações resistentes aos inibidores estão posicionadas próximas ao sítio de ligação e estão em contato direto com o inibidor.[33,46] As primeiras mutações observadas foram K103N e Y181C, conferindo resistência a piridinona, nevirapina e TIBO 82150. De fato, as mutações K103N e Y181C foram observadas em todos os NNRTI. Outras mutações incluem L100I, E138K e V179D, Y188H/L. Vários estudos têm buscado o desenvolvimento de inibidores que sejam resistentes a estas mutações.[9,47-50] Os novos inibidores são chamados de inibidores de “segunda geração” em virtude de serem mais resistentes às mutações K103N e Y181C. Um dos novos inibidores já se encontra em uso clínico [51,52] o efavirenz, e os outros se encontram na fase de testes clínicos, como capravirina, DPC083 e etravirine (TMC125). [9,34]

A análise das estruturas cristalinas dos complexos NNRTI/RT na presença e na ausência de mutações é importante para uma compreensão aprofundada das interações entre os aminoácidos da RT e os inibidores, bem como das variações desses inibidores com mutações pontuais da enzima.[11,13,24,46,51,53,54] Essa análise levou ao entendimento do porque os

NNRTI de segunda geração, como o efavirenz, são menos susceptíveis à mutações na RT. Com a mutação K103N o efavirenz sofre uma mudança de posição devido a uma reestruturação do sítio alostérico, provocando alterações nos contatos com as cadeias laterais dos aminoácidos. [51,52] Essa molécula também é insensível às mutações Y181C e V106A em virtude de apresentar interações fracas com os aminoácidos Y181 e V106 e de possuir uma ligação de hidrogênio com o aminoácido A106.[55] Estudos de docking e de dinâmica molecular mostraram que as mutações têm efeitos diferentes em inibidores distintos. A mutação L100I por exemplo tem pouco efeito na nevirapina, mas causa uma diminuição de cem vezes na atividade da 9 CI-TIBO porque afeta a ligação de hidrogênio entre o aminoácido K101 e a 9 CI-TIBO e também introduz interações desfavoráveis com o aminoácido I100.[35]

A perda de interações favoráveis entre anéis aromáticos (stacking), entre o aminoácido e o inibidor, devido às mutações Y181C e Y188H/L levou ao surgimento de vírus resistentes a nevirapina, α -APA e 9 CI-TIBO.[13,46] Na mutação Y188C da RT, considera-se que a flexibilidade do fármaco de segunda geração HBY097 tem importante contribuição para o fato desse inibidor ser insensível a essa mutação. O mecanismo de resistência em relação a lovirida e ao HBY097 foi creditado a estabilização da forma não ligada da enzima mutada, que não possui o sítio alostérico descrito anteriormente, afetando a ligação dos inibidores a esse sítio.[56] A alta flexibilidade e a facilidade de adotar múltiplas conformações têm sido apontadas como a causa da alta potência do inibidor TMC125 e análogos diarilpirimidina (DAPY) frente às mutações da enzima RT.[57,58]

Interações intermoleculares envolvendo anéis aromáticos são importantes tanto em processos de reconhecimento biológico quanto químico.[59] Meyer e cols. revisaram as principais aproximações (estudos biológicos, estudos de reconhecimento molecular com receptores artificiais, minimização de dados cristalográficos, estudos em fase gasosa e cálculos teóricos) utilizadas para fornecer um profundo entendimento dos parâmetros estruturais e energéticos dos modos de reconhecimento individual envolvendo anéis aromáticos.[60] Brandl e cols. analisando um conjunto de 1154 estruturas de proteínas verificaram a existência de interações do tipo C-H $\cdots\pi$ entre as cadeias laterais dos aminoácidos, e que estas interações contribuem significativamente para a estabilidade total da proteína.[61]

A perda de interações do tipo π - π stacking é apontada como uma das razões para o surgimento de resistência frente aos NNRTI.[13,33] Embora estas interações exerçam um papel

relevante na ação de um inibidor, não existem estudos que buscam analisá-las baseada na mecânica quântica. Em virtude desse fato, o objetivo desse trabalho é empregar as potencialidades do uso das técnicas que analisam a função de onda, como orbitais naturais de ligação (NBO) [62], análise populacional natural (NPA) [63] e a densidade eletrônica, através do método AIM [64] (átomos em moléculas). Na literatura foram localizados apenas dois estudos que procuram analisar as interações eletrônicas em sistemas biológicos. Num desses estudos foi realizada a análise de interações entre bases nitrogenadas utilizando o método AIM, onde foi verificada a existência de interações π -stacking entre bases adjacentes, além de ligações de hidrogênio e di-hidrogênio, e fracas interações do tipo X-Y (X, Y = O, N, C).[65] Mao e cols. em outro trabalho estudaram as interações entre anéis aromáticos do sistema pteridina-clorofila-proteína com o uso do método MP2 e a análise de multipolo distribuído (DMA).[66] Pode-se concluir que as interações π - π são importantes na estabilização do complexo e assim, as bases moleculares do mecanismo de estabilização de carotenóides foi esclarecido.

Para o desenvolvimento dessa dissertação o inibidor escolhido o 8 Cl-TIBO, pois essa classe de moléculas têm sido objeto de estudo em nosso laboratório, onde já foi feita a sua análise conformacional e um estudo QSAR-3D.[42,84] Além disso, a estrutura dessas substâncias estrutura encontra-se complexada com a enzima HIV-1 RT selvagem e também com essa enzima mutante (Y181C na subunidade p66 e C280S na subunidade p51). Uma terceira estrutura cristalina usada no estudo foi a do inibidor 9 Cl-TIBO. Com isso as propostas desse trabalho são: *i*) elucidar quais os tipos de interações não covalentes que ocorrem entre o inibidor TIBO e os aminoácidos do seu sítio ativo; *ii*) quais as possíveis causas da perda de atividade com a mutação Y181C; *iii*) tentar apontar qual a razão da maior atividade do inibidor 8 Cl-TIBO frente ao 9 Cl-TIBO.

MÉTODOS COMPUTACIONAIS

Estruturas cristalinas

Foram usadas nesse trabalho três estruturas cristalinas da enzima HIV-1 RT complexada com inibidores da família TIBO, depositadas na base de dados *Protein Data Bank* (PDB).[67] A primeira estrutura contém a enzima complexada com o inibidor 8-Cl TIBO (1HNV).[13] Na segunda estrutura, a enzima também está complexada com o inibidor 8-Cl TIBO (1UWB) [13], além de apresentar duas mutações pontuais (Y181C na subunidade p66 e C280S na p51). A terceira estrutura analisada está complexada com o inibidor 9-Cl TIBO (1REV).[11]

Utilizando o programa Rasmol [68] extraíram-se as coordenadas cartesianas do inibidor e dos aminoácidos de interesse. Em seguida utilizando o programa Babel [69] os átomos de hidrogênios foram adicionados às estruturas. Com o auxílio de outro programa, Molden [70], foram adicionados outros átomos importantes como oxigênio e enxofre, além de ter sido feita uma análise minuciosa para ver se as estruturas estavam corretas e se estas mantiveram as coordenadas cartesianas iniciais para os átomos extraídos da estrutura cristalina.

Partindo das estruturas construídas na etapa anterior, otimizaram-se as posições dos átomos adicionados. A otimização foi realizada empregando o programa Gaussian 98 [71] e os modelos HF/3-21G e HF/6-31+G(d,p). A otimização foi realizada inicialmente para o dímero 8-Cl TIBO/Y181 a fim de se escolher o melhor procedimento para a otimização do restante das estruturas. A análise da densidade eletrônica foi feita empregando os métodos NBO, NPA e AIM com o modelo B3LYP/6-31+G(d,p).[72] Os cálculos foram realizados com os programas Gaussian98, NBO5.0 e AIM2000.[73,74] As estruturas foram superpostas e visualizadas com o uso do programa Chimera.[75]

As análises energéticas dos dímeros inibidor-aminoácido foram realizadas com a utilização do método de Xantheas para interações de n-corpos.[76,77] Essa análise foi realizada aplicando a teoria funcional de densidade (DFT) utilizando o funcional híbrido de três parâmetros de Becke com as correções de gradiente fornecidas pelos funcionais de Lee, Yang e Parr (B3LYP) e o funcional de Perdew e Wang, onde em ambos os casos foi usada a função de base gaussiana 6-31+G(d,p).[78] Para se considerar os efeitos do erro de superposição de base (BSSE), empregou-se o método de “counterpoise” (CP).[79]

A figura abaixo descreve a interação de um orbital ocupado σ com um orbital desocupado σ^* para fornecer a *energia perturbacional de 2ª ordem*, $\Delta E_{i,j}^{(2)}$.

Figura 9: Interação perturbacional doador-aceitador, envolvendo um orbital ocupado i e um orbital desocupado j .

Para cada NBO doador (i) e aceitador (j), a energia de estabilização $\Delta E_{i,j}^{(2)}$ associada com a deslocalização $i \rightarrow j$ é estimada como

$$\Delta E_{i,j}^{(2)} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (1)$$

onde q_i é a ocupação do orbital doador, ϵ_i , ϵ_j são as energias dos orbitais i e j e $F(i,j)$ são os elementos da matriz de Fock, que segundo todas as teorias qualitativas de orbitais moleculares, é proporcional ao recobrimento entre os NBO ligante (i) e antiligante (j), $S(i,j)$. [62]

A teoria AIM define os principais elementos da estrutura molecular em termos das propriedades dos pontos críticos na densidade eletrônica. Uma linha através do espaço ao longo da qual a densidade é máxima em relação a qualquer linha vizinha define o *caminho da ligação* e, portanto, os átomos estão ligados entre si. A coleção de caminhos de ligação define o *gráfico molecular*. Ao longo da linha que une dois átomos, existe um *ponto crítico de ligação* (BCP) no qual o fluxo do vetor gradiente da densidade é zero ($\nabla \rho(r) = 0$). Sempre que um conjunto de átomos forma um círculo, um *ponto crítico de anel* (RCP) aparece como consequência da

topologia. Propriedades de interesse do BCP são: a *densidade eletrônica* no BCP, ρ_b , o *laplaciano da densidade* no BCP, ∇^2_ρ , e a elipticidade, ε . [80]

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise geométrica

TIBO/Y181 (C181)

A otimização das estruturas foi realizada apenas para os átomos adicionadas à estrutura cristalina, pois estudos recentes indicam que para fragmentos do sítio ativo da protease do HIV-1 com um número pequeno de aminoácidos é contraproducente à relaxação total da geometria, já que o modelo utilizado é muito diferente do sistema real.[81] Inicialmente otimizaram-se os átomos adicionados a estrutura do dímero 8 Cl-TIBO/Y181 (figura 10.a) empregando os modelos HF/3-21G e HF/6-31+G(d,p), visando a escolha da função de base a ser empregada para a otimização dos sistemas estudados nessa dissertação.

Figura 10: a) Numeração dos átomos para o dímero 8 Cl-TIBO/Y181; b) Sobreposição das estruturas para o dímero 8 Cl-TIBO/Y181 otimizadas com a função de base 3-21G (ciano) e 6-31+G(d, p) (azul). RMSD = 0,087 Å.

Pela análise dos parâmetros geométricos dos dímeros 8 Cl-TIBO/Y181, (tabelas S1-S3), pode-se dizer que com o incremento da função de base não há uma variação significativa nos valores dos comprimentos, ângulos de ligação e ângulos diedros para o dímero 8 Cl-TIBO/Y181, como é possível verificar pela sobreposição das duas estruturas, onde o desvio quadrático médio

(RMSD) foi de apenas 0,087Å e, que os maiores desvios foram no grupo amino do aminoácido (figura 10.b), com isso optou-se pelo uso do modelo HF/3-21G.

Monômeros

Figura 11: Numeração dos átomos para os monômeros TIBO: a) 8 Cl (S e M); b) 9 Cl.

Para todas estruturas analisadas nesse trabalho foram atribuídas as seguintes abreviaturas: (S) quando se tratar enzima RT complexada com a 8 Cl-TIBO, (M) para a enzima RT complexada com a 8 Cl-TIBO e apresentando a mutação Y181C e (9Cl) quando se referir a enzima RT complexada com a 9 Cl-TIBO. Por fim a 8 Cl-TIBO e a 9 Cl-TIBO serão abreviadas para 8 Cl e 9 Cl, respectivamente.

Os comprimentos e ângulos de ligação (figura 11) apresentam uma pequena variação entre a 8 Cl e 9 Cl (S4 e S5). Para os comprimentos de ligação as maiores variações foram 0,103 Å (N1-C2) e 0,017 Å (C10-H27) entre a 8 Cl (S) e a 9 Cl. A maior variação verificada nos ângulos de ligação foi de 13,9° (C18-C19-C20) entre a 8 Cl (S) e 9 Cl. Em contraste, os ângulos diedros das partes flexíveis das moléculas, o anel de sete membros e os substituintes metil e dimetilalil, apresentaram variações acentuadas, como pode ser observado através da superposição das estruturas (figura 12), e pela tabela S6. Essas diferenças podem estar relacionadas às diferentes conformações acessíveis que as moléculas podem assumir devido às diferentes posições do átomo de cloro nos isômeros, bem como às interações com os

aminoácidos do sítio ativo. No inibidor 9 Cl o anel de sete membros é quase coplanar ao anel benzimidazol e os grupos dimetilalil e metil estão numa orientação aproximadamente paralela, em que o ângulo diedro C16-C8-N9-C17 é de 161,4° (figura 12).

Figura 12: Sobreposição dos inibidores TIBO: 8 Cl (S) (azul); 8 Cl (M) (verde); 9 Cl (amarelo), utilizando-se o anel benzimidazol como referência.

Comparando os grupos dimetilalil e metil das estruturas 8 Cl (S) e 8 Cl (M) com a 9 Cl, observa-se que eles estão orientados quase perpendicularmente. Em contraste com a 9 Cl, os monômeros 8 Cl (S) e 8 Cl (M) apresentam conformações muito semelhantes e o anel de sete membros encontra-se em uma conformação de meia cadeira. Isso indica que a conformação do inibidor é em grande parte determinada pela posição do átomo de cloro e, portanto, pelas interações intramoleculares. As interações entre o inibidor e os aminoácidos do sítio ativo apenas alterariam ligeiramente a conformação preferencial.

Em uma tese de doutorado realizada em nosso laboratório foi feita a análise conformacional do inibidor 9 Cl-TIBO complexado com a enzima HIV1-RT (1TVR).[42,82] Os ângulos diedros N5-C7-C8-N9, C7-C8-N9-C10, C8-N9-C10-C11, C8-N9-C17-C18 e N9-C17-C18-C19 foram variados. A busca conformacional empregou o método SUMM com limiar de 120 kJ/mol e 20.000 ciclos, sendo realizada no vácuo, em água e em clorofórmio. Foram encontradas 26 estruturas representativas para esta molécula no vácuo, sendo em torno de seis ou sete para cada tipo de dobramento do anel de sete membros. As conformações das estruturas representativas foram identificadas com a atribuição de duas letras: a primeira delas para a conformação do anel de sete membros (T para sofá torcido e S para sofá), e a segunda

letra para as possíveis orientações dos substituintes metil e dimetilalil nos átomos C8 e N9 (N é usado quando o substituinte está abaixo da parte planar da molécula e P é usado quando ele estiver acima). Os pares TN e TP são estereoisômeros assim como SN e SP. Comparando-se os resultados obtidos na busca conformacional com a estrutura cristalina do inibidor, a estrutura potencialmente ativa é equivalente ao confômero SP5.

Para os inibidores 8 Cl (S) e 8 Cl (M) verificou-se que eles também podem ser classificados como SP5. Já a estrutura cristalina do inibidor 9 Cl complexado com a RT utilizado nessa dissertação, que é proveniente de outra estrutura cristalina e apresenta uma conformação distinta daquela usada como referência na busca conformacional, não pode ser classificada em nenhuma das classes que foram obtidas na busca.

Figura 13: Numeração dos átomos para os monômeros: (a) Y181 (S e 9Cl); (b) C181 (M).

Assim como observado para os monômeros da TIBO os monômeros Y181 (S) e Y181 (9Cl) (figura 13) também apresentam diferenças em seus parâmetros geométricos (tabelas S7-S9). As maiores diferenças nessas estruturas foram observadas nos ângulos diedros N1-C2-C5-C6, N1-C2-C3-O4, C3-C2-N1-H13, C3-C2-N1-H13, N1-C2-C3-O16, N1-C2-C5-H17 e N1-C2-C5-H18. Os parâmetros geométricos do monômero C181 (M) apresentam pequena variação com os do Y181 (S). Isso pode ser verificado pela sobreposição das cadeias principais. Em contraste, nos monômeros Y181 (S) e Y181 (9Cl) a sobreposição é baixa, principalmente na cadeia lateral (figura 14).

Figura 14: Sobreposição dos aminoácidos: Y181 (S) (azul); C181 (M) (verde); Y181 (9Cl) (amarelo), utilizando-se a cadeia principal como referência.

Dímeros

Figura 15: Numeração dos átomos para os dímeros TIBO/Y181 (C181): a) 8 Cl (9 Cl)/Y181 (S); b) 8 Cl/C181 (M). No dímero 9 Cl/Y181 o átomo de cloro está na posição 14'.

Os parâmetros geométricos dos dímeros (figura 15 e tabelas S10-S12) apresentaram uma elevada similaridade com os monômeros. A sobreposição das estruturas dos dímeros, usando o anel benzimidazol como referência, revela que o aminoácido no dímero 9 Cl/Y181 não se sobrepõe com os outros dois (figura 16). Já pela análise da figura abaixo é possível verificar que os aminoácidos nos dímeros 8 Cl/Y181 (S) e 8 Cl/C181 (M) apresentam uma grande superposição.

Figura 16: Sobreposição dos dímeros 8 Cl/Y181 (S) (azul); 8 Cl/C181 (M) (verde); 9 Cl/Y181 (amarelo).

TIBO/K101

Monômeros

Figura 17: Numeração dos átomos para os monômeros K101.

Analisando-se os parâmetros geométricos (tabelas S13-S15) dos monômeros K101 (S) e K101 (M) (figura 17) observa-se que os valores dos comprimentos, ângulos de ligação e ângulos diedros são muito próximos, principalmente entre átomos da cadeia principal, como pode ser visto pela sobreposição das duas estruturas (figura 18). Já entre os monômeros K101 (S) e K101 (9Cl) também há uma semelhança muito grande nos valores dos comprimentos e ângulos de ligação levando-se em consideração a cadeia principal dos aminoácidos. Contudo, há diferenças marcantes nos ângulos diedros C2-C5-C6-C7, C5-C6-C7-C8, C2-C5-C6-H17 e C2-C3-O13-H24. A sobreposição das estruturas, utilizando os átomos da cadeia principal como

referência, revela que a cadeia lateral dessas estruturas possui orientações totalmente diferentes (figura 18).

Figura 18: Sobreposição dos átomos da cadeia principal dos monômeros K101: a) K101 (S) (azul); b) K101 (M); c) K101 (9Cl).

Dímeros

Figura 19: Numeração dos átomos para os dímeros: a) 8 Cl/K101 (S e M); b) 9 Cl/K101.

As estruturas dos dímeros 8 Cl/K101 (S) e 8 Cl/K101 (M) são muito parecidas (figura 19), como pode ser constatado pela sobreposição das suas estruturas (figura 20). Enquanto que, comparando os dímeros 8 Cl/K101 (S) e 9 Cl/K101 nota-se que existem diferenças bem acentuadas na conformação do anel de sete membros e dos substituintes dimetilalil e metil da TIBO, que podem ser atribuídas às diferentes posições do átomo de cloro nessas estruturas. Outra diferença que é observada está relacionada às diferentes conformações dos aminoácidos

K101 encontradas nessas estruturas. A diferença entre esses dois aminoácidos pode ser visualizada pela análise das estruturas sobrepostas (figura 20).

Figura 20: Sobreposição dos dímeros TIBO/K101: 8 Cl/K101 (S) (azul); 8 Cl/K101 (M) (verde); 9 Cl/K101 (amarelo).

Em virtude dessas diferenças conformacionais o átomo de enxofre (S4') do dímero 9 Cl/K101 pode interagir com os hidrogênios H18 e H19, o que não é possível para os dímeros 8 Cl/K101 (S) e 8 Cl/K101 (M). Essas interações foram analisadas com o uso dos métodos NBO e AIM e serão discutidas mais a frente.

TIBO/Y188

Monômeros

Figura 21: Numeração dos átomos para os monômeros Y188.

A análise dos parâmetros geométricos (tabela S19-S21) mostra que os monômeros do aminoácido Y188 (figura 21) apresentam pequena variação nos comprimentos e ângulos de ligação. As maiores diferenças ocorrem nos ângulos diedros da cadeia lateral desses monômeros, sendo que os monômeros Y188 (S) e Y188 (M) apresentam uma maior semelhança entre si do que entre os monômeros Y188 (S) e Y188 (9Cl), como pode comprovado pela sobreposição das estruturas utilizando os átomos da cadeia principal como referência (figura 22). Contudo, dos aminoácidos avaliados até o momento os monômeros Y188 (S) e Y188 (9Cl) são os que apresentam as estruturas mais semelhantes, conforme pode ser visto na figura abaixo.

Figura 22: Sobreposição dos átomos da cadeia principal dos monômeros Y188: Y188 (S) (azul); Y188 (M) (verde); Y188 (9Cl) (amarelo).

Dímeros

Figura 23: Numeração dos átomos para os dímeros TIBO/Y188: a) 8 Cl/Y188 (S e M); b) 9 Cl/Y188.

Analisando os parâmetros geométricos (tabela S22-S24) dos dímeros (figura 23) verifica-se que estes apresentam comprimentos e ângulos de ligação bem semelhantes entre si. Já os ângulos diedros mostram algumas variações mais significativas principalmente entre os dímeros 8 Cl/Y188 (S) e 9 Cl/Y188, como pode ser visto pela sobreposição das suas estruturas utilizando o anel benzimidazol do inibidor como referência (figura 24).

Figura 24: Sobreposição dos dímeros TIBO/Y188: 8 Cl/Y188 (S) (azul); 8 Cl/Y188 (M) (verde); 9 Cl/Y188 (amarelo).

A figura acima também mostra que o aminoácido do dímero 8 Cl/Y188 (M) está mais próximo do inibidor. Como veremos mais tarde, essa maior proximidade possivelmente está relacionada com a mutação Y181C, a qual provoca uma reorientação do inibidor fazendo com que este aumente sua interação com o aminoácido Y188 buscando amenizar a perda das interações com a substituição do aminoácido Y181 pelo aminoácido C181 na proteína mutante.

TIBO/H235

Monômeros

Figura 25: Numeração dos átomos para os monômeros: a) H235 (S e M); b) H235 (9 Cl).

Analisando-se as tabelas S25-S27 observa-se que os monômeros (figura 25) apresentam pequena variação nos parâmetros geométricos, principalmente nos comprimentos e ângulos de ligação. As maiores variações foram observadas nos ângulos diedros, como pode ser visto na figura 26, onde foi feita a sobreposição dos monômeros utilizando os átomos da cadeia principal como referência. Por esta figura observa-se que a cadeia lateral imidazólica da histidina, no monômero H235 (9Cl), apresenta uma rotação de 180° .

Figura 26: Sobreposição dos átomos da cadeia principal dos monômeros da H235: H235 (S) (azul); H235 (M) (verde); H235 (9Cl) (amarelo).

Dímeros

Figura 27: Numeração dos átomos para os dímeros: a) 8 Cl/H235 (S e M); b) 9 Cl/H235.

Os comprimentos e ângulos de ligação dos dímeros (figura 27) são muito próximos (tabelas S28 e S29). Entretanto, os ângulos diedros dos dímeros são os parâmetros geométricos que apresentam as maiores variações, principalmente se compararmos o dímero 9 Cl/H235 com os outros dois (tabela S30). Sobrepondo essas estruturas (figura 28), utilizando o anel benzimidazol do inibidor como referência, observa-se que o aminoácido no dímero 9 Cl/H235 não se sobrepõe aos outros dois, ficando este deslocado de aproximadamente 3,0 Å do aminoácido no dímero 8 Cl/H235 (S) e, além disso, também a cadeia lateral imidazólica apresenta uma rotação de 180° em relação aos aminoácidos dos dímeros 8 Cl/H235 (S) e 8 Cl/H235 (M), conforme já foi discutido anteriormente na análise dos monômeros.

Figura 28: Sobreposição dos dímeros TIBO/H235: 8 Cl/H235 (S) (azul); 8 Cl/H235 (M) (verde); 9 Cl/H235 (amarelo).

Análise NBO

TIBO/Y181 (C181)

Em virtude do elevado numero de interações obtidas no cálculo, apenas as interações intramoleculares com energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) acima de 10,00 kcal/mol foram tabeladas. Já as interações intermoleculares, todas foram consideradas. As tabelas com os dados de $\Delta E^{(2)}$ para os monômeros e também para os dímeros estão dispostas a seguir (tabelas 1-3).

Tabela 1: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os monômeros da TIBO, em kcal/mol.

8 Cl (S)				8 Cl (M)				9 Cl			
Interação		$\Delta E^{(2)}$		Interação		$\Delta E^{(2)}$		Interação		$\Delta E^{(2)}$	
π_{C2-C6}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11-C12}$	19,38	π_{C2-C6}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11-C12}$	19,70	π_{C2-C6}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11-C12}$	19,74
π_{C2-C6}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C14-C15}$	17,03	π_{C2-C6}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C14-C15}$	18,58	π_{C2-C6}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C13-C15}$	20,75
$\pi_{C11-C12}$	$\rightarrow$	π^*_{C2-C6}	18,16	$\pi_{C11-C12}$	$\rightarrow$	π^*_{C2-C6}	18,40	$\pi_{C11-C12}$	$\rightarrow$	π^*_{C2-C6}	17,42
$\pi_{C11-C12}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C14-C15}$	20,54	$\pi_{C11-C12}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C14-C15}$	20,50	$\pi_{C11-C12}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C13-C15}$	21,49
$\pi_{C14-C15}$	$\rightarrow$	π^*_{C2-C6}	16,45	$\pi_{C14-C15}$	$\rightarrow$	π^*_{C2-C6}	17,46	$\pi_{C13-C15}$	$\rightarrow$	π^*_{C2-C6}	18,34
$\pi_{C14-C15}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11-C12}$	16,37	$\pi_{C14-C15}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11-C12}$	17,55	$\pi_{C13-C15}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11-C12}$	17,17
$n_p N1$	$\rightarrow$	π^*_{C2-C6}	23,92	$n_p N1$	$\rightarrow$	π^*_{C2-C6}	26,04	$n_p N1$	$\rightarrow$	π^*_{C2-C6}	40,15
$n_p N1$	$\rightarrow$	π^*_{C3-S4}	46,40	$n_p N1$	$\rightarrow$	π^*_{C3-S4}	56,68	$n_p N1$	$\rightarrow$	π^*_{C3-S4}	71,54
$n_p S4$	$\rightarrow$	σ^*_{N1-C3}	13,02	$n_p S4$	$\rightarrow$	σ^*_{N1-C3}	10,49	$n_p S4$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-N5}	14,29
$n_p S4$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-N5}	11,08	$n_p S4$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-N5}	12,61	$n_p N5$	$\rightarrow$	π^*_{C2-C6}	41,71
$n_p N5$	$\rightarrow$	π^*_{C2-C6}	33,33	$n_p N5$	$\rightarrow$	π^*_{C2-C6}	36,46	$n_p N5$	$\rightarrow$	π^*_{C3-S4}	75,48
$n_p N5$	$\rightarrow$	π^*_{C3-S4}	53,97	$n_p N5$	$\rightarrow$	π^*_{C3-S4}	71,08	$n_{p2} Cl14$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C13-C15}$	15,47
$n_p Cl13$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11-C12}$	11,90	$n_{p2} Cl13$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11-C12}$	12,87				

Tabela 2: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os monômeros Y181 e C181, em kcal/mol.

Y181 (S)				C181 (M)				Y181 (9Cl)			
Interação		$\Delta E^{(2)}$		Interação		$\Delta E^{(2)}$		Interação		$\Delta E^{(2)}$	
π_{C6-C8}	$\rightarrow$	π^*_{C7-C9}	22,91	$n_p O4$	$\rightarrow$	σ^*_{C2-C3}	15,98	π_{C6-C7}	$\rightarrow$	π^*_{C8-C10}	22,69
π_{C6-C8}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	17,7	$n_p O4$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O5}	29,15	π_{C6-C7}	$\rightarrow$	π^*_{C9-C11}	18,4
π_{C7-C9}	$\rightarrow$	π^*_{C6-C8}	18,74	$n_p O5$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	49,83	π_{C8-C10}	$\rightarrow$	π^*_{C6-C7}	17,38
π_{C7-C9}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	24,23					π_{C8-C10}	$\rightarrow$	π^*_{C9-C11}	22,65
$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	π^*_{C6-C8}	21,10					π_{C9-C11}	$\rightarrow$	π^*_{C6-C7}	22,06
$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	π^*_{C7-C9}	18,30					π_{C9-C11}	$\rightarrow$	π^*_{C8-C10}	18,29
$n_p O4$	$\rightarrow$	σ^*_{C2-C3}	16,73					$n_p O4$	$\rightarrow$	σ^*_{C2-C3}	16,06
$n_p O4$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O16}	31,70					$n_p O4$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O16}	29,79
$n_p O12$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	26,68					$n_p O12$	$\rightarrow$	π^*_{C9-C11}	26,5

$n_p O16$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	48,23	$n_p O16$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	51,11
-----------	---------------	-----------------	-------	-----------	---------------	-----------------	-------

Tabela 3: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os dímeros TIBO/Y181 (C181), em kcal/mol.

8 Cl/Y181 (S)				8 Cl/C181 (M)				9 Cl/Y181			
Interação		$\Delta E^{(2)}$		Interação		$\Delta E^{(2)}$		Interação		$\Delta E^{(2)}$	
Interações Intramoleculares											
Y181 (C181)											
π_{C6-C8}	$\rightarrow$	π^*_{C7-C9}	22,85	$n_p O4$	$\rightarrow$	σ^*_{C2-C3}	13,37	π_{C6-C8}	$\rightarrow$	π^*_{C7-C9}	22,33
π_{C6-C8}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	17,46	$n_p O4$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O5}	32,03	π_{C7-C9}	$\rightarrow$	π^*_{C6-C8}	17,98
π_{C7-C9}	$\rightarrow$	π^*_{C6-C8}	18,82	$n_p O5$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	51,68	π_{C7-C9}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11-O12}$	36,31
π_{C7-C9}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	24,36					$n_p O4$	$\rightarrow$	σ^*_{C2-C3}	12,11
$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	π^*_{C6-C8}	21,23					$n_p O4$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O4}	20,14
$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	π^*_{C7-C9}	18,29					$n_p O4$	$\rightarrow$	σ_{C3-O16}	32,2
$n_p O4$	$\rightarrow$	σ^*_{C2-C3}	16,54					$n_{sp} O12$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11-O12}$	10,64
$n_p O4$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O16}	31,67					$n_{sp} O16$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	47,95
$n_p O12$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	26,63								
$n_p O16$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	49,14								
TIBO											
$\pi_{C2'-C6'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	19,42	$\pi_{C2'-C6'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	19,69	$\pi_{C2'-C6'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	19,77
$\pi_{C2'-C6'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C14'-C15'}$	17,02	$\pi_{C2'-C6'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C14'-C15'}$	18,48	$\pi_{C2'-C6'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C14'-C15'}$	20,51
$\pi_{C11'-C12'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	18,13	$\pi_{C11'-C12'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	18,39	$\pi_{C11'-C12'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	17,72
$\pi_{C11'-C12'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C14'-C15'}$	20,66	$\pi_{C11'-C12'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C14'-C15'}$	20,55	$\pi_{C11'-C12'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C14'-C15'}$	21,45
$\pi_{C14'-C15'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	16,43	$\pi_{C14'-C15'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	17,41	$\pi_{C13'-C15'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	18,25
$\pi_{C14'-C15'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	16,24	$\pi_{C14'-C15'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	17,48	$\pi_{C13'-C15'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	17,09
$n_p N1'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	23,87	$n_p N1'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	26,09	$n_p N1'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	40,08
$n_p N1'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	46,44	$n_p N1'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	56,63	$n_p N1'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	71,84
$n_p S4'$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-C3'}$	13,02	$n_p S4'$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-C3'}$	10,50	$n_p S4'$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C3'-N5'}$	14,20

n_p S4'	→	σ^* C3'-N5'	11,06	n_p S4'	→	σ^* C3'-N5'	12,61	n_p N5'	→	π^* C2'-C6'	42,34
n_p N5'	→	π^* C2'-C6'	33,31	n_p N5'	→	π^* C2'-C6'	36,56	n_p N5'	→	π^* C3'-S4'	75,76
n_p N5'	→	π^* C3'-S4'	54,43	n_p N5'	→	π^* C3'-S4'	71,23	n_{p3} C114'	→	π^* C13'-C15'	15,47
n_{p2} C113'	→	π^* C11'-C12'	11,87	n_{p2} C113'	→	π^* C11'-C12'	12,89				

Interações Intermoleculares

Y181 (C181) → TIBO

σ N 1- H13	→	σ^* C16'-H30'	0,06	σ C 2- C 5	→	σ^* C17'-H33'	0,05	σ C2-C5	→	σ^* C8'-H25'	0,06
σ C 2- C 5	→	σ^* C16'-H30'	0,07	σ C 6- H13	→	σ^* C16'-H30'	0,11	σ C 5- H17	→	σ^* C8'-H25'	0,20
σ C 2- H15	→	σ^* C17'-H33'	0,05	σ C 6- H13	→	σ^* C17'-H33'	0,93	σ C 5- H17	→	σ^* C17'-H34'	0,12
σ C 5- H17	→	σ^* C16'-H30'	1,05	n_p N 1	→	σ^* C16'-H30'	0,15	σ C 5- H18	→	σ^* C8'-H25'	0,64
σ C 5- H17	→	σ^* C17'-H33'	1,31	n_p S7	→	σ^* C17'-H33'	0,10	π C 6- C 8	→	σ^* C17'-H34'	1,00
σ C 5- H18	→	σ^* C16'-H30'	0,18					π C 6- C 8	→	σ^* C21'-H41'	0,19
σ C 5- H18	→	σ^* C16'-H32'	0,07					σ C8-H20	→	σ^* C17'-H34'	0,05
σ C 5- H18	→	σ^* C17'-H33'	0,09					σ C10-H22	→	σ^* C21'-H39'	0,09
π C 6- C 8	→	σ^* C17'-H33'	0,20								
n_{sp} N 1	→	σ^* C8'-C16'	0,09								
n_{sp} N 1	→	σ^* C16'-H30'	0,53								

TIBO → Y181 (C181)

σ C8'-H25'	→	σ^* C 5- H18	0,05	σ C16'-H30'	→	σ^* C 6- H13	0,18	σ C8'-H25'	→	σ^* C5-H17	0,05
σ C16'-H30'	→	σ^* C 5- C 6	0,27	σ C18'-C19'	→	σ^* C 6- H13	0,06	σ C8'-H25'	→	σ^* C 5- H18	0,15
σ C16'-H30'	→	σ^* C 5- H17	0,24	σ C17'-H33'	→	σ^* C 6- H13	0,98	σ C17'-H34'	→	σ^* C 2- C 5	0,06
σ C17'-H33'	→	σ^* C 2- C 5	0,34					σ C17'-H34'	→	σ^* C 5- H17	0,07
σ C17'-H33'	→	σ^* C 5- H17	0,42					σ C21'-H39'	→	π^* C10- C11	0,31
								σ C21'-H39'	→	σ^* C10- H22	0,08
								σ C21'-H41'	→	π^* C10- C11	0,11

Monômeros

No monômero 8 Cl (S) as principais interações foram do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$. As interações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ e as interações $n_p N1 \rightarrow \pi^*_{C2-C6}$, $n_p N5 \rightarrow \pi^*_{C2-C6}$, $n_p Cl13 \rightarrow \pi^*_{C11-C12}$, $n_p N1 \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$ e $n_p N5 \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$ estabilizam o anel benzimidazol pela deslocalização de carga, podendo serem consideradas como indicativas da ressonância desse anel. A interação $n_p Cl13 \rightarrow \pi^*_{C11-C12}$ é uma indicativa da retrodoação π do átomo de cloro para o anel benzimidazol e a conjugação do grupo tiouréia é verificada nas interações $n_p N1 \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$ e $n_p N5 \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$ (figura 29). Essas são as interações mais intensas observadas nestes compostos, e em particular no monômero 9 Cl como será visto em breve.

Figura 29: Interações intramoleculares no monômero 8 Cl (S): a) $n_p N1 \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$; b) $n_p N5 \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$.

As duas últimas interações citadas correspondem às interações mais intensas no monômero, apresentando um $\Delta E^{(2)}$ de 46,40 e 53,97 kcal/mol, respectivamente. Pela análise da ocupação dos orbitais $n_p N1$ (1,665), $n_p N5$ (1,606) e π^*_{C3-S4} (0,507) observa-se que o orbital $n_p N5$ está menos ocupado que o orbital $n_p N1$, ou seja, a doação eletrônica é mais intensa desse orbital para os orbitais formalmente vazios na estrutura de Lewis, como π^*_{C3-S4} .

No monômero 8 Cl (M) as principais interações foram as $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$. As mesmas interações mencionadas para o monômero 8 Cl (S), também nesse caso estabilizam o anel benzimidazol pela deslocalização de carga. As duas interações mais intensas também foram

$n_{p\ N1} \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$ e $n_{p\ N5} \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$ apresentando um valor para $\Delta E^{(2)}$ de 56,68 e 71,08 kcal/mol, respectivamente e são mais intensas que no monômero 8 Cl (S).

A ocupação dos orbitais $n_{p\ N1}$ (1,658), $n_{p\ N1}$ (1,590) e π^*_{C3-S4} (0,544) dá uma indicação do motivo pelo qual a energia de estabilização é maior no monômero 8 Cl (M). Comparando-se a ocupação dos orbitais citados observa-se que no monômero 8 Cl (M) os orbitais $n_{p\ N1}$ e $n_{p\ N5}$ estão menos ocupados que os mesmos orbitais no monômero 8 Cl (S). Em contrapartida o orbital π^*_{C3-S4} no monômero 8 Cl (M) está mais ocupado do que no 8 Cl (S). Esses dois fatos indicam que os pares de elétrons livres dos orbitais $n_{p\ N1}$ e $n_{p\ N5}$ doam mais carga para o orbital π^*_{C3-S4} no monômero 8 Cl (M). Observou-se também que nesse monômero a interação $n_{p\ N1} \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$ foi menos intensa que a $n_{p\ N5} \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$.

Para o monômero 9 Cl as interações mais significativas foram do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$, assim como as observadas nos dois monômeros anteriores. Como já havia ocorrido anteriormente as duas interações mais intensas foram $n_{p\ N1} \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$ e $n_{p\ N5} \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$, apresentando um valor para $\Delta E^{(2)}$ de 71,54 e 75,48 kcal/mol, sendo que estas foram mais intensas que nos monômeros 8 Cl (S e M).

A tendência observada nos dois monômeros 8 Cl também é verificada para o monômero 9 Cl, onde a interação $n_{p\ N1} \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$ é menos intensa que a $n_{p\ N5} \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$. Como a ocupação do orbital $n_{p\ N5}$ (1,572) é menor que a do $n_{p\ N1}$ (1,605) o par de elétrons livres do orbital $n_{p\ N5}$ doou mais carga ao orbital π^*_{C3-S4} (0,605).

Comparando as ocupações dos orbitais $n_{p\ N1}$, $n_{p\ N5}$ e π^*_{C3-S4} entre os três monômeros vê-se que os orbitais $n_{p\ N1}$ e $n_{p\ N5}$ estão menos ocupados no monômero 9 Cl e orbital π^*_{C3-S4} é o mais ocupado dos três. Esse fato pode ser usado para elucidar a causa das interações mais intensas observadas no monômero 9 Cl, já que quanto menor a ocupação num orbital do tipo n maior é a doação de carga feita por esse orbital e quanto mais ocupado um orbital antiligante, como por exemplo π^* , mais elétrons estão presentes nesse orbital.

Duas outras interações merecem atenção: $n_{p\ N1} \rightarrow \pi^*_{C2-C6}$ e $n_{p\ N5} \rightarrow \pi^*_{C2-C6}$. Comparando essas duas interações nos três monômeros o valor de $\Delta E^{(2)}$ para a interação $n_{p\ N1} \rightarrow \pi^*_{C2-C6}$ foi de 23,92, 26,04 e 40,15 kcal/mol para o monômero 8 Cl (S), 8 Cl (M) e 9 Cl, respectivamente. Para a interação $n_{p\ N5} \rightarrow \pi^*_{C2-C6}$ o valor para $\Delta E^{(2)}$ foi de 33,33, 36,46 e 41,71 kcal/mol para o monômero 8 Cl (S), 8 Cl (M) e 9 Cl, respectivamente. A ocupação do orbital π^*_{C2-C6} observada

foi de 0,420, 0,437 e 0,482, para os monômeros 8 Cl (S), 8 Cl (M) e 9 Cl, respectivamente. Novamente tem-se que à medida que a interação aumenta, a ocupação do orbital antiligante é maior.

O resultado mais interessante da análise das interações dos monômeros da TIBO foi a verificação da existência das interações $n_p S4 \rightarrow \sigma^*_{C7-H23}$ e $n_p Cl13 \rightarrow \sigma^*_{C10-H26}$ nos monômeros 8 Cl (S) e 8 Cl (M) e da interação $n_p S4 \rightarrow \sigma^*_{C7-H24}$ no inibidor 9 Cl (tabela 4).

Tabela 4: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) das interações intramoleculares não covalentes nos monômeros TIBO, em kcal/mol.

8 Cl (S)				8 Cl (M)				9 Cl			
Interação			$\Delta E^{(2)}$	Interação			$\Delta E^{(2)}$	Interação			$\Delta E^{(2)}$
$n_p S4$	$\rightarrow$	σ^*_{C7-H23}	3,77	$n_p S4$	$\rightarrow$	σ^*_{C7-H23}	3,65	$n_p S4$	$\rightarrow$	σ^*_{C7-H24}	1,03
$n_p Cl13$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10-H26}$	2,49	$n_p Cl13$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10-H26}$	2,47				

As interações $n_p S4 \rightarrow \sigma^*_{C7-H23}$ e $n_p Cl13 \rightarrow \sigma^*_{C10-H26}$ podem ser consideradas como um fator adicional que mantêm os inibidores 8 Cl (S) e 8 Cl (M) na conformação observada de meia cadeia. Apesar da eletronegatividade do enxofre ser moderada, o fato dele estar presente num sistema do tipo $(N1, N2)C=S$, em que é possível a ressonância do grupo tiouréia faz com que a sua eletronegatividade efetiva seja significativamente acrescida e nessas condições ele se torna um bom aceitador de prótons (figura 30).[83,84] A existência dessa ressonância foi verificada na análise da energia de estabilização, onde as interações mais intensas foram $n_p N1 \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$ e $n_p N5 \rightarrow \pi^*_{C3-S4}$, as quais promovem a doação de carga para a ligação $C3=S4$. Apesar de serem relativamente pouco estudadas, vários trabalhos indicam que as interações $C-H \cdots S$ são ligações de hidrogênio fracas, que apresentam grande importância no design de sistemas orgânicos supramoleculares e no empacotamento molecular.[85-88]

Figura 30: Interação intramolecular não covalente para o inibidor 8 Cl (S): $n_{p\ S4} \rightarrow \sigma^*_{C7-H23}$.

Os monômeros 8 Cl (S) e 8 Cl (M) apresentam uma outra interação intramolecular não covalente, $n_{p\ Cl13} \rightarrow \sigma^*_{C10-H26}$, (figura 31). Não existe um consenso se as interações do tipo C-H...Cl são ligações de hidrogênio. Aparentemente interações do tipo C-H...Cl⁻ e C-H...Cl-M (M = metal) podem ser consideradas como ligações de hidrogênio, enquanto que interações C-H...Cl-C dificilmente seriam consideradas como tal sem a ativação do aceitador pela formação de um ânion ou coordenação com metal.[89,90] Contudo, as interações C-H...Cl tem se mostrado de grande importância em processos de reconhecimento molecular, na reatividade e estrutura de espécies bioquímicas, na estabilidade de complexos, na engenharia de cristais e conformação molecular.[91,97]

Figura 31: Interação intramolecular não covalente para o inibidor 8 Cl (S): $n_{p\ Cl13} \rightarrow \sigma^*_{C10-H26}$.

O monômero 9 Cl não apresenta a interação do par de elétrons livres do átomo de cloro com o hidrogênio do anel de sete membros, já que sua posição impede que ocorra essa interação. Além disso, a interação $n_{p\ S4} \rightarrow \sigma^*_{C7-H24}$ é mais fraca que a correspondente no monômeros 8 Cl (S) e 8 Cl (M). Esses resultados indicam que a 9 Cl experimenta uma maior liberdade conformacional permitindo ao anel de sete membros adotar uma conformação quase planar em relação ao anel benzimidazol.

Analisando o monômero Y181 (S) as interações principais foram do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$. As interações $\pi \rightarrow \pi^*$ e a interação $n_{p\ O12} \rightarrow \pi^*_{C10-C11}$, através da deslocalização de carga, indicam a existência de ressonância no anel benzênico. Os valores das interações $\pi \rightarrow \pi^*$ foram muito semelhantes. A interação mais intensa ocorreu entre o oxigênio da hidroxila e a carbonila, $n_{p\ O16} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$, com um $\Delta E^{(2)}$ de 48,23 kcal/mol (figura 32).

Figura 32: Interação $n_{p\ O16} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ no monômero Y181 (S).

Para o monômero C181 (M) as principais interações foram $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$. Uma comparação com a cadeia principal do monômero Y181 (S) verifica-se que a interação $n_{p\ O4} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ é equivalente em ambas as estruturas. As interações $n_{p\ O4} \rightarrow \sigma^*_{C3-O5}$ e $n_{p\ O5} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ são equivalentes às interações $n_{p\ O4} \rightarrow \sigma^*_{C3-O16}$ e $n_{p\ O16} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ na Y181 (S). Também para o monômero C181 (M) a interação mais intensa foi $n_{p\ O5} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ com um valor de $\Delta E^{(2)}$ de 49,83 kcal/mol.

No monômero Y181 (9Cl) também as principais interações foram as do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$. Contudo, o método NBO não usou a mesma estrutura de ressonância do monômero Y181 (S) se obter as interações de segunda ordem. No entanto, nota-se que as

interações são análogas às observadas no monômero Y181 (S), na qual as interações $\pi \rightarrow \pi^*$ e a interação $n_p \text{ O12} \rightarrow \pi^*_{\text{C10-C11}}$, através da deslocalização de carga, estabilizam o anel benzênico. Os valores para as energias de estabilização entre os dois monômeros foram muito próximos, pois as estruturas dos dois monômeros são similares. Também no monômero Y181 (9Cl) a interação mais intensa foi a $n_p \text{ O16} \rightarrow \pi^*_{\text{C3-O4}}$ com um $\Delta E^{(2)}$ de 51,11 kcal/mol.

Dímero x Monômero

Comparando as interações intramoleculares entre o dímero 8 Cl/Y181 (S) e seus dois monômeros observou-se que as interações observadas nos monômeros foram reproduzidas no dímero e que os valores da energia de estabilização foram extremamente semelhantes entre eles, como pode ser verificado nas tabelas 1 a 3. As interações intramoleculares mais intensas no dímero 8 Cl/Y181 (S) foram: $n_p \text{ N1}' (1,665) \rightarrow \pi^*_{\text{C3'-S4'}}$ (0,509), $n_p \text{ N5}' (1,604) \rightarrow \pi^*_{\text{C3'-S4'}}$ e $n_p \text{ O16} (1,810) \rightarrow \pi^*_{\text{C3-O4}}$ (0,221) nas quais os valores de $\Delta E^{(2)}$ foram 46,44, 54,43 e 49,14 kcal/mol, respectivamente. Em parênteses encontra-se a ocupação dos orbitais.

No dímero 8 Cl/C181 (M) as interações intramoleculares observadas foram as mesmas que ocorreram nos monômeros 8 Cl (M) e C181 (M). Os valores para a energia de estabilização do dímero também foram muito próximos aos apresentados nos monômeros. As interações intramoleculares mais intensas foram $n_p \text{ N1}' (1,658) \rightarrow \pi^*_{\text{C3'-S4'}}$ (0,546), $n_p \text{ N5}' (1,590) \rightarrow \pi^*_{\text{C3'-S4'}}$ e $n_p \text{ O5} (1,792) \rightarrow \pi^*_{\text{C3-O4}}$ (0,222), e os valores de $\Delta E^{(2)}$ foram de 56,63, 71,23 e 51,68 kcal/mol, respectivamente.

No dímero 9 Cl/Y181 a comparação com o monômero Y181 (9Cl) é mais difícil porque o método NBO gerou estruturas de ressonância diferentes e algumas das interações intramoleculares observadas no monômero não ocorreram no dímero. Apenas as interações $\pi_{\text{C6-C8}} \rightarrow \pi^*_{\text{C7-C9}}$, $\pi_{\text{C7-C9}} \rightarrow \pi^*_{\text{C6-C8}}$, $n_p \text{ O4} \rightarrow \sigma^*_{\text{C2-C3}}$, $n_p \text{ O4} \rightarrow \sigma^*_{\text{C3-O16}}$ e $n_p \text{ O16} \rightarrow \pi^*_{\text{C3-O4}}$ podem ser comparadas com as interações equivalentes no monômero. Nessas interações as energias de estabilização apresentam valores próximos.

Comparando-se o dímero 9 Cl/Y181 com o monômero 9 Cl todas as interações que foram observadas no monômero, também foram observadas no dímero. As energias de estabilização foram muito próximas, como já foi verificado pela comparação dos dímeros discutidos acima. As

interações intramoleculares mais intensas observadas foram $n_{p\ N1'} (1,605) \rightarrow \pi^*_{C3'-S4'}$ (0,606), $n_{p\ N5'} (1,571) \rightarrow \pi^*_{C3'-S4'}$ e $n_{sp\ O16} (1,798) \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ (0,242), onde os valores para $\Delta E^{(2)}$ é de 71,84, 75,76 e 47,95 kcal/mol, respectivamente.

Pode-se notar que da mesma forma que já havia ocorrido nos monômeros da TIBO, onde as interações intramoleculares mais intensas apresentavam variações nos valores da energia de estabilização que aumentam na seqüência: 8 Cl (S) < 8 Cl (M) < 9 Cl. Também nos dímeros esta seqüência é mantida. A ocupação dos orbitais $n_{p\ N1'}$ e $n_{p\ N5'}$ diminuem na seqüência: 8 Cl/Y181 < 8 Cl/C181 < 9 Cl/Y181, enquanto que a ocupação do orbital $\pi^*_{C3'-S4'}$ aumenta na mesma seqüência.

Dímero x Dímero

Tabela 5: Valores para a ocupação do orbital doador (OD) e aceitador (OA), do elemento da matriz de Fock, $F(i, j)$, e das distâncias $[d(D\cdots A)]$ para as interações intermoleculares mais intensas no dímero 8 Cl/Y181 (S). Distâncias em Å e $F(i, j)$ em u.a.

8 Cl/Y181 (S)						
Interação			OD	OA	$F(i, j)$	$d(D\cdots A)$
Y181→TIBO						
$\sigma_{C\ 5-H17}$	→	$\sigma^*_{C17'-H33'}$	1,976	0,018	0,033	1,887
$\sigma_{C\ 5-H17}$	→	$\sigma^*_{C16'-H30'}$	1,976	0,014	0,030	1,992
$n_{sp\ N1}$	→	$\sigma^*_{C16'-H30'}$	1,945	0,014	0,012	2,776
$\pi_{C\ 6-C\ 8}$	→	$\sigma^*_{C17'-H33'}$	1,663	0,018	0,012	2,824
$\sigma_{C\ 5-H18}$	→	$\sigma^*_{C16'-H30'}$	1,974	0,014	0,012	2,146
TIBO→Y181						
$\sigma_{C17'-H33'}$	→	$\sigma^*_{C\ 5-H17}$	1,973	0,013	0,018	1,887
$\sigma_{C17'-H33'}$	→	$\sigma^*_{C\ 2-C\ 5}$	1,973	0,040	0,015	2,442
$\sigma_{C16'-H30'}$	→	$\sigma^*_{C\ 5-C\ 6}$	1,986	0,024	0,014	2,470
$\sigma_{C16'-H30'}$	→	$\sigma^*_{C\ 5-H17}$	1,986	0,013	0,014	1,992

As interações intermoleculares Y181→TIBO observadas no dímero 8 Cl/Y181 (S) foram principalmente do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ e uma interação $\pi \rightarrow \sigma^*$ (tabela 5). Basicamente, a maioria das interações ocorreram entre os orbitais σ_{C5-H17} e σ_{C5-H18} com os orbitais $\sigma^*_{C16'-H30'}$ e $\sigma^*_{C17'-H33'}$. As interações mais intensas foram $\sigma_{C5-H17} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H33'}$, $\sigma_{C5-H17} \rightarrow \sigma^*_{C16'-H30'}$, onde os valores de $\Delta E^{(2)}$ foram 1,31 e 1,05 kcal/mol, respectivamente, (figura 33).

Figura 33: Interações intermoleculares Y181→TIBO no dímero 8 Cl/Y181 (S): a) $\sigma_{\text{C5-H17}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C17'-H33'}}$; b) $\sigma_{\text{C5-H17}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C16'-H30'}}$.

A intensidade da energia de estabilização depende da sobreposição dos orbitais, que esta diretamente relacionada com as distâncias entre os átomos que participam da interação. Pelas tabelas 3 e 5 observa-se que quanto menor a distância entre os átomos maior é a energia de estabilização. Por exemplo, a distância $\text{H17} \cdots \text{H33'}$ é de 1,887 Å, a menor distância entre todas as interações intermoleculares no dímero 8 Cl/Y181. As interações TIBO→Y181 foram todas $\sigma \rightarrow \sigma^*$, sendo que as mais relevantes foram $\sigma_{\text{C17'-H33'}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C5-H17}}$ e $\sigma_{\text{C16'-H30'}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C5-H17}}$, nas quais os valores de $\Delta E^{(2)}$ foram 0,42 e 0,34 kcal/mol, respectivamente, (figura 34).

Figura 34: Interações intermoleculares TIBO→Y181 no 8 Cl/Y181 (S): a) $\sigma_{\text{C17'-H33'}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C5-H17}}$; b) $\sigma_{\text{C16'-H30'}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C5-H17}}$

No dímero 8 Cl-TIBO/C181 (M) as interações intermoleculares C181→TIBO foram do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$, onde as mais intensas foram $\sigma_{C6-H13} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H33'}$, $n_p N1 \rightarrow \sigma^*_{C16'-H30'}$, apresentando os seguintes valores de $\Delta E^{(2)}$: 0,93 e 0,15 kcal/mol, respectivamente, (figura 35). A interação $\sigma_{C6-H13} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H33'}$ é a mais intensa porque é a que apresenta a menor distância interatômica (1,986 Å) e conseqüentemente o maior recobrimento dos orbitais (tabela 6), pois pelas teorias qualitativas de orbitais moleculares os elementos da matriz de Fock, $F(i, j)$ são proporcionais ao recobrimento entre os orbitais envolvidos na interação de segunda ordem.

Figura 35: Interações intermoleculares C181→TIBO no dímero 8 Cl/C181 (M): a) $\sigma_{C6-H13} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H33'}$; b) $n_p N1 \rightarrow \sigma^*_{C16'-H30'}$.

Tabela 6: Ocupação, $F(i, j)$ e distâncias das interações intermoleculares do dímero 8 Cl/C181 (M). Distâncias em Å e $F(i, j)$ em u.a..

8 Cl/C181 (M)						
Interação			OD	OA	F(i, j)	d(D•••A)
C181 → TIBO						
$\sigma_{C\ 6- H13}$	→	$\sigma^*_{C17'- H33'}$	1,986	0,016	0,028	1,986
$n_p\ N\ 1$	→	$\sigma^*_{C16'- H30'}$	1,933	0,012	0,010	3,288
$\sigma_{C\ 6- H13}$	→	$\sigma^*_{C16'- H30'}$	1,986	0,012	0,009	2,533
$n_p\ S7$	→	$\sigma^*_{C17'- H33'}$	1,978	0,016	0,008	3,517
TIBO → C181						
$\sigma_{C17'- H33'}$	→	$\sigma^*_{C\ 5- H13}$	1,973	0,019	0,028	2,533
$\sigma_{C16'- H30'}$	→	$\sigma^*_{C\ 5- H13}$	1,988	0,019	0,012	1,986

Figura 36: Interações intermoleculares TIBO→C181 no 8 Cl/C181 (M): a) $\sigma_{C17'-H33'} \rightarrow \sigma^*_{C6-H13}$; b) $\sigma_{C16'-H30'} \rightarrow \sigma^*_{C6-H13}$.

As interações TIBO→C181 observadas foram todas do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$, sendo que as mais intensas foram $\sigma_{C17'-H33'} \rightarrow \sigma^*_{C6-H13}$ e $\sigma_{C16'-H30'} \rightarrow \sigma^*_{C6-H13}$, onde os valores de $\Delta E^{(2)}$ foram de 0,98 e 0,18 kcal/mol, respectivamente, (figura 36). As interações mais intensas $\sigma_{C6-H13} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H33'}$, $\sigma_{C6-H13} \rightarrow \sigma^*_{C16'-H30'}$, $n_p N1 \rightarrow \sigma^*_{C16'-H30'}$, $\sigma_{C16'-H30'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H13}$ e $\sigma_{C17'-H33'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H13}$ observadas no dímero 8 Cl/C181 (M) também foram verificadas no dímero 8 Cl/Y181 (S), onde no último C5-H17 corresponde a C6-H13 no primeiro. É possível observar que nessas interações a energia de estabilização é maior no dímero 8 Cl/Y181 (S) comparando-se com o 8 Cl/C181 (M) em virtude das distâncias interatômicas serem mais curtas no primeiro dímero o que leva também a um maior $F(i, j)$. A exceção é a interação $\sigma_{C17'-H33'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H17}$, na qual as distâncias interatômicas são de 1,887 e 1,986 Å para os dímeros 8 Cl/Y181 (S) e 8 Cl/C181 (M), respectivamente. Apesar da distância mais curta no dímero 8 Cl/Y181 (S) a energia de estabilização é mais baixa nesse dímero porque a ocupação do orbital aceitador σ^*_{C5-H17} é maior no dímero 8 Cl/C181 (M).

Tabela 7: Ocupação, F(i, j) e distâncias das interações intermoleculares do dímero 9 Cl/Y181. Distâncias em Å e F(i, j) em u.a..

9 Cl/Y181						
Interação			OD	OA	F(i, j)	d(D•••A)
Y181→TIBO						
$\pi_{C\ 6- C\ 8}$	→	$\sigma^*_{C17'- H34'}$	1,661	0,021	0,026	2,777
$\sigma_{C\ 5- H18}$	→	$\sigma^*_{C8'- H25'}$	1,976	0,024	0,022	2,254
$\sigma_{C\ 5- H17}$	→	$\sigma^*_{C8'- H25'}$	1,978	0,024	0,012	2,299
$\pi_{C\ 6- C\ 8}$	→	$\sigma^*_{C21'- H41'}$	1,661	0,007	0,012	2,855
$\sigma_{C\ 5- H17}$	→	$\sigma^*_{C17'- H34'}$	1,978	0,021	0,01	2,396
TIBO→Y181						
$\sigma_{C21'- H39'}$	→	$\pi^*_{C10- C11}$	1,983	1,004	0,015	3,369
$\sigma_{C8'- H25'}$	→	$\sigma^*_{C\ 5- H18}$	1,969	0,012	0,011	2,254
$n_p\ N9'$	→	$\sigma^*_{C\ 5- H17}$	1,986	0,014	0,009	3,105
$\sigma_{C21'- H41'}$	→	$\pi^*_{C10- C11}$	1,986	1,004	0,009	2,8

Figura 37: Interações intermoleculares Y181→TIBO no dímero 9 Cl/Y181: a) $\pi_{C6-C8} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H34'}$; b) $\sigma_{C5-H18} \rightarrow \sigma^*_{C8'-H25'}$.

No dímero 9 Cl/Y181 as interações intermoleculares Y181→TIBO foram do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$ e $\pi \rightarrow \sigma^*$. As mais intensas foram $\pi_{C6-C8} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H34'}$, $\sigma_{C5-H18} \rightarrow \sigma^*_{C8'-H25'}$, as quais apresentaram os seguintes valores de $\Delta E^{(2)}$: 1,00 e 0,64 kcal/mol, respectivamente, (figura 37). As interações $\sigma_{C5-H17} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H33'}$ e $\pi_{C6-C8} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H33'}$, observadas no dímero 8 Cl/Y181 (S) também foram verificadas no dímero 9 Cl/Y181, onde nesse dímero H34' corresponde a H33' no primeiro. No entanto, as energias de estabilização dessas interações são bem distintas entre os dois dímeros. A distância H17-H33' é menor no dímero 8 Cl/Y181 (S) (tabela 5 e 7). Essa maior

distância no dímero 9 Cl/Y181 faz com que o valor de $F(i, j)$ seja menor e conseqüentemente a energia de estabilização também, apesar do orbital $\sigma^*_{C17'-H34'}$ ter maior ocupação que o orbital $\sigma^*_{C17'-H33'}$. Já a distância $C6\cdots H33'$ é menor no dímero 9 Cl/Y181, fazendo com que o valor de $F(i, j)$ seja maior na interação dos orbitais π_{C6-C8} e $\sigma^*_{C17'-H34'}$. Somado a isso tem-se que o orbital $\sigma^*_{C17'-H34'}$ está mais ocupado no dímero 9 Cl/Y181 que o correspondente no dímero 8 Cl/Y181 (S). Como consequência desses dois fatos a energia de estabilização para a interação $\pi_{C6-C8} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H34'}$ é maior no dímero 9 Cl/Y181.

Figura 38: Interações intermoleculares TIBO→Y181 no 9 Cl/Y181: a) $\sigma_{C21'-H39'} \rightarrow \pi^*_{C10-C11}$; b) $C8'-H25' \rightarrow \sigma^*_{C5-H18}$.

Nas interações TIBO→Y181, além de interações do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$ também observou-se interações $n \rightarrow \sigma^*$ e $\sigma \rightarrow \pi^*$. As interações $\sigma_{C21'-H39'} \rightarrow \pi^*_{C10-C11}$, $\sigma_{C8'-H25'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H18}$, foram as mais intensas, onde os valores de $\Delta E^{(2)}$ foram 0,31 e 0,15 kcal/mol, respectivamente, (figura 38). As interações $\sigma_{C8'-H25'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H18}$, $\sigma_{C17'-H33'} \rightarrow \sigma^*_{C2-C5}$ e $\sigma_{C17'-H33'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H17}$ verificadas no dímero 9 Cl/Y181 também foram observadas no dímero 8 Cl/Y181 (S). As distâncias e também o valor de $F(i, j)$ para as interações são os fatores que mais influenciam nos valores das energias de estabilização, já que as ocupações dos orbitais são aproximadamente iguais (tabela 5 e 7).

A interação $n_{sp} N \rightarrow \sigma^*_{C16'-H30'}$ observada nos dímeros 8 Cl/Y181 (S) e 8 Cl/C181 (M) pode ser considerada como sendo uma fraca ligação de hidrogênio do tipo $X-H\cdots A$, onde um átomo de hidrogênio forma uma ligação entre os dois fragmentos, em que ambos ou somente um apresenta baixa ou moderada eletronegatividade.[89] As interações analisadas são do tipo $C-H\cdots N$, onde um fraco doador interage com um forte aceitador. Essas interações têm sido

descritas em vários trabalhos na qual promovem a estabilização de dímeros de bases nitrogenadas. Em outro trabalho envolvendo a análise de estruturas de RNA foram identificadas vários contatos do tipo C-H...N entre adeninas adjacentes. Também são apontadas como tendo um papel chave na engenharia de cristais.[98-100]

Fazendo o somatório das energias das interações Y181 (C181)→TIBO para os três dímeros, os valores obtidos para $\Delta E^{(2)}$ foram: 3,70, 1,34 e 2,35 kcal/mol para os dímeros 8 Cl/Y181 (S), 8 Cl/C181 e 9 Cl/Y181, respectivamente. Já o somatório das energias das interações TIBO→Y181 (C181) os valores obtidos para $\Delta E^{(2)}$ foram: 1,32, 1,22 e 1,03 kcal/mol para os dímeros 8 Cl/Y181 (S), 8 Cl/C181 (M) e 9 Cl/Y181, respectivamente. Esses resultados indicam que: *i*) os aminoácidos são melhores doadores de carga que os inibidores; *ii*) o aminoácido no dímero 8 Cl/Y181 (S) é o que mais doa carga para o inibidor, enquanto que o que menos doa e o aminoácido do dímero 8 Cl/C181 (M), possivelmente em virtude de ter ocorrido perdas de interação devido à mutação Y181C; *iii*) entre os inibidores a 9 Cl é a que menos doa carga.

K101/TIBO

Abaixo estão tabelados os resultados da análise NBO para os monômeros do aminoácido K101 e também para os dímeros TIBO/K101 (tabela 8-9).

Tabela 8: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os monômeros do aminoácido K101, em kcal/mol.

K101 (S)				K101 (M)				K101 (9Cl)			
Interação			$\Delta E^{(2)}$	Interação			$\Delta E^{(2)}$	Interação			$\Delta E^{(2)}$
$\sigma_{O13-H24}$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	18,02	π_{C3-O4}	$\rightarrow$	π^*_{C3-O13}	11,2	π_{C3-O4}	$\rightarrow$	π^*_{C3-O13}	16,21
$n_p O4$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O13}	166,34	$n_p O4$	$\rightarrow$	σ^*_{C2-C3}	11,43	$n_p O4$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O4}	17,49
$n_{sp1} O13$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	26,84	$n_p O4$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O4}	17,30	$n_p O4$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	10,79
$n_{sp2} O13$	$\rightarrow$	σ^*_{C2-C3}	14,32	$n_p O4$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O13}	46,70	$n_p O4$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O13}	84,55
$n_{sp2} O13$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	461,21	$n_{sp2} O13$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	156,29	$n_{sp1} O13$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	17,91
								$n_{sp2} O13$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	245,48

Tabela 9: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os dímeros TIBO/K01, em kcal/mol.

8 Cl/K01 (S)				8 Cl/K01 (M)				9 Cl/K01			
Interação			$\Delta E^{(2)}$	Interação			$\Delta E^{(2)}$	Interação			$\Delta E^{(2)}$
Interações Intramoleculares											
K101											
n_p O4	→	$\sigma^*_{C\ 2-C\ 3}$	11,16	n_p O4	→	$\sigma^*_{C\ 2-C\ 3}$	12,34	n_p O4	→	$\sigma^*_{C\ 2-C\ 3}$	11,26
n_p O4	→	$\sigma^*_{C\ 3-O13}$	29,04	n_p O4	→	$\pi^*_{C\ 3-O\ 4}$	15,16	n_p O4	→	$\sigma^*_{C\ 3-O13}$	28,01
n_{sp} O13	→	$\sigma^*_{C\ 3-O\ 4}$	10,13	n_p O4	→	$\sigma^*_{C\ 3-O13}$	26,06	n_p O13	→	$\pi^*_{C\ 3-O\ 4}$	46,43
n_p O13	→	$\pi^*_{C\ 3-O\ 4}$	51,07	n_{sp1} O13	→	$\sigma^*_{C\ 3-O\ 4}$	11,23				
				n_{sp2} O13	→	$\pi^*_{C\ 3-O\ 4}$	107,24				
TIBO											
$\pi_{C2'-C6'}$	→	$\pi^*_{C11'-C12'}$	20,08	$\pi_{C2'-C6'}$	→	$\pi^*_{C11'-C12'}$	20,35	$\pi_{C2'-C6'}$	→	$\pi^*_{C11'-C12'}$	19,99
$\pi_{C2'-C6'}$	→	$\pi^*_{C14'-C15'}$	17,19	$\pi_{C2'-C6'}$	→	$\pi^*_{C14'-C15'}$	18,62	$\pi_{C2'-C6'}$	→	$\pi^*_{C14'-C15'}$	20,84
$\pi_{C11'-C12'}$	→	$\pi^*_{C2'-C6'}$	17,53	$\pi_{C11'-C12'}$	→	$\pi^*_{C2'-C6'}$	17,77	$\pi_{C11'-C12'}$	→	$\pi^*_{C2'-C6'}$	17,04
$\pi_{C11'-C12'}$	→	$\pi^*_{C14'-C15'}$	20,18	$\pi_{C11'-C12'}$	→	$\pi^*_{C14'-C15'}$	20,15	$\pi_{C11'-C12'}$	→	$\pi^*_{C14'-C15'}$	21,19
$\pi_{C14'-C15'}$	→	$\pi^*_{C2'-C6'}$	16,30	$\pi_{C14'-C15'}$	→	$\pi^*_{C2'-C6'}$	17,18	$\pi_{C13'-C15'}$	→	$\pi^*_{C2'-C6'}$	18,14
$\pi_{C14'-C15'}$	→	$\pi^*_{C11'-C12'}$	16,49	$\pi_{C14'-C15'}$	→	$\pi^*_{C11'-C12'}$	17,66	$\pi_{C13'-C15'}$	→	$\pi^*_{C11'-C12'}$	17,24
n_p N1'	→	$\pi^*_{C2'-C6'}$	26,56	n_p N1'	→	$\pi^*_{C2'-C6'}$	28,51	n_p N1'	→	$\pi^*_{C2'-C6'}$	42,48
n_p N1'	→	$\pi^*_{C3'-S4'}$	60,11	n_p N1'	→	$\pi^*_{C3'-S4'}$	65,6	n_p N1'	→	$\pi^*_{C3'-S4'}$	80,30

$n_p S4'$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-C3'}$	11,34	$n_p S4'$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-C3'}$	11,00	$n_p N5'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	41,30
$n_p S4'$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C3'-N5'}$	11,51	$n_p S4'$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C3'-N5'}$	11,32	$n_p N5'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	77,32
$n_p N5'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	34,17	$n_p N5'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	35,93	$n_{p2} Cl14'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C13'-C15'}$	15,30
$n_p N5'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	65,85	$n_p N5'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	72,14				
$n_{p2} Cl13'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	11,72	$n_{p2} Cl13'$		$\pi^*_{C11'-C12'}$	12,67				

Interações Intermoleculares

K101 $\rightarrow$ TIBO											
σ_{N1-H11}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	0,29	σ_{N1-H11}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	0,35	σ_{C2-C3}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	0,09
σ_{C3-O4}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	0,75	σ_{C3-O4}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	0,41	σ_{C3-O4}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	0,16
$n_{sp} N1$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	0,47	$n_{sp} N1$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	1,80	σ_{C7-H18}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C3'-S4'}$	0,09
$n_{sp} O4$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	17,32	$n_{sp} O4$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	8,87	$n_{sp} N1$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	0,09
$n_p O4$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	13,19	$n_p O4$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	10,04	$n_{sp} O4$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	11,29
				$n_{sp1} O13$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	0,12	$n_p O4$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	3,22
TIBO $\rightarrow$ K101											
$\sigma_{N1'-H22'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O4}	0,54	$\sigma_{N1'-H22'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O4}	0,15	$\sigma_{N1'-H22'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O4}	0,24
$n_p N1'$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	0,09	$\sigma_{C3'-S4'}$	$\rightarrow$	σ^*_{N1-H11}	0,13	$n_{sp} S4'$	$\rightarrow$	σ^*_{N1-H11}	1,29
$n_{sp} S4'$	$\rightarrow$	σ^*_{N1-H11}	0,17	$n_p N1'$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O4}	0,11	$n_{sp} S4'$	$\rightarrow$	σ^*_{C7-H18}	0,11
$n_p S4'$	$\rightarrow$	σ^*_{N1-H11}	1,83	$n_{sp} S4'$	$\rightarrow$	σ^*_{N1-H11}	0,39	$n_{sp} S4'$	$\rightarrow$	σ^*_{C7-H19}	0,10
				$n_{sp} S4'$	$\rightarrow$	σ^*_{N1-H11}	3,14	$n_p S4'$	$\rightarrow$	σ^*_{N1-H11}	8,49
				$n_{sp} S4'$	$\rightarrow$	σ^*_{C5-H15}	0,20	$n_p S4'$	$\rightarrow$	σ^*_{C7-H40}	0,15

Monômeros

No monômero K101 (S) as principais interações foram do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $\sigma \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. As interações $n \rightarrow \pi^*$ foram as que ocorreram em maior quantidade e também foram as que apresentaram os maiores valores de $\Delta E^{(2)}$. A interação mais intensa foi $n_{sp^2 O13} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$, apresentando um valor de $\Delta E^{(2)}$ de 461,21 kcal/mol (figura 39).

Figura 39: Interação $n_{sp^2 O13} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ no monômero K101 (S).

As principais interações para o monômero K101 (M) foram $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. As interações presentes em maior numero foram as $n \rightarrow \pi^*$, sendo que a mais intensa foi a interação $n_{sp^2 O13} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ em que o valor de $\Delta E^{(2)}$ foi de 156,29 kcal/mol. Para o monômero K101 (9Cl) assim como ocorreu com os monômeros anteriores, as principais interações foram do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Também nesse caso as interações de maior ocorrência foram $n \rightarrow \pi^*$ e a mais intensa também foi a interação $n_{sp^2 O13} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ com um valor de $\Delta E^{(2)}$ de 245,48 kcal/mol.

As interações $n_p O4 \rightarrow \pi^*_{C3-O13}$ e $n_{sp^2 O13} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ são comuns aos três monômeros, no entanto, os valores de $\Delta E^{(2)}$ são bem diferentes. A ocupação do orbital $n_p O4$ nos três monômeros é: 1,489, 1,816 e 1,710 para os monômeros K101 (S), K101 (M) e K101 (9Cl), respectivamente. Já a ocupação do orbital π^*_{C3-O13} é: 0,558, 0,455 e 0,551 para os monômeros K101 (S), K101 (M) e K101 (9Cl), respectivamente. Pelos valores da ocupação dos orbitais vê-se que o maior valor de $\Delta E^{(2)}$ para a interação $n_p O4 \rightarrow \pi^*_{C3-O13}$ é observado no monômero K101 (S) já que este apresenta a menor ocupação no orbital $n_p O4$ e a maior ocupação no orbital π^*_{C3-O13} , o que indica que neste monômero ocorreu uma maior transferência de carga que nos outros monômeros.

Além de apresentar um maior valor para $F(i, j)$, no monômero K101 (S) a diferença de energia entre o orbital ocupado e o vazio, $E(i) - E(j)$, é a menor entre todos os monômeros: 0,19, 0,39 e 0,30 u.a. para os monômeros K101 (S), K101 (M) e K101 (9Cl), respectivamente.

No caso da interação $n_{sp^2 O13} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ a ocupação do orbital $n_{sp^2 O13}$ é: 1,395, 1,478 e 1,399 para os monômeros K101 (S), K101 (M) e K101 (9Cl), respectivamente. A ocupação do orbital π^*_{C3-O4} é: 0,547, 0,276 e 0,363 para os monômeros K101 (S), K101 (M) e K101 (9Cl), respectivamente. Como na interação anterior, o monômero K101 (S) possui a menor ocupação no orbital $n_{sp^2 O13}$ e a maior no orbital π^*_{C3-O4} , conseqüentemente esse monômero é o que apresenta o maior valor de $\Delta E^{(2)}$. Além disso o monômero K101 (S) é o que possui o maior valor par $F(i, j)$ para a interação $n_{sp^2 O13} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$: 0,487, 0,270 e 0,376 u.a. para os monômeros K101 (S), K101 (M) e K101 (9Cl) respectivamente. O valor de $F(i, j)$, que é proporcional ao recobrimento, justifica o fato de o monômero K101 (S) apresentar a maior energia de estabilização para a interação $n_{sp^2 O13} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$.

Dímero x Monômero

As interações intramoleculares observadas no monômero K101 (S) pertencente ao 8 Cl-TIBO/K101 (S) foram do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Comparando com as interações observadas no monômero K101 (S) constata-se que não há interações equivalentes entre essas estruturas, seja por diferenças na simetria dos orbitais, como ocorre com as interações $n_p O4 \rightarrow \pi^*_{C3-O13}$ e $n_p O4 \rightarrow \sigma^*_{C3-O13}$, onde o orbital antiligante é do tipo π no monômero e do tipo σ no dímero, ou então por insignificantes (ou inexistentes) valores de $\Delta E^{(2)}$. Apenas a interação $n_{sp^2 O13} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ verificada no monômero pode ser considerada equivalente a interação $n_p O13 \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ observada no dímero, mesmo assim os orbitais $n_{sp^2 O13}$ e $n_p O13$ possuem diferentes hibridizações como pode ser constatado analisando a figura 39 e a figura abaixo.

Figura 40: Interação $n_{p\text{ O13}} \rightarrow \pi^*_{\text{C3-O4}}$ no dímero 8 Cl/K101 (S).

Outra diferença nas interações $n_{sp^2\text{ O13}} \rightarrow \pi^*_{\text{C3-O4}}$ e $n_{p\text{ O13}} \rightarrow \pi^*_{\text{C3-O4}}$ está nos valores da energia de estabilização ($\Delta E^{(2)}$), sendo que os valores são 461,21 e 51,07 kcal/mol para o monômero e o dímero, respectivamente. Essa enorme disparidade pode ser explicada em termos de $F(i, j)$ para essas interações. Para a interação $n_{sp^2\text{ O13}} \rightarrow \pi^*_{\text{C3-O4}}$, no monômero K101 (S), $F(i, j)$ é de 0,487 u.a. e para a interação $n_{p\text{ O13}} \rightarrow \pi^*_{\text{C3-O4}}$, no dímero 8 Cl/K101 (S), $F(i, j)$ é de 0,119 u.a.. Vê-se que o valor de $F(i, j)$ na interação $n_{sp^2\text{ O13}} \rightarrow \pi^*_{\text{C3-O4}}$ é bem superior ao da interação $n_{p\text{ O13}} \rightarrow \pi^*_{\text{C3-O4}}$ e a transferência de carga é maior para a primeira, no monômero K101 (S), que na segunda interação, no dímero 8 Cl/K101 (S).

Todas as interações observadas no monômero 8 Cl (S) também foram observadas no dímero 8 Cl/K101 (S). As interações mais intensas foram $n_{p\text{ N1}'} \rightarrow \pi^*_{\text{C3'}-\text{S4}'}$ e $n_{p\text{ N5}'} \rightarrow \pi^*_{\text{C3'}-\text{S4}'}$ em que os valores de $\Delta E^{(2)}$ foram de 60,11 e 65,85 kcal/mol, respectivamente, da mesma forma como ocorreu no monômero entretanto, essas interações foram mais intensas do que no monômero (46,40 e 53,97 kcal/mol, respectivamente), o que não ocorreu para as outras interações que apresentaram valores de $\Delta E^{(2)}$ muito próximos. O maior $\Delta E^{(2)}$ das interações $n_{p\text{ N1}'} \rightarrow \pi^*_{\text{C3'}-\text{S4}'}$ e $n_{p\text{ N5}'} \rightarrow \pi^*_{\text{C3'}-\text{S4}'}$ observadas no dímero em comparação com as do monômero 8 Cl (S) tem como consequência uma variação na ocupação dos orbitais. Para os orbitais $n_{p\text{ N1}'}$, $n_{p\text{ N5}'}$ e $\pi^*_{\text{C3'}-\text{S4}'}$ no dímero 8 Cl/K101 (S) é de 1,621, 1,603 e 0,558, respectivamente, e de 1,665, 1,606 e 0,507, respectivamente, para o monômero 8 Cl (S). Com base nisso pode-se afirmar que quando o aminoácido está presente, ou seja, no dímero, ocorre uma maior transferência de carga dos orbitais doadores para os orbitais aceitadores. Esse resultado indica que o aminoácido afeta

as interações anteriormente citadas, o que é um resultado importante que será discutido mais a frente quando se analisar as interações intermoleculares.

Analisando as interações intramoleculares observadas no monômero K101 (M) pertencente ao dímero 8 Cl/K101 (M) constata-se que estas são do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Comparando com as interações observadas no monômero K101 (M) observa-se que há apenas duas interações iguais: $n_p O4 \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ e $n_{sp2} O13 \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$. A interação $n_p O4 \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ apresenta valores de $\Delta E^{(2)}$ próximos, enquanto que na interação $n_{sp2} O13 \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ há uma significativa diminuição no valor de $\Delta E^{(2)}$ no dímero. A ocupação dos orbitais $n_{sp2} O13$, π^*_{C3-O4} é de 1,478 e 0,276, respectivamente, no monômero K101 (M) o valor de $F(i, j)$ é de 0,270 u.a.. Para o dímero a ocupação dos orbitais é de 1,491 e 0,287, respectivamente, e $F(i, j)$ é de 0,222 u.a.. Vê-se que apesar do orbital π^*_{C3-O4} estar um pouco mais ocupado no dímero, o valor de $F(i, j)$ para a interação neste é menor o que leva conseqüentemente a uma menor energia de estabilização.

No monômero 8 Cl (M) pertencente ao dímero 8 Cl/K101 (M) todas as interações observadas para a 8 Cl (M) isolada também foram observadas no dímero. As interações mais intensas foram $n_p N1' \rightarrow \pi^*_{C3'-S4'}$ e $n_p N5' \rightarrow \pi^*_{C3'-S4'}$ em que os valores de $\Delta E^{(2)}$ foram de 65,60 e 72,14 kcal/mol, respectivamente, em acordo com o observado no monômero. Contudo, a interação $n_p N1' \rightarrow \pi^*_{C3'-S4'}$ no dímero 8 Cl/K101 (M) apresenta uma energia de estabilização maior que no monômero (56,68 kcal/mol). A ocupação dos orbitais $n_p N1$ e π^*_{C3-S4} no monômero é de 1,665 e 0,507, respectivamente, e no dímero é de 1,619 e 0,572, respectivamente. Observa-se que no dímero a ocupação do orbital doador é menor que no monômero e também que a ocupação do orbital aceitador no dímero é maior. Isso tem como conseqüência uma maior transferência de carga do orbital doador para o orbital aceitador no dímero 8 Cl/K101 (M).

No monômero K101 (9Cl) pertencente ao dímero 9 Cl/K101 as interações observadas foram do tipo $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$. Apenas a interação $n_p O13 \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ observada no dímero 9 Cl/K101 possui uma equivalente no monômero ($n_{sp2} O13 \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$), ainda assim a hibridização dos orbitais doadores são diferentes. Também os valores de $\Delta E^{(2)}$ são bem diferentes: 245,48 e 46,43 kcal/mol para o monômero e o dímero, respectivamente. Pela ocupação dos orbitais é possível explicar essa enorme diferença, já que para os orbitais $n_{sp2} O13$ e π^*_{C3-O4} a ocupação é de 1,399 e 0,363, respectivamente, para o monômero K101 (9Cl) enquanto que no dímero

9 Cl/K101 é de 1,810 e 0,276, respectivamente. Constata-se com isso que a transferência de carga do orbital doador para o orbital aceitador é bem maior no monômero K101 (9Cl).

Já no monômero 9 Cl pertencente ao dímero 9 Cl/K101 apenas duas interações observadas no monômero 9 Cl ($n_{p\ S4} \rightarrow \pi^*_{N1-C3}$ e $n_{p\ S4} \rightarrow \pi^*_{C3-N5}$) não tiveram suas interações equivalentes no dímero tabeladas porque ficaram abaixo do limite mínimo de 10 kcal/mol. Novamente as interações mais intensas foram $n_{p\ N1'} \rightarrow \pi^*_{C3'-S4'}$ e $n_{p\ N5'} \rightarrow \pi^*_{C3'-S4'}$ sendo que os valores para $\Delta E^{(2)}$ foram de 80,30 e 77,32 kcal/mol, respectivamente. Contudo, a interação $n_{p\ N1'} \rightarrow \pi^*_{C3'-S4'}$ apresenta uma energia de estabilização maior no dímero que no monômero (71,54 kcal/mol). A ocupação dos orbitais $n_{p\ N1'}$ e $\pi^*_{C3'-S4'}$ no monômero é de 1,605 e 0,605, respectivamente, e no dímero é de 1,579 e 0,638, respectivamente u.a.. Verifica-se que a ocupação do orbital doador no dímero é menor e também que a ocupação do orbital aceitador é maior no dímero 9 Cl/K101. Portanto há uma maior transferência de carga do orbital doador para o orbital aceitador no dímero.

Dímero x Dímero

Comparando os dímeros 8 Cl/K101 (S) e 8 Cl/K101 (M) constata-se que todas as interações intramoleculares observadas no primeiro dímero também foram observadas no último. Os valores de $\Delta E^{(2)}$ foram extremamente próximos entre os dois dímeros, com exceção das interações $n_{p\ O13} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ ($n_{sp2\ O13} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ no dímero 8 Cl/K101 (M)), $n_{p\ N1'} \rightarrow \pi^*_{C3'-S4'}$ e $n_{p\ N5'} \rightarrow \pi^*_{C3'-S4'}$ que apresentaram variações mais significativas resultantes de diferenças nas ocupações dos orbitais.

As interações intermoleculares K101 $\rightarrow$ TIBO observadas no dímero 8 Cl/K101 (S) foram do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$. Em todas as interações o orbital aceitador foi $\sigma^*_{N1'-H22'}$. As interações mais intensas foram $n_{sp\ O4} \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$ e $n_{p\ O4} \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$ em que o valor de $\Delta E^{(2)}$ foi de 17,32 e 13,19 kcal/mol, respectivamente, (figura 41). A interação $n_{sp\ O4} \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$ é mais intensa que a interação $n_{p\ O4} \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$ porque ela apresenta um maior valor para $F(i, j)$ (tabela 10). Outra diferença está na natureza dos orbitais $n_{sp\ O4}$ e $n_{p\ O4}$, pois o primeiro é um orbital do híbrido *sp* e o segundo é um orbital *p* puro.

Figura 41: Interação intermolecular K101→TIBO no dímero 8 Cl/K101 (S): $n_{sp} O4 \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$

Tabela 10: Ocupação, $F(i, j)$ e distâncias das interações intermoleculares do dímero 8 Cl/K101 (S). Distâncias em Å e $F(i, j)$ em u.a..

8 Cl/K101 (S)						
Interação			OD	OA	$F(i, j)$	$d(D \cdots A)$
K101 → TIBO						
$n_{sp} O4$	→	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	1,949	0,055	0,130	1,666
$n_p O4$	→	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	1,858	0,055	0,097	1,666
σ_{C3-O4}	→	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	1,996	0,055	0,031	1,666
$n_{sp} N1$	→	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	1,948	0,055	0,017	2,790
σ_{N1-H11}	→	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	1,991	0,055	0,017	2,380
TIBO → K101						
$n_p S4'$	→	σ^*_{N1-H11}	1,850	0,015	0,034	3,065
$\sigma_{N1'-H22'}$	→	σ^*_{C3-O4}	1,988	0,029	0,023	1,666
$n_{sp} S4'$	→	σ^*_{N1-H11}	1,988	0,015	0,013	3,065
$n_p N1'$	→	π^*_{C3-O4}	1,621	0,234	0,004	2,635

As interações TIBO→K101 observadas no dímero 8 Cl/K101 (S) foram do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$. As mais intensas foram $n_p S4' \rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$ e $\sigma_{N1'-H22'} \rightarrow \sigma^*_{C3-O4}$ em que o valor de $\Delta E^{(2)}$ foi de 1,83 e 0,54 kcal/mol, respectivamente.

As interações intermoleculares K101→TIBO observadas no dímero 8 Cl/K101 (M) foram do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$. Também para esse dímero, em todas as interações o orbital aceitador foi o orbital $\sigma^*_{N1'-H22'}$. As mais intensas foram as interações $n_p O4 \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$ e $n_{sp} O4 \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$ em que o valor de $\Delta E^{(2)}$ foi de 10,04 e 8,87 kcal/mol, respectivamente.

Todas as interações observadas no dímero 8 Cl/K101 (S) também foram observadas no dímero 8 Cl/K101 (M). As interações $n_p O4 \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$ e $n_{sp} O4 \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$ são mais intensas no dímero 8 Cl/K101 (S). Verifica-se que o valor de $F(i, j)$ nessas interações é maior no dímero 8 Cl/K101 (S) (tabela 11). Isso é decorrente da menor distância $O4 \cdots H22'$ no dímero 8 Cl/K101 (S) com relação ao dímero 8 Cl/K101 (M). Como consequência a ocupação do orbital aceitador $\sigma^*_{N1'-H22'}$ é mais alta no dímero 8 Cl/K101 (S)

Tabela 11: Ocupação, $F(i, j)$ e distâncias das interações intermoleculares do dímero 8 Cl/K101 (M). Distâncias em Å e $F(i, j)$ em u.a..

			8 Cl/K01 (M)			
Interação			OD	OA	$F(\sigma, \sigma^*)$	$d(D \cdots A)$
K101 → TIBO						
$n_p O4$	→	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	1,962	0,047	0,082	1,815
$n_{sp} O4$	→	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	1,849	0,047	0,093	1,815
$n_{sp} N1$	→	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	1,942	0,047	0,033	2,597
σ_{C3-O4}	→	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	1,992	0,047	0,023	1,815
σ_{N1-H11}	→	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	1,991	0,047	0,018	2,39
$n_{sp1} O13$	→	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	1,491	0,047	0,011	4,006
TIBO → K101						
$n_p S4'$	→	σ^*_{N1-H11}	1,856	0,019	0,04	2,853
$n_{sp} S4'$	→	σ^*_{N1-H11}	1,983	0,019	0,02	2,853
$n_p S4'$	→	σ^*_{C5-H15}	1,856	0,015	0,01	3,728
$\sigma_{N1'-H22'}$	→	σ^*_{C3-O4}	1,988	0,037	0,01	1,815
$\sigma_{C3'-S4'}$	→	σ^*_{N1-H11}	1,988	0,019	0,01	2,853
$n_p N1'$	→	σ^*_{C3-O4}	1,619	0,037	0,01	2,715

As interações TIBO→K101 observadas no dímero 8 Cl/K101 (M) foram do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$. Três interações que foram observadas no dímero 8 Cl/K101 (S) também foram verificadas no dímero 8 Cl/K101 (M): $\sigma_{N1'-H22'} \rightarrow \sigma^*_{C3-O4}$, $n_p S4' \rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$ e $n_{sp} S4' \rightarrow \sigma^*_{N1-H11'}$. As

mais intensas foram $n_p S4' \rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$ e $n_{sp} S4' \rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$ em que o valor de $\Delta E^{(2)}$ foi de 3,14 e 0,39 kcal/mol, respectivamente.

Comparando as interações $n_p S4' \rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$ e $n_{sp} S4' \rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$ entre os dois dímeros constata-se que no dímero 8 Cl/K101 (M) estas interações são mais intensas. A ocupação do orbital σ^*_{N1-H11} é maior no dímero 8 Cl/K101 (M) (tabela 11). O valor de $F(i, j)$ dos orbitais também influencia o valor da energia de estabilização, já que no dímero 8 Cl/K101 (M) ele é maior na interação $n_p S4' \rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$, possivelmente porque a distância $S4' \cdots H11$ é menor nesse dímero (tabela 11)

No dímero 9 Cl/K101 as interações K101 $\rightarrow$ TIBO observadas foram do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$. Além de apresentar como orbital aceitador o orbital $\sigma^*_{N1'-H22'}$, como nos dois dímeros anteriores, também apresentou o orbital $\sigma^*_{C3'-S4'}$ como um orbital aceitador. Esse fato ocorreu em virtude da diferença conformacional apresentada pelo aminoácido K101 no dímero 9 Cl/K101 que possibilita a interação entre os átomos $S4'$ e $H18$. As interações $\sigma_{C3-O4} \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$, $n_{sp} N1 \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$, $n_{sp} O4 \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$ e $n_p O4 \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$ também foram observadas no dímero 8 Cl/K101 (S). As interações mais intensas foram $n_{sp} O4 \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$ e $n_p O4 \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$ em que o valor de $\Delta E^{(2)}$ foi de 11,29 e 3,22 kcal/mol, respectivamente.

As interações $n_{sp} O4 \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$ e $n_p O4 \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$ são mais intensas no dímero 8 Cl/K101 (S) do que no 9 Cl/K101 em virtude de apresentar uma menor distância $O4 \cdots H22'$ e $F(i, j)$ para as interações anteriores é maior no dímero 8 Cl/K101 (S), conforme pode ser constatado pela análise das tabelas 10 e 12.

Tabela 12: Ocupação, $F(i, j)$ e distâncias das interações intermoleculares do dímero 9 Cl/K101. Distâncias em Å e $F(i, j)$ em u.a..

9 Cl/K01						
Interação			OD	OA	$F(\sigma, \sigma^*)$	$d(D \cdots A)$
K101 $\rightarrow$ TIBO						
$n_{sp} O4$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	1,960	0,041	0,103	1,908
$n_p O4$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	1,799	0,041	0,046	1,908
σ_{C3-O4}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	1,994	0,041	0,014	1,908
σ_{C2-C3}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	1,968	0,041	0,009	3,051
σ_{C7-H18}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C3'-S4'}$	1,979	0,023	0,007	3,285
$n_{sp} N1$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-H22'}$	1,932	0,041	0,007	3,217

TIBO → K101						
n_p S4'	→	σ^*_{N1-H11}	1,819	0,033	0,072	2,512
n_{sp} S4'	→	σ^*_{N1-H11}	1,982	0,033	0,035	2,512
$\sigma_{N1'-H22'}$	→	σ^*_{C3-O4}	1,983	0,053	0,016	1,908
n_p S4'	→	σ^*_{C7-H19}		0,025	0,010	3,195
n_{sp} S4'	→	σ^*_{C7-H18}		0,016	0,010	3,285
n_{sp} S4'	→	σ^*_{C7-H19}		0,025	0,010	3,217

As interações TIBO→K101 observadas no dímero 9 Cl/K101 foram do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$ que teve em todas as interações, menos uma, como orbitais doadores os orbitais n_{sp} S4' e n_p S4'. As interações $\sigma_{N1'-H22'} \rightarrow \sigma^*_{C3-O4}$, n_{sp} S4' $\rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$ e n_p S4' $\rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$ também foram observadas no dímero 8 Cl/K101 (S). Outras interações observadas foram n_{sp} S4' $\rightarrow \sigma^*_{C7-H18}$, n_{sp} S4' $\rightarrow \sigma^*_{C7-H19}$ e n_p S4' $\rightarrow \sigma^*_{C7-H19}$ que não foram observadas nos dímeros anteriores por não haver uma conformação favorável do aminoácido como existe no dímero 9 Cl/K101. As interações mais intensas foram n_p S4' $\rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$ e n_{sp} S4' $\rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$ com os seguintes valores de $\Delta E^{(2)}$: 8,49 e 1,29 kcal/mol, respectivamente, (figura 42).

Figura 42: Interação intermolecular TIBO→K101 no dímero 9 Cl/K101: n_p S4' $\rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$

As interações $n_p S4' \rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$ e $n_{sp} S4' \rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$ foram as mais intensas entre todos os dímeros analisados, possivelmente porque apresentam a menor distância $S4' \cdots H11$ (tabela 12). Em virtude da menor distância o valor de $F(i, j)$, que é proporcional ao recobrimento dos orbitais, dessas interações é o maior de todos (tabela 10-12). A ocupação do orbital aceitador σ^*_{N1-H11} também é a maior. Todos os fatores anteriores contribuem para que as interações $n_p S4' \rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$ e $n_{sp} S4' \rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$ tenham uma maior energia de estabilização no dímero 9 Cl/K101.

As interações $n_p O4 \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$ e $n_{sp} O4 \rightarrow \sigma^*_{N1'-H22'}$ observadas nos três dímeros são indicativas da existência de ligações de hidrogênio clássicas, em que um átomo de hidrogênio ligado a um átomo muito eletronegativo está sendo atraído por outro átomo também muito eletronegativo. Em todos os três dímeros há um aumento no comprimento da ligação $N1'-H22'$ em torno de 0,015-0,017Å. Estas interações são muito intensas como pode ser verificado pelos elevados valores de $\Delta E^{(2)}$. Vários trabalhos relatam a existência da ligação de hidrogênio $N-H \cdots O$ entre o inibidor TIBO e o aminoácido K101.[11,13,35,40,101]

No caso das interações $n_p S4' \rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$ e $n_{sp} S4' \rightarrow \sigma^*_{N1-H11}$ estas também podem ser consideradas como indicativas da ocorrência de ligações de hidrogênio, embora mais fracas que as ligações do tipo $N-H \cdots O$. Em sistemas $(R_1, R_2)C \equiv S$ quando os substituintes não são doadores de elétrons, a diferença de eletronegatividade entre os átomos de C e S na ligação $C \equiv S$ é próxima de zero e a formação da ligação de hidrogênio é inibida (figura 43.b). Contudo, quando $R_1 = R_2 = N$, como na tiouréia e seus derivados, a eletronegatividade efetiva do enxofre é significativamente aumentada por efeitos de ressonância, que o torna um aceitador efetivo.[85,86] Nesse caso a ligação de hidrogênio $N-H \cdots S$ em que o enxofre participa de sistemas do tipo $(R_1, R_2)C \equiv S$ é um exemplo de ligação de hidrogênio induzida por ressonância (figura 43.c). [85,86]

Figura 43: Aumento da eletronegatividade efetiva do enxofre promovida por ressonância: a) sistemas do tipo $(R_1, R_2)C=S$; b) a eletronegatividade do enxofre é aproximadamente igual a do carbono; c) a eletronegatividade efetiva do enxofre é aumentada pela ressonância.

Isso é justamente o que acontece no inibidor TIBO, no qual as interações intramoleculares mais intensas são $n_p N1' \rightarrow \pi^*_{C3'-S4'}$ e $n_p N5' \rightarrow \pi^*_{C3'-S4'}$ onde ocorre uma forte transferência de carga dos orbitais de pares isolados dos átomos N1 e N5 para o orbital π^* da ligação $C3'-S4'$ e essa transferência se torna mais intensa ainda quando há a complexação com o aminoácido. Existem vários estudos cristalográficos que mostram a existência de ligações de hidrogênio $N-H \cdots S$ em compostos derivados da tiouréia, bem como estudos teóricos que analisam a capacidade do enxofre de atuar como aceitador de prótons. Contudo, é a primeira vez que se relata a existência de uma segunda ligação de hidrogênio na estabilização do inibidor TIBO com o aminoácido K101.[102-113]

Realizando o somatório das energias de estabilização para as interações $K101 \rightarrow TIBO$ para os dímeros obtém-se: 32,02, 21,59 e 14,94 kcal/mol para os dímeros 8 Cl/K101 (S), 8 Cl/K101 (M) e 9 Cl/K101, respectivamente. A soma das energias de estabilização para as interações $TIBO \rightarrow K101$ fornece: 2,63, 4,12 e 10,38 kcal/mol para os dímeros 8 Cl/K101 (S), 8 Cl/K101 (M) e 9 Cl/K101, respectivamente. De acordo com esses resultados pode-se dizer que: *i)* em todos os dímeros o aminoácido K101 é quem doa carga para o inibidor TIBO; *ii)* o aminoácido no dímero 8 Cl/K101 (S) é o que mais doa carga para o inibidor, seguido pelos dímeros 8 Cl/K101 (M) e 9 Cl/K101; *iii)* entre as TIBO o que mais doa carga é a 9 Cl.

TIBO/Y188

A seguir estão as tabelas com os resultados da análise NBO para os monômeros do aminoácido Y188 e também para os dímeros TIBO/Y188 (tabela 13-14).

Tabela 13: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os monômeros Y188, em kcal/mol.

Y188 (S)				Y188 (M)				Y188 (9Cl)			
Interação		$\Delta E^{(2)}$		Interação		$\Delta E^{(2)}$		Interação		$\Delta E^{(2)}$	
π_{C6-C8}	$\rightarrow$	π^*_{C7-C9}	22,04	π_{C6-C8}	$\rightarrow$	π^*_{C7-C9}	21,22	π_{C6-C8}	$\rightarrow$	π^*_{C7-C9}	22,13
π_{C6-C8}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	18,75	π_{C6-C8}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	19,02	π_{C6-C8}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	18,31
π_{C7-C9}	$\rightarrow$	π^*_{C6-C8}	18,80	π_{C7-C9}	$\rightarrow$	π^*_{C6-C8}	17,87	π_{C7-C9}	$\rightarrow$	π^*_{C6-C8}	18,65
π_{C7-C9}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	22,90	π_{C7-C9}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	22,61	π_{C7-C9}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	22,54
$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	π^*_{C6-C8}	21,60	$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	π^*_{C6-C8}	22,06	$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	π^*_{C6-C8}	21,13
$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	π^*_{C7-C9}	16,61	$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	π^*_{C7-C9}	16,12	$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	π^*_{C7-C9}	17,74
n_{pO4}	$\rightarrow$	σ^*_{C2-C3}	17,14	n_{pO4}	$\rightarrow$	σ^*_{C2-C3}	15,84	n_{pO4}	$\rightarrow$	σ^*_{C2-C3}	16,05
n_{pO4}	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O16}	32,55	n_{pO4}	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O16}	31,76	n_{pO4}	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O16}	30,49
n_{pO12}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	24,87	n_{pO12}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	25,26	n_{pO12}	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	25,56
n_{pO16}	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	46,69	n_{pO16}	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	46,55	n_{pO16}	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	49,04

Tabela 14: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os dímeros TIBO/Y188, em kcal/mol.

8 Cl/Y188 (S)				8 Cl/Y188 (M)				9 Cl/Y188			
Interação		$\Delta E^{(2)}$		Interação		$\Delta E^{(2)}$		Interação		$\Delta E^{(2)}$	
Interações Intramoleculares											
Y188											
$\pi_{C\ 6-C\ 8}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C\ 7-C\ 9}$	22,16	$\pi_{C\ 6-C\ 8}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C\ 7-C\ 9}$	21,56	$\pi_{C\ 6-C\ 8}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C\ 7-C\ 9}$	21,93
$\pi_{C\ 6-C\ 8}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	18,52	$\pi_{C\ 6-C\ 8}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	16,73	$\pi_{C\ 7-C\ 9}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C\ 6-C\ 8}$	18,75
$\pi_{C\ 7-C\ 9}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C\ 6-C\ 8}$	18,74	$\pi_{C\ 7-C\ 9}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C\ 6-C\ 8}$	17,52	$\pi_{C\ 7-C\ 9}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11-O12}$	35,64
$\pi_{C\ 7-C\ 9}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	22,77	$\pi_{C\ 7-C\ 9}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	18,07	$\sigma_{C\ 9-C11}$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10-C11}$	18,45
$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C\ 6-C\ 8}$	21,96	$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C\ 6-C\ 8}$	27,07	$\sigma_{C10-H22}$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10-C11}$	11,89
$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C\ 7-C\ 9}$	16,86	$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C\ 7-C\ 9}$	10,69	$n_p\ O4$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C\ 2-C\ 3}$	11,53
$n_p\ O4$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C\ 2-C\ 3}$	17,11	$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C11-O12}$	26,38	$n_p\ O4$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C\ 3-O\ 4}$	25,54
$n_p\ O4$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C\ 3-O16}$	32,38	$n_p\ O4$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C\ 2-C\ 3}$	10,01	$n_p\ O4$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C\ 3-O16}$	33,01
$n_p\ O12$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	24,91	$n_p\ O4$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C\ 3-O\ 4}$	16,71	$n_{sp2}\ O12$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11-O12}$	25,06

$n_{sp} O16$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O4}	10,02	$n_p O4$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O16}	33,49	$n_p O16$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	46,11
$n_p O16$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	46,54	$n_{sp1} O12$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C11-O12}$	11,60				
				$n_{sp2} O12$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	145,64				
				$n_{sp2} O12$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C11-O12}$	389,41				
				$n_p O16$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	56,57				

TIBO

$\pi_{C2'-C6'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	19,59	$\pi_{C2'-C6'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	19,94	$\pi_{C2'-C6'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	19,88
$\pi_{C2'-C6'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C14'-C15'}$	17,09	$\pi_{C2'-C6'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C14'-C15'}$	18,6	$\pi_{C2'-C6'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C13'-C15'}$	20,63
$\pi_{C11'-C12'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	17,92	$\pi_{C11'-C12'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	18,06	$\pi_{C11'-C12'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	17,61
$\pi_{C11'-C12'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C14'-C15'}$	20,59	$\pi_{C11'-C12'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C14'-C15'}$	20,54	$\pi_{C11'-C12'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C13'-C15'}$	21,49
$\pi_{C14'-C15'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	16,40	$\pi_{C14'-C15'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	17,32	$\pi_{C13'-C15'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	18,16
$\pi_{C14'-C15'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	16,24	$\pi_{C14'-C15'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	17,39	$\pi_{C13'-C15'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	17,03
$n_p N1'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	23,98	$n_p N1'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	26,19	$n_p N1'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	40,10
$n_p N1'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	45,67	$n_p N1'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	56,16	$n_p N1'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	71,31
$n_p S4'$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-C3'}$	13,03	$n_p S4'$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N1'-C3'}$	10,51	$n_p S4'$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C3'-N5'}$	14,03
$n_p S4'$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C3'-N5'}$	11,08	$n_p S4'$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C3'-N5'}$	12,63	$n_p N5'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	42,60
$n_p N5'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	33,48	$n_p N5'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	36,96	$n_p N5'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	75,59
$n_p N5'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	53,64	$n_p N5'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	71,32	$n_{p2} C114'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C13'-C15'}$	15,38
$n_{p2} C113'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	11,63	$n_{p2} C113'$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	12,47				

Interações Intermoleculares

Y188→TIBO											
π_{C3-O4}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C8'-C16'}$	0,06	σ_{C2-H15}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	0,08	π_{C3-O4}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C16'-H30'}$	0,36
π_{C3-O4}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C16'-H32'}$	0,34	π_{C3-O4}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C8'-C16'}$	0,23	σ_{C5-H17}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10'-C11'}$	0,10
σ_{C5-H17}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10'-C11'}$	0,08	π_{C3-O4}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C16'-H30'}$	0,50	σ_{C5-H17}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10'-H27'}$	0,11
σ_{C5-H17}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10'-H26'}$	0,07	σ_{C5-C6}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	0,31	σ_{C5-H17}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C16'-H30'}$	0,33
σ_{C5-H17}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	0,15	σ_{C5-H17}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C17'-C18'}$	0,11	π_{C6-C8}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10'-H26'}$	0,45
σ_{C5-H18}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C16'-H30'}$	0,06	σ_{C5-H17}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	1,00	π_{C6-C8}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C18'-C19'}$	0,05
σ_{C5-H18}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	0,08	σ_{C5-H17}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{N9'-C17'}$	0,06	π_{C6-C8}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C18'-H35'}$	0,07
σ_{C6-C8}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10'-H26'}$	0,08	σ_{C5-H17}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10'-C11'}$	0,09	σ_{C8-H20}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10'-H26'}$	0,21

π_{C6-C8}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	1,63	σ_{C5-H17}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C16'-H31'}$	0,05	np_{O4}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C16'-H30'}$	0,05
π_{C6-C8}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C21'-H41'}$	0,87	σ_{C5-H18}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	0,25				
π_{C7-C9}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C21'-H41'}$	0,06	σ_{C5-H18}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C16'-H30'}$	0,08				
σ_{C8-C10}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10'-H26'}$	0,06	σ_{C6-C8}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10'-H26'}$	0,12				
σ_{C8-H20}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10'-H26'}$	1,31	π_{C6-C8}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10'-H26'}$	0,06				
σ_{C8-H20}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	0,37	σ_{C6-C8}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	0,22				
$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	0,07	π_{C6-C8}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	2,63				
$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C21'-H39'}$	0,21	π_{C6-C8}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C21'-H40'}$	0,29				
n_{spO4}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C8'-C16'}$	0,27	π_{C7-C9}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	0,08				
n_{spO4}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C16'-H32'}$	0,17	π_{C7-C9}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C19'-C21'}$	0,10				
n_{pO4}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C16'-H30'}$	0,06	π_{C7-C9}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C21'-H40'}$	0,23				

σ_{C8-C10}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10'-H26'}$	0,10
σ_{C8-H20}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C10'-H26'}$	3,36
σ_{C8-H20}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	0,35
$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	0,06
$\pi_{C10-C11}$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C21'-H41'}$	0,15
$\sigma_{C10-H22}$	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C12'-C113'}$	0,08
n_{spO4}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C8'-C16'}$	0,44
n_{spO4}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C16'-H30'}$	1,00
n_{pO4}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C8'-C16'}$	0,12
n_{pO4}	$\rightarrow$	$\sigma^*_{C16'-H30'}$	0,28

TIBO→Y188

$\sigma_{C10'-H26'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C5-H17}	0,13	$\sigma_{N9'-C10'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C8-H20}	0,07	$\sigma_{C10'-H27'}$	$\rightarrow$	π^*_{C6-C8}	0,07
$\sigma_{C10'-H26'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C8-H20}	1,00	$\sigma_{C10'-C11'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C8-H20}	1,00	$\sigma_{C10'-H26'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C5-H17}	0,21
$\sigma_{C10'-H27'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C8-H20}	0,08	$\sigma_{C10'-H26'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C5-H17}	0,09	$\sigma_{C16'-H30'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C5-H17}	0,23
$\sigma_{C16'-H30'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C5-H18}	0,08	$\sigma_{C10'-H26'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C8-H20}	2,51				
$\sigma_{C16'-H32'}$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	0,16	$\sigma_{C10'-H27'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C8-H20}	0,13				
$\sigma_{C16'-H32'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C5-H17}	0,07	$\sigma_{C16'-H30'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C3-O4}	0,06				
$\sigma_{C17'-H34'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C2-C5}	0,20	$\sigma_{C16'-H30'}$	$\rightarrow$	π^*_{C3-O4}	0,48				
$\sigma_{C17'-H34'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C6-C7}	0,06	$\sigma_{C16'-H30'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C5-H17}	0,13				
$\sigma_{C17'-H34'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C8-C10}	0,06	$\sigma_{C16'-H31'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C5-H17}	0,06				
$\sigma_{C21'-H39'}$	$\rightarrow$	$\pi^*_{C10-C11}$	0,07	$\sigma_{C16'-H32'}$	$\rightarrow$	σ^*_{C5-H17}	0,12				

$n_{sp} C113'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C 6- C 8$	0,09	$\sigma C17'- C18'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C 2- C 5$	0,07
$n_{sp} C113'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C 8- H20$	0,36	$\sigma C17'- H33'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C 5- H18$	0,07
$n_{sp} C113'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C10- H22$	0,09	$\sigma C17'- H34'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C 2- C 5$	0,90
$n_p C113'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C 6- C 8$	0,14	$\sigma C17'- H34'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C 5- H17$	0,09
$n_p C113'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C 8- H20$	1,54	$\sigma C17'- H34'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C 6- C 7$	0,15
$n_p C113'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C 8- H20$	0,06	$\sigma C17'- H34'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C 8- C10$	0,10
				$\sigma C18'- C19'$	$\rightarrow$	$\pi^* C 6- C 8$	0,07
				$\sigma C21'- H40'$	$\rightarrow$	$\pi^* C 6- C 8$	0,12
				$\sigma C21'- H40'$	$\rightarrow$	$\pi^* C 7- C 9$	0,11
				$n_{sp} N9'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C 5- H17$	0,06
				$n_{sp} C113'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C 6- C 8$	0,12
				$n_{sp} C113'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C 8- H20$	0,23
				$n_{sp} C113'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C10- H22$	0,30
				$n_{p1} C113'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C 6- C 8$	0,20
				$n_{p1} C113'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C 8- H20$	1,06
				$n_{p1} C113'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C10- C11$	0,06
				$n_{p1} C113'$	$\rightarrow$	$\sigma^* C10- H22$	0,19

Monômeros

As principais interações no monômero Y188 (S) foram do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$, sendo que as que ocorreram em maior quantidade foram as do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. As interações que apresentaram maior intensidade foram as do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$, sendo que a interação $n_p \text{ O16} \rightarrow \pi^*_{\text{C3-O4}}$ foi a mais intensa, apresentando um valor para $\Delta E^{(2)}$ de 46,69 kcal/mol (figura 44).

Figura 44: Interação $n_p \text{ O16} \rightarrow \pi^*_{\text{C3-O4}}$ no monômero Y188 (S).

Analisando a tabela 13 verifica-se que as interações observadas no monômero Y188 (M) são essencialmente as mesmas que foram observadas no monômero Y188 (S) e além disso, os valores de $\Delta E^{(2)}$ apresentam pequena variação. No monômero Y188 (M) as principais interações também foram do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$, onde observou-se um maior número das interações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. As interações de maior intensidade foram as do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$, sendo que a interação $n_p \text{ O16} \rightarrow \pi^*_{\text{C3-O4}}$ foi a mais intensa, apresentando um valor para $\Delta E^{(2)}$ de 46,55 kcal/mol.

Seguindo a tendência verificada anteriormente, também o monômero Y188 (9Cl) apresenta interações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$, sendo que as de maior ocorrência foram as do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. Já as de maior intensidade foram as $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$, onde a mais intensa novamente foi a interação $n_p \text{ O16} \rightarrow \pi^*_{\text{C3-O4}}$, cujo valor para $\Delta E^{(2)}$ foi de 49,04 kcal/mol. Comparando as interações entre os monômeros Y188 (S) e Y188 (9Cl) eles apresentam as mesmas interações e também os valores de $\Delta E^{(2)}$ são muito próximos.

Dímero x Monômero

As interações intramoleculares verificadas no aminoácido Y181 pertencente ao dímero 8 Cl/Y188 (S) foram do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$. No dímero o aminoácido apresentou as mesmas interações que o monômero Y181 (S) com uma elevada semelhança nos valores de $\Delta E^{(2)}$. Além disso, apresentou a interação $n_{sp\ O16} \rightarrow \sigma^*_{C3-O4}$ que não foi tabelada no monômero por estar abaixo do limite mínimo de 10 kcal/mol. O inibidor 8 Cl pertencente ao dímero 8 Cl/Y188 (S) apresentou interações intramoleculares do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$. Todas as interações observadas no monômero 8 Cl (S) também foram observadas no dímero com extrema semelhança nos valores de $\Delta E^{(2)}$.

No dímero 8 Cl/Y188 (M) o aminoácido Y188 apresentou interações intramoleculares do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ e $\sigma \rightarrow \sigma^*$. A maioria das interações observadas no monômero Y188 (M) também foram observadas no aminoácido pertencente ao dímero, onde os valores de $\Delta E^{(2)}$ foram muito parecidos. Algumas exceções são as interações $\pi_{C10-C11} \rightarrow \pi^*_{C6-C8}$, $\pi_{C10-C11} \rightarrow \pi^*_{C7-C9}$, $n_p\ O12 \rightarrow \pi^*_{C10-C11}$ e $n_p\ O16 \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ que apresentaram valores de $\Delta E^{(2)}$ mais altos no dímero. Essas diferenças estão relacionadas com as ocupações dos orbitais doadores e aceptadores e também com o valor de $F(i, j)$ dessas interações. Para o monômero Y188 (M) a ocupação dos orbitais $\pi_{C10-C11}$, $n_p\ O12$, $n_p\ O16$, π^*_{C6-C8} , π^*_{C7-C9} , $\pi^*_{C10-C11}$ e π^*_{C3-O4} é de 1,661, 1,886, 1,816, 0,360, 0,326, 0,390 e 0,222, respectivamente. Já para no dímero 8 Cl/Y188 (M) a ocupação desses orbitais é de 1,517, 1,402, 1,802, 0,368, 0,328, 0,431 e 0,306, respectivamente. Observa-se que no dímero os orbitais doadores estão menos ocupados que no monômero Y188 (M) assim como, os orbitais aceptadores estão mais ocupados no aminoácido do dímero. A exceção é a interação $\pi_{C10-C11} \rightarrow \pi^*_{C7-C9}$, que apesar do orbital doador estar menos ocupado no dímero 8 Cl/Y188 (M) o valor de $\Delta E^{(2)}$ é maior no monômero Y188 (M). Esse fato é explicado porque no monômero $F(i, j)$ para essa interação é maior do que no dímero (0,620 e 0,490 u.a., respectivamente) o que leva a uma maior energia de estabilização. Outra diferença encontrada é a hibridização do orbital n_{O12} , que no dímero possui uma hibridização do tipo sp ($n_{sp\ O12}$) e no monômero é do tipo p puro ($n_p\ O12$).

O aminoácido no dímero 8 Cl/Y188 (M) também apresentou interações que não foram observadas ($\pi_{C10-C11} \rightarrow \sigma^*_{C11-O12}$, $n_p\ O4 \rightarrow \sigma^*_{C3-O4}$ e $n_{sp^2\ O12} \rightarrow \sigma^*_{C11-O12}$) ou não foram tabeladas

($n_{sp1} O_{12} \rightarrow \sigma^*_{C_{11}-O_{12}}$) para o monômero Y188 (M). Já a 8 Cl pertencente ao dímero 8 Cl/Y188 (M) apresentou as mesmas interações que o monômero 8 Cl (M) e além disso, os valores de $\Delta E^{(2)}$ apresentaram valores muito próximos.

O aminoácido pertencente ao dímero 9 Cl/Y188 foi o que mais se diferenciou em relação ao monômero Y188 (9Cl). Nem todas as interações verificadas no monômero foram observadas no aminoácido do dímero, e vice-versa. Por exemplo as interações $\pi_{C_6-C_8} \rightarrow \pi^*_{C_{10}-C_{11}}$, $\pi_{C_7-C_9} \rightarrow \pi^*_{C_{10}-C_{11}}$, $\pi_{C_{10}-C_{11}} \rightarrow \pi^*_{C_6-C_8}$, $\pi_{C_{10}-C_{11}} \rightarrow \pi^*_{C_7-C_9}$ e $n_p O_{12} \rightarrow \pi^*_{C_{10}-C_{11}}$ observadas no monômero Y188 (9Cl) não foram observadas no dímero. Já as interações $\pi_{C_7-C_9} \rightarrow \pi^*_{C_{11}-O_{12}}$, $n_p O_4 \rightarrow \sigma^*_{C_3-O_4}$ e $n_{sp2} O_{12} \rightarrow \pi^*_{C_{11}-O_{12}}$ presentes no dímero não foram observadas no monômero. As interações $\sigma_{C_9-C_{11}} \rightarrow \sigma^*_{C_{10}-C_{11}}$ e $\sigma_{C_{10}-H_{22}} \rightarrow \sigma^*_{C_{10}-C_{11}}$ observadas no dímero também foram verificadas no monômero mas, o valor de $\Delta E^{(2)}$ foi muito pequeno e por isso não foi tabelado. Uma outra diferença entre o aminoácido no dímero e o monômero Y188 (9Cl) é que no dímero ambos os orbitais que se referem a dupla ligação C10-C11 possuem uma hibridização do tipo sigma (σ) e a ligação C11-O12 possui uma hibridização do tipo pi (π). Esse fato indica que a estrutura de ressonância no dímero é diferente da utilizada no monômero e por isso é que muitas interações entre o monômero Y188 (9Cl) não tiveram equivalentes no dímero. Para as interações observadas em ambas estruturas, estas apresentaram uma alta semelhança nos valores de $\Delta E^{(2)}$.

Na 9 Cl pertencente ao dímero 9 Cl/Y188 foi verificada a existência de interações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$. Todas as interações observadas no monômero 9 Cl também foram observadas no dímero e também nesse caso, seguindo a tendência observada para os outros dímeros, o valor de $\Delta E^{(2)}$ para as interações observadas no monômero e no dímero mostraram-se extremamente próximos.

Dímero x Dímero

As interações intermoleculares Y188 $\rightarrow$ TIBO que foram verificadas no dímero 8 Cl/Y188 (S) foram do tipo $\pi \rightarrow \sigma^*$, $\sigma \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$, em que os principais orbitais aceitadores foram os orbitais $\sigma^*_{C_{17}-H_{34}}$ e $\sigma^*_{C_{10}-H_{26}}$. As interações mais intensas foram $\pi_{C_6-C_8} \rightarrow \sigma^*_{C_{17}-H_{34}}$, $\sigma_{C_8-H_{20}} \rightarrow \sigma^*_{C_{10}-H_{26}}$, em que os valores de $\Delta E^{(2)}$ foram de 1,63 e 1,31 kcal/mol, respectivamente, (figura 45).

Figura 45: Interações intermoleculares Y188→TIBO no dímero 8 Cl/Y188 (S): a) $\pi_{C6-C8} \rightarrow \sigma^*_{C17-H34}$; b) $\sigma_{C8-H20} \rightarrow \sigma^*_{C10'-H26'}$.

As principais interações TIBO→Y188 observadas foram do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\sigma \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$. As mais intensas foram $n_p \text{ C113'} \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$, $\sigma_{C10'-H26'} \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$, apresentando os seguintes valores de $\Delta E^{(2)}$: 1,54 e 1,00 kcal/mol, respectivamente, (figura 46).

Figura 46: Interações intermoleculares TIBO→Y188 no dímero 8 Cl/Y188 (S): a) $n_p \text{ C113'} \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$; b) $\sigma_{C10'-H26'} \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$

Tabela 15: Ocupações, F(i, j) e distâncias das interações intermoleculares do dímero 8 Cl/Y188 (S). Distâncias em Å e F(i, j) em u.a.

8 Cl/Y188 (S)						
Interação			OD	OA	F(i, j)	d(D•••A)
Y188→TIBO						
$\pi_{C\ 3-O\ 4}$	→	$\sigma^*_{C8'-C16'}$	1,991	0,024	0,006	3,050
$\sigma_{C\ 5-H17}$	→	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	1,977	0,018	0,011	3,261
$\sigma_{C\ 5-H17}$	→	$\sigma^*_{C10'-C11'}$	1,977	0,034	0,008	2,88
$\sigma_{C\ 5-H18}$	→	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	1,970	0,018	0,008	2,650
$\sigma_{C\ 5-H18}$	→	$\sigma^*_{C16'-H30'}$	1,970	0,011	0,007	2,621
$\sigma_{C\ 6-C\ 8}$	→	$\sigma^*_{C10'-H26'}$	1,974	0,021	0,009	2,836
$\pi_{C\ 6-C\ 8}$	→	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	1,669	0,018	0,034	2,599
$\sigma_{C\ 8-C10}$	→	$\sigma^*_{C10'-H26'}$	1,973	0,021	0,007	2,836
$\sigma_{C\ 8-H20}$	→	$\sigma^*_{C10'-H26'}$	1,977	0,021	0,033	1,834
$n_{sp\ O4}$	→	$\sigma^*_{C16'-H32'}$	1,975	0,012	0,013	2,499
$n_p\ O4$	→	$\sigma^*_{C16'-H30'}$	1,859	0,011	0,006	2,966
$\pi_{C\ 3-O\ 4}$	→	$\sigma^*_{C16'-H32'}$	1,991	0,012	0,016	2,499
$\sigma_{C\ 5-H17}$	→	$\sigma^*_{C10'-H26'}$	1,977	0,021	0,007	2,436
$\pi_{C\ 6-C\ 8}$	→	$\sigma^*_{C21'-H41'}$	1,669	0,017	0,025	2,654
$\sigma_{C\ 8-H20}$	→	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	1,977	0,018	0,018	2,321
$\pi_{C10-C11}$	→	$\sigma^*_{C21'-H39'}$	1,655	0,011	0,012	2,906
$n_{sp\ O4}$	→	$\sigma^*_{C8'-C16'}$	1,975	0,024	0,016	3,050
TIBO→Y188						
$\sigma_{C10'-H26'}$	→	$\sigma^*_{C\ 5-H17}$	1,975	0,009	0,010	2,436
$\sigma_{C10'-H26'}$	→	$\sigma^*_{C\ 8-H20}$	1,975	0,020	0,029	1,834
$\sigma_{C10'-H27'}$	→	$\sigma^*_{C\ 8-H20}$	1,975	0,020	0,008	2,985
$\sigma_{C16'-H30'}$	→	$\sigma^*_{C\ 5-H18}$	1,986	0,017	0,008	2,621
$\sigma_{C16'-H32'}$	→	$\pi^*_{C\ 3-O\ 4}$	1,981	0,219	0,008	2,499
$\sigma_{C17'-H34'}$	→	$\sigma^*_{C\ 2-C\ 5}$	1,980	0,028	0,012	2,588
$\sigma_{C17'-H34'}$	→	$\sigma^*_{C\ 6-C\ 7}$	1,980	0,025	0,007	2,599
$\sigma_{C17'-H34'}$	→	$\sigma^*_{C\ 8-C10}$	1,980	0,015	0,007	2,502
$n_{sp\ Cl13'}$	→	$\sigma^*_{C\ 6-C\ 8}$	1,991	0,023	0,010	2,535
$n_{sp\ Cl13'}$	→	$\sigma^*_{C\ 8-H20}$	1,991	0,020	0,021	2,670
$n_{sp\ Cl13'}$	→	$\sigma^*_{C10-H22}$	1,991	0,013	0,010	3,226
$n_{p1\ Cl13'}$	→	$\sigma^*_{C\ 6-C\ 8}$	1,960	0,023	0,010	2,535
$n_{p2\ Cl13'}$	→	$\sigma^*_{C\ 8-H20}$	1,960	0,020	0,033	2,670

No dímero 8 Cl/Y188 (M) foram observadas interações intermoleculares Y188→TIBO do tipo $\pi\rightarrow\sigma^*$, $\sigma\rightarrow\sigma^*$ e $n\rightarrow\sigma^*$, onde os principais orbitais aceitadores foram $\sigma^*_{C17'-H34'}$, $\sigma^*_{C16'-H30'}$, $\sigma^*_{C10'-H26'}$ e $\sigma^*_{C8'-C16'}$. O número de interações nesse dímero foi bem maior do que o

observado no dímero 8 Cl/Y188 (S) e as interações mais intensas foram $\sigma_{C8-H20} \rightarrow \sigma^*_{C10'-H26'}$, $\pi_{C6-C8} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H34'}$, que apresentaram os seguintes valores de $\Delta E^{(2)}$: 3,36 e 2,63, kcal/mol, respectivamente, (figura 47).

Figura 47: Interações intermoleculares Y188→TIBO no dímero 8 Cl/Y188 (M): a) $\sigma_{C8-H20} \rightarrow \sigma^*_{C10'-H26'}$; b) $\pi_{C6-C8} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H34'}$.

Comparando as interações Y188→TIBO observadas no dímero 8 Cl/Y188 (M) verifica-se que há treze interações iguais às observadas no dímero 8 Cl/Y188 (S), sendo que em onze destas os valores para a energia de estabilização são diferentes. Essas interações são $\pi_{C3-O4} \rightarrow \sigma^*_{C8'-C16'}$, $\sigma_{C5-H17} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H34'}$, $\sigma_{C5-H17} \rightarrow \sigma^*_{C10-C11'}$, $\sigma_{C5-H18} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H34'}$, $\sigma_{C5-H18} \rightarrow \sigma^*_{C16'-H30'}$, $\sigma_{C6-C8} \rightarrow \sigma^*_{C10'-H26'}$, $\pi_{C6-C8} \rightarrow \sigma^*_{C17'-H34'}$, $\sigma_{C8-C10} \rightarrow \sigma^*_{C10'-H26'}$, $\sigma_{C8-H20} \rightarrow \sigma^*_{C10'-H26'}$, $n_{sp} O4 \rightarrow \sigma^*_{C16'-H30'}$ e $n_p O4 \rightarrow \sigma^*_{C16'-H30'}$ (tabela 15 e 16).

Tabela 16: Ocupações, F(i, j) e distâncias das interações intermoleculares do dímero 8 Cl/Y188 (M). Distâncias em Å. e F(i, j) em u.a.

8 Cl/Y188 (M)						
Interação			OD	AO	F(i, j)	d(D•••A)
Y188→TIBO						
π_{C3-O4}	→	$\sigma^*_{C8'-C16'}$	1,989	0,025	0,012	2,826
σ_{C5-C6}	→	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	1,976	0,022	0,017	2,176
σ_{C5-H17}	→	$\sigma^*_{C17'-C18'}$	1,943	0,033	0,009	2,643
σ_{C5-H17}	→	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	1,973	0,022	0,029	2,981
σ_{C5-H17}	→	$\sigma^*_{C10'-C11'}$	1,973	0,033	0,008	2,816
σ_{C5-H18}	→	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	1,971	0,022	0,015	2,693
σ_{C5-H18}	→	$\sigma^*_{C16'-H30'}$	1,971	0,014	0,008	2,635

σ_{C6-C8}	→	$\sigma^*_{C10'-H26'}$	1,973	0,024	0,011	2,605
σ_{C6-C8}	→	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	1,973	0,022	0,015	3,28
π_{C6-C8}	→	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	1,670	0,022	0,045	3,28
π_{C6-C8}	→	$\sigma^*_{C21'-H40'}$	1,670	0,007	0,014	3,012
π_{C7-C9}	→	$\sigma^*_{C19'-C21'}$	1,694	0,023	0,008	3,495
π_{C7-C9}	→	$\sigma^*_{C21'-H40'}$	1,694	0,007	0,013	2,679
σ_{C8-C10}	→	$\sigma^*_{C10'-H26'}$	1,973	0,024	0,010	2,605
σ_{C8-H20}	→	$\sigma^*_{C10'-H26'}$	1,973	0,024	0,053	1,648
σ_{C8-H20}	→	$\sigma^*_{C17'-H34'}$	1,973	0,022	0,018	2,278
$\pi_{C10-C11}$	→	$\sigma^*_{C21'-H41'}$	1,517	0,011	0,011	2,843
$n_{sp} O4$	→	$\sigma^*_{C8'-C16'}$	1,974	0,025	0,020	2,825
$n_{sp} O4$	→	$\sigma^*_{C16'-H30'}$	1,974	0,014	0,031	2,185
$n_p O4$	→	$\sigma^*_{C8'-C16'}$	1,753	0,025	0,009	2,825
$n_p O4$	→	$\sigma^*_{C16'-H30'}$	1,753	0,014	0,014	2,185
TIBO→Y188						
$\sigma_{C10'-C11'}$	→	σ^*_{C8-H20}	1,979	0,022	0,010	2,684
$\sigma_{C10'-H26'}$	→	σ^*_{C5-H17}	1,972	0,011	0,009	2,466
$\sigma_{C10'-H26'}$	→	σ^*_{C8-H20}	1,972	0,022	0,047	1,648
$\sigma_{C10'-H27'}$	→	σ^*_{C8-H20}	1,972	0,022	0,010	2,684
$\sigma_{C16'-H30'}$	→	π^*_{C3-O4}	1,985	0,309	0,014	2,185
$\sigma_{C16'-H30'}$	→	σ^*_{C5-H17}	1,985	0,011	0,010	2,38
$\sigma_{C16'-H32'}$	→	σ^*_{C5-H17}	1,980	0,011	0,001	2,588
$\sigma_{C17'-H34'}$	→	σ^*_{C2-C5}	1,975	0,032	0,026	2,176
$\sigma_{C17'-H34'}$	→	σ^*_{C6-C7}	1,975	0,026	0,011	2,246
$\sigma_{C17'-H34'}$	→	σ^*_{C8-C10}	1,975	0,016	0,009	2,334
$\sigma_{C21'-H40'}$	→	π^*_{C6-C8}	1,985	0,368	0,008	3,012
$\sigma_{C21'-H40'}$	→	π^*_{C7-C9}	1,985	0,328	0,008	2,679
$n_{sp} Cl13'$	→	σ^*_{C6-C8}	1,99	0,025	0,012	3,46
$n_{sp} Cl13'$	→	σ^*_{C8-H20}	1,990	0,022	0,016	2,691
$n_{sp} Cl13'$	→	$\sigma^*_{C10-H22}$	1,990	0,014	0,018	2,906
$n_{p1} Cl13'$	→	σ^*_{C6-C8}	1,959	0,025	0,012	3,46
$n_{p1} Cl13'$	→	σ^*_{C8-H20}	1,959	0,022	0,028	2,691
$n_{p1} Cl13'$	→	$\sigma^*_{C10-H22}$	1,933	0,014	0,011	2,906

Verifica-se que as ocupações dos orbitais aceitadores são sempre maiores no dímero 8 Cl/Y188 (M), o que tem como consequência que as energias de estabilização são maiores nesse dímero. Esse fato pode estar relacionado às diferentes distâncias entre a TIBO e o aminoácido Y188 nos dois dímeros (tabelas 15 e 16). Dessas tabelas, observa-se que a TIBO está mais próximo do aminoácido no dímero 8 Cl/Y188 (M) que no 8 Cl/Y188 (S) e em virtude dessa maior proximidade as interações observadas apresentam uma maior energia de estabilização.

Essa maior proximidade entre a TIBO e aminoácido no dímero 8 Cl/Y188 (M) possivelmente está diretamente relacionada com a mutação Y181C, onde o inibidor se posiciona mais próximo do aminoácido Y188 para compensar parcialmente a perda de interações favoráveis que ele tinha com o aminoácido Y181, o qual foi substituído por uma cisteína.

As interações TIBO→Y188 observadas no dímero 8 Cl/Y188 (M) foram do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\sigma \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$, onde as mais intensas foram $\sigma_{C10'-H26'} \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$, $n_{p1\ C113'} \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$, com os seguintes valores para $\Delta E^{(2)}$: 2,51 e 1,06, kcal/mol, respectivamente, (figura 48).

Figura 48: Interações intermoleculares TIBO→Y188 no dímero 8 Cl/Y188 (M): a) $\sigma_{C10'-H26'} \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$; b) $n_{p1\ C113'} \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$.

Comparando as interações TIBO→Y188 observadas no dímero 8 Cl/Y188 (M) com as mesmas interações no dímero 8 Cl/Y188 (S), verifica-se que existem treze interações iguais ocorrendo em ambos os dímeros. Essas interações são: $\sigma_{C10'-H26'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H17}$, $\sigma_{C10'-H26'} \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$, $\sigma_{C10'-H27'} \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$, $\sigma_{C16'-H32'} \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$, $\sigma_{C16'-H30'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H18}$, $\sigma_{C17'-H34'} \rightarrow \sigma^*_{C2-C5}$, $\sigma_{C17'-H34'} \rightarrow \sigma^*_{C6-C7}$, $\sigma_{C17'-H34'} \rightarrow \sigma^*_{C8-C10}$, $n_{sp\ C113'} \rightarrow \sigma^*_{C6-C8}$, $n_{sp\ C113'} \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$, $n_{sp\ C113'} \rightarrow \sigma^*_{C10-H22}$, $n_{p\ C113'} \rightarrow \sigma^*_{C6-C8}$ e $n_{p2\ C113'} \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$. Analisando as tabelas 15 e 16 constata-se que apenas nas interações $\sigma_{C10'-H26'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H17}$, $n_{sp\ C113'} \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$ e $n_{p2\ C113'} \rightarrow \sigma^*_{C8-H20}$ a ocupação do orbital aceitador é menor no dímero 8 Cl/Y188 (M) comparando com o dímero 8 Cl/Y188 (S). Contudo, $F(i, j)$ em todas as interações analisadas é maior no dímero 8 Cl/Y188 (M) o que é reflexo da menor distância entre o inibidor e aminoácido nesse dímero e isso leva a uma maior energia de

estabilização. Somente as três últimas interações citadas anteriormente é que apresentam uma maior energia de estabilização no dímero 8 Cl/Y188 (S).

As interações intermoleculares Y181→TIBO verificadas no dímero 9 Cl/Y188 foram do tipo $\pi \rightarrow \sigma^*$, $\sigma \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$, onde as mais intensas foram $\pi_{C6-C8} \rightarrow \sigma^*_{C10'-H26'}$ e $\pi_{C3-O4} \rightarrow \sigma^*_{C16'-H30'}$, onde os valores de $\Delta E^{(2)}$ foram de 0,45 e 0,36, kcal/mol, respectivamente, (figura 49).

Figura 49: Interações intermoleculares Y188→TIBO no dímero 9 Cl/Y188: a) $\pi_{C6-C8} \rightarrow \sigma^*_{C10'-H26'}$; b) $\pi_{C3-O4} \rightarrow \sigma^*_{C16'-H30'}$.

Comparando as interações Y188→TIBO observadas no dímero 8 Cl/Y188 (S) e 9 Cl/Y188 constata-se a existência de seis interações iguais: $\pi_{C3-O4} \rightarrow \sigma^*_{C16'-H32'}$ (H30' no dímero 9 Cl/Y188), $n_{p O4} \rightarrow \sigma^*_{C16'-H30'}$, $\sigma_{C5-H17} \rightarrow \sigma^*_{C10'-C11'}$, $\sigma_{C5-H17} \rightarrow \sigma^*_{C10'-H26'}$ (H27' no dímero 9 Cl/Y188), $\sigma_{C5-H18} \rightarrow \sigma^*_{C16'-H30'}$ (H17 no dímero 9 Cl/Y188) e $\sigma_{C8-H20} \rightarrow \sigma^*_{C10'-H26'}$ (tabela 17).

Tabela 17: Ocupações, $F(i, j)$ e distâncias das interações intermoleculares do dímero 9 Cl/Y188. Distâncias em Å. e $F(i, j)$ em u.a.

9 Cl/Y188						
Interação		O.D.	O.A.	F(i, j)	d(D•••A)	
Interação Intermolecular						
Y188→TIBO						
$\pi_{C\ 3- O\ 4}$	→	$\sigma^*_{C16'- H30'}$	1,987	0,008	0,016	2,857
$\sigma_{C\ 5- H17}$	→	$\sigma^*_{C10'- C11'}$	1,974	0,040	0,008	2,839
$\sigma_{C\ 5- H17}$	→	$\sigma^*_{C10'- H27'}$	1,974	0,020	0,009	2,372
$\sigma_{C\ 5- H17}$	→	$\sigma^*_{C16'- H30'}$	1,974	0,020	0,016	2,310
$\pi_{C\ 6- C\ 8}$	→	$\sigma^*_{C10'- H26'}$	1,661	0,021	0,018	2,849
$\sigma_{C\ 8- H20}$	→	$\sigma^*_{C10'- H26'}$	1,981	0,021	0,013	2,503
$n_p\ O4$	→	$\sigma^*_{C16'- H30'}$	1,782	0,008	0,006	2,857
TIBO→Y188						
$\sigma_{C10'- H26'}$	→	$\sigma^*_{C\ 5- H17}$	1,964	0,014	0,013	2,605
$\sigma_{C16'- H30'}$	→	$\sigma^*_{C\ 5- H17}$	1,986	0,014	0,013	2,310

Nas interações $\sigma_{C5-H17} \rightarrow \sigma^*_{C10'-C11'}$ e $\sigma_{C5-H18} \rightarrow \sigma^*_{C16'-H30'}$, o fato da energia de estabilização ser maior no dímero 9 Cl/Y188 tem como consequência uma maior ocupação dos orbitais aceitadores. Para a interação $\sigma_{C8-H20} \rightarrow \sigma^*_{C10'-H26'}$ a ocupação do orbital aceitador nos dois dímeros é a mesma, no entanto, o valor de $F(i, j)$, que é proporcional ao recobrimento dos orbitais, é maior no dímero 8 Cl/Y188 (S) e com isso a energia de estabilização é maior nesse dímero (tabela 15 e 17).

Verificou-se no dímero 9 Cl/Y188 apenas três interações TIBO→Y188, em que todas foram do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$. Essas interações são: $\sigma_{C16'-H30'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H17}$, $\sigma_{C10'-H26'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H17}$ e $\sigma_{C10'-H27'} \rightarrow \pi^*_{C6-C8}$, onde os valores de $\Delta E^{(2)}$ são de 0,23, 0,21 e 0,07 kcal/mol, respectivamente, (figura 50). Comparando as interações TIBO→Y188 observadas no dímero 9 Cl/Y188 com as observadas no dímero 8 Cl/Y188 (S) verifica-se que existem duas interações iguais: $\sigma_{C10'-H26'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H17}$ e $\sigma_{C16'-H30'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H18}$ (H17 no dímero 9 Cl/Y188). Ambas são mais intensas no dímero 9 Cl/Y188 (tabela 11), porque o valor de $F(i, j)$ dessas interações é maior nesse dímero.

Figura 50: Interações intermoleculares TIBO→Y188 no dímero 9 Cl/Y188: a); $\sigma_{C16'-H30'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H17}$; b) $\sigma_{C10'-H26'} \rightarrow \sigma^*_{C5-H17}$

Fazendo o somatório das energias de estabilização para as interações Y188→TIBO para os dímeros obtém-se: 6,00, 12,43 e 1,73 kcal/mol para os dímeros 8 Cl/Y188 (S), 8 Cl/Y188 (M) e 9 Cl/Y188, respectivamente. Realizando o mesmo procedimento para as interações TIBO→Y188 tem-se: 4,19, 7,65 e 0,51 kcal/mol para os dímeros 8 Cl/Y188 (S), 8 Cl/Y188 (M) e 9 Cl/Y188 respectivamente. Esses resultados demonstram que: *i*) em todos os dímeros, o aminoácido Y188 atua como doador de carga para o inibidor TIBO; *ii*) o aminoácido no dímero 8 Cl/Y188 (M) é quem mais doa carga para o inibidor, seguido dos dímeros 8 Cl/Y188 (S) e 9 Cl/Y188; *iii*) dos inibidores o que mais doa carga é o inibidor 8 Cl. O item *ii*) pode se apontado como uma consequência da ocorrência da mutação Y181C, fazendo com que a TIBO se posicione mais próximo do aminoácido Y188 e com isso aumentando as suas interações com este.

TIBO/H235

Os resultados da análise NBO para os monômeros do aminoácido H235 e também para os dímeros TIBO/H235 estão dispostos a seguir (tabela 18 e 19).

Tabela 18: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os monômeros do aminoácido H235, em kcal/mol.

H235 (S)			H235 (M)			H235 (9Cl)		
Doador NBO	Aceitador NBO	$\Delta E^{(2)}$	Doador NBO	Aceitador NBO	$\Delta E^{(2)}$	Doador NBO	Aceitador NBO	$\Delta E^{(2)}$
π_{C6-C8}	π^*_{N7-C9}	16,42	π_{C6-C8}	π^*_{N7-C9}	15,81	π_{C6-C8}	π^*_{N7-C9}	16,18
π_{N7-C9}	π^*_{C6-C8}	21,16	π_{N7-C9}	π^*_{C6-C8}	20,66	π_{N7-C9}	π^*_{C6-C8}	21,29
n_{pO4}	σ^*_{C2-C3}	17,27	n_{pO4}	σ^*_{C2-C3}	17,41	n_{pO4}	σ^*_{C2-C3}	17,21
n_{pO4}	σ^*_{C3-O14}	29,77	n_{pO4}	σ^*_{C3-O14}	31,09	n_{pO4}	σ^*_{C3-O14}	30,26
n_{pN10}	π^*_{C6-C8}	30,05	n_{pN10}	π^*_{C6-C8}	29,17	n_{pN10}	π^*_{C6-C8}	29,48
n_{pN10}	π^*_{N7-C9}	53,29	n_{pN10}	π^*_{N7-C9}	53,58	n_{pN10}	π^*_{N7-C9}	53,36
n_{spO14}	σ^*_{C3-O4}	10,16	n_{spO14}	π^*_{C3-O4}	48,72	n_{spO14}	σ^*_{C3-O4}	10,05
n_{pO14}	π^*_{C3-O4}	49,54				n_{pO14}	π^*_{C3-O4}	49,00

Tabela 19: Energia perturbacional de segunda ordem ($\Delta E^{(2)}$) para os dímeros TIBO/H235, em kcal/mol.

8 Cl/H235 (S)			8 Cl/H235 (M)			9 Cl/H235		
Doador NBO	Aceitador NBO	$\Delta E^{(2)}$	Doador NBO	Aceitador NBO	$\Delta E^{(2)}$	Doador NBO	Aceitador NBO	$\Delta E^{(2)}$
Interações Intramoleculares								
H235								
π_{C6-C8}	π^*_{N7-C9}	16,31	π_{C6-C8}	π^*_{N7-C9}	15,82	π_{C6-C8}	π^*_{N7-C9}	16,19
π_{N7-C9}	π^*_{C6-C8}	21,27	π_{N7-C9}	π^*_{C6-C8}	20,67	π_{N7-C9}	π^*_{C6-C8}	21,29
n_{pO4}	σ^*_{C2-C3}	17,55	n_{pO4}	σ^*_{C2-C3}	14,22	n_{pO4}	σ^*_{C2-C3}	13,36
n_{pO4}	σ^*_{C3-O14}	29,56	n_{pO4}	σ^*_{C3-O14}	35,63	n_{pO4}	σ^*_{C3-O14}	41,78
n_{pN10}	π^*_{C6-C8}	30,01	n_{pN10}	π^*_{C6-C8}	29,19	n_{pN10}	π^*_{C6-C8}	29,46
n_{pN10}	π^*_{N7-C9}	53,05	n_{pN10}	π^*_{N7-C9}	53,65	n_{pN10}	π^*_{N7-C9}	53,36
n_{spO14}	σ^*_{C3-O4}	10,31	n_{pO14}	π^*_{C3-O4}	49,06	n_{sp2O14}	π^*_{C3-O4}	94,50
n_{pO14}	π^*_{C3-O4}	50,05						

TIBO

$\pi_{C2'-C6'}$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	19,27	$\pi_{C2'-C6'}$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	19,59	$\pi_{C2'-C6'}$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	19,71
$\pi_{C2'-C6'}$	$\pi^*_{C14'-C15'}$	16,73	$\pi_{C2'-C6'}$	$\pi^*_{C14'-C15'}$	18,20	$\pi_{C2'-C6'}$	$\pi^*_{C13'-C15'}$	20,38
$\pi_{C11'-C12'}$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	18,20	$\pi_{C11'-C12'}$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	18,41	$\pi_{C11'-C12'}$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	17,38
$\pi_{C11'-C12'}$	$\pi^*_{C14'-C15'}$	20,36	$\pi_{C11'-C12'}$	$\pi^*_{C14'-C15'}$	20,37	$\pi_{C11'-C12'}$	$\pi^*_{C13'-C15'}$	21,21
$\pi_{C14'-C15'}$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	16,91	$\pi_{C14'-C15'}$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	17,83	$\pi_{C13'-C15'}$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	18,66
$\pi_{C14'-C15'}$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	16,68	$\pi_{C14'-C15'}$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	17,79	$\pi_{C13'-C15'}$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	17,38
$n_p N1'$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	23,80	$n_p N1'$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	26,05	$n_p N1'$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	39,95
$n_p N1'$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	47,97	$n_p N1'$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	56,97	$n_p N1'$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	72,42
$n_p S4'$	$\sigma^*_{N1'-C3'}$	12,98	$n_p S4'$	$\sigma^*_{N1'-C3'}$	10,52	$n_p S4'$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	16,74
$n_p S4'$	$\sigma^*_{C3'-N5'}$	11,06	$n_p S4'$	$\sigma^*_{C3'-N5'}$	12,56	$n_p S4'$	$\sigma^*_{C3'-N5'}$	14,37
$n_p N5'$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	32,95	$n_p N5'$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	36,29	$n_p N5'$	$\pi^*_{C2'-C6'}$	41,46
$n_p N5'$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	55,75	$n_p N5'$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	71,22	$n_p N5'$	$\pi^*_{C3'-S4'}$	76,03
$n_{sp2} C113'$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	11,95	$n_{p2} C113'$	$\pi^*_{C11'-C12'}$	12,90	$n_{p2} C114'$	$\pi^*_{C13'-15'}$	16,03

Interações Intermoleculares

H235→TIBO

π_{C3-O4}	$\sigma^*_{C14'-H28'}$	0,10	$n_{sp} N1$	$\sigma^*_{C14'-H28'}$	0,07	π_{C3-O4}	$\sigma^*_{C13'-C114'}$	0,07
						$n_{sp} N1$	$\sigma^*_{C13'-C114'}$	0,07
						$n_{sp} O4$	$\sigma^*_{C15'-H29'}$	0,06
						$n_p O4$	$\sigma^*_{C15'-H29'}$	0,06

TIBO→H235

$n_{p1} C114'$	σ^*_{C3-O4}	0,14
----------------	--------------------	------

Monômeros

No monômero H235 (S) as principais interações foram do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Os dois últimos tipos de interação foram as que ocorreram em maior quantidade, e as interações $n \rightarrow \pi^*$ as que apresentaram os maiores valores de $\Delta E^{(2)}$, sendo que a mais intensa foi $n_p N10 \rightarrow \pi^*_{N7-C9}$, apresentando um valor de $\Delta E^{(2)}$ de 53,29 kcal/mol (figura 51).

Figura 51: Interação $n_p N10 \rightarrow \pi^*_{N7-C9}$ no monômero H235 (S).

As interações intramoleculares verificadas no monômero H235 (M) também foram do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Nesse monômero a interação mais intensa foi $n_p N10 \rightarrow \pi^*_{N7-C9}$ em que o valor de $\Delta E^{(2)}$ foi de 53,58 kcal/mol. Todas as interações observadas no monômero H235 (S) também foram observadas no monômero H235 (M) e os valores da energia de estabilização foram parecidos. A única exceção é que a interação $n_{sp} O14 \rightarrow \sigma^*_{C3-O4}$ não foi tabelada para o monômero H235 (M) por estar abaixo do limite de 10,00 kcal/mol.

Para o monômero H235 (9Cl), assim como foi verificado nos dois monômeros anteriores, as principais interações foram do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Novamente, seguindo a tendência dos monômeros anteriores, a interação mais intensa foi $n_p N10 \rightarrow \pi^*_{N7-C9}$, na qual o valor de $\Delta E^{(2)}$ foi de 53,36 kcal/mol. Todas as interações verificadas no monômero H235 (S) também foram observadas no monômero H235 (9Cl) e os valores de $\Delta E^{(2)}$ foram muito próximos.

Dímero x Monômero

No aminoácido H235 pertencente ao dímero 8 Cl/H235 (S) as interações intramoleculares observadas foram do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Essas interações foram as mesmas que foram verificadas no monômero H235 (S). Os valores das energias de estabilização do aminoácido no monômero e no dímero também apresentaram uma alta similaridade. Na TIBO, que faz parte do dímero 8 Cl/H235 (S), foi verificada a existência de interações intramoleculares do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$. Assim como no monômero 8 Cl (S), também aqui as interações mais intensas foram $n_p N1' \rightarrow \pi^*_{C3'-S4'}$ e $n_p N5' \rightarrow \pi^*_{C3'-S4'}$. Além de todas as interações observadas no monômero 8 Cl (S) também terem sido observadas no dímero 8 Cl/H235 (S), os valores das energias de estabilização entre essas estruturas foram muito próximos.

O aminoácido H235 pertencente ao dímero 8 Cl/H235 (M) apresentou interações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \pi^*$, da mesma forma que o monômero H235 (M). Além disso, nas interações observadas tanto no monômero quanto no dímero os valores de $\Delta E^{(2)}$ apresentaram pequena variação. As interações intramoleculares na TIBO pertencente ao dímero 8 Cl/H235 (M) foram do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$. Novamente as mais intensas foram $n_p N1' \rightarrow \pi^*_{C3'-S4'}$ e $n_p N5' \rightarrow \pi^*_{C3'-S4'}$. As mesmas interações observadas no monômero 8 Cl (M) também foram observadas no dímero 8 Cl/H235 (M) e os valores de $\Delta E^{(2)}$ verificados nas duas apresentaram uma variação desprezível.

Para o dímero 9 Cl/H235, o aminoácido H235 apresentou as mesmas interações que o monômero H235 (9Cl) ($\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \pi^*$), com exceção da interação $n_{sp} O14 \rightarrow \sigma^*_{C3-O4}$ que não foi tabelada para o dímero porque o valor de $\Delta E^{(2)}$ ficou abaixo de 10,0 kcal/mol (7,88 kcal/mol). Outra diferença apresentada foi que nas interações $n_p O4 \rightarrow \sigma^*_{C3-O14}$ e $n_p O14 \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ o valor das energias de estabilização foram maiores no dímero do que no monômero. Esse fato pode estar ligado ao maior valor de $F(i, j)$ para as interações $n_p O4 \rightarrow \sigma^*_{C3-O14}$ (0,125 e 0,135 u.a. no monômero e no dímero, respectivamente) e $n_p O14 \rightarrow \pi^*_{C3-O4}$ (0,117 e 0,192 no monômero e no dímero respectivamente). Esse fato proporciona uma maior interação no aminoácido do dímero. Por consequência, os orbitais σ^*_{C3-O14} (0,089 e 0,302 no monômero e no dímero, respectivamente) e π^*_{C3-O4} (0,210 e 0,235 no monômero e no dímero, respectivamente) estão menos ocupados no monômero. Analisando as interações intramoleculares na TIBO pertencente

ao dímero 9 Cl/H235 constata-se que estas foram idênticas às verificadas no monômero 9 Cl ($\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$). Da mesma forma como ocorreu nos dois dímeros anteriores, também nesse dímero os valores das energias de estabilização apresentaram pequena variação entre as TIBO, tanto no monômero quanto no dímero.

Dímero x Dímero

Comparando os dímeros 8 Cl/H235 (S) e 8 Cl/H235 (M) observa-se que ambos apresentam as mesmas interações, além dos valores das energias de estabilização possuírem pequena variação. A única exceção é que a interação $n_{sp} O_{14} \rightarrow \sigma^*_{C3-O4}$ não foi tabelada para o dímero 8 Cl/H235 (M) porque o valor de $\Delta E^{(2)}$ está abaixo do limite de 10,00 kcal/mol (8,41 kcal/mol).

Figura 52: Interação intermolecular H235→TIBO no dímero 8 Cl/H235 (S): $\pi_{C3-O4} \rightarrow \sigma^*_{C14'-H28'}$.

Foi verificada apenas uma interação intermolecular H235→TIBO no dímero 8 Cl/H235 (S), $\pi_{C3-O4} \rightarrow \sigma^*_{C14'-H28'}$, onde o valor de $\Delta E^{(2)}$ foi de 0,10 kcal/mol (figura 52). Nenhuma interação do tipo TIBO→H235 foi observada. No monômero 8 Cl/H235 (M) foi observado também apenas uma interação intermolecular do tipo H235→TIBO, $n_{sp} N1 \rightarrow \sigma^*_{C14'-H28'}$, e o valor de $\Delta E^{(2)}$ foi de 0,07 kcal/mol (figura 53). Também nesse dímero não foram constatadas interações do tipo TIBO→H235 estabilizando a interação da TIBO com o aminoácido H235.

Figura 53: Interação intermolecular H235→TIBO no dímero 8 Cl/H235 (M): $n_{sp} N1 \rightarrow \sigma^*_{C14'-H28'}$.

Para o dímero 9 Cl/H235 foram observadas quatro interações intermoleculares do tipo H235→TIBO onde as duas mais intensas foram $\pi_{C3-O4} \rightarrow \sigma^*_{C13'-Cl14'}$ e $n_{sp} O4 \rightarrow \sigma^*_{C15'-H29'}$, em que os valores de $\Delta E^{(2)}$ foram de 0,07 e 0,06 kcal/mol respectivamente (figura 54).

Figura 54: Interação intermolecular H235→TIBO no dímero 9 Cl/H235: a) $\pi_{C3-O4} \rightarrow \sigma^*_{C13'-Cl14'}$; b) $n_{sp} O4 \rightarrow \sigma^*_{C15'-H29'}$.

Figura 55: Interação intermolecular TIBO→H235 no dímero 9 Cl/H235: $n_{p1} \text{ Cl14}' \rightarrow \sigma^*_{\text{C3-O4}}$.

No dímero 9 Cl/H235 diferentemente dos outros dois foi verificada a presença de uma interação do tipo TIBO→H235, $n_{p1} \text{ Cl14}' \rightarrow \sigma^*_{\text{C3-O4}}$, a qual apresentou um valor para $\Delta E^{(2)}$ de 0,14 kcal/mol (figura 55). Essa interação é explicada pela posição que o átomo de cloro assume na estrutura da 9 Cl, já que na 8 Cl esse átomo está muito distante do aminoácido H235. Também a distância $\text{O4} \cdots \text{Cl14}'$ (2,994 Å) é menor que a distância $\text{O4} \cdots \text{H28}'$ (3,608 Å) no dímero 8 Cl/H235 (S).

Realizando o somatório das interações H235→TIBO para os dímeros 8 Cl/H235 (S), 8 Cl/H235 (M) e 9 Cl/H235 obtêm-se: 0,10, 0,07 e 0,26 kcal/mol, respectivamente. Esses resultados indicam que: *i*) a interação TIBO/H235 é mais intensa na seguinte ordem: 9 Cl/H235 > 8 Cl/H235 (S) > 8 Cl/H235 (M); *ii*) entre as TIBO a que apresenta maior interação com o aminoácido H235 é a 9 Cl. O item *i*) concorda com o que já foi observado na análise da interação da 8 Cl com os aminoácidos Y181 e K101, em que a interação do inibidor com esses aminoácidos é mais intensa na proteína que não apresenta a mutação. Uma outra observação necessária é que dos quatro aminoácidos estudados aqui, o que apresenta a interação mais fraca com a TIBO e aminoácido H235.

Análise NPA

TIBO/Y181 (C181)

Monômeros

Tabela 20: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre os monômeros da TIBO.

8Cl (S)		8Cl (M)		9Cl	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
N1	-0,611			N1	-0,574
S4	-0,212	S4	-0,223	S4	-0,263
C6	0,144			C6	0,177
C11	-0,033			C11	-0,072
C12	-0,062	C12	-0,072	C12	-0,248
Cl13	0,011	Cl13	0,020	C13	-0,086
C14	-0,248	C14	-0,251	Cl14	0,036
C15	-0,254			C15	-0,282
C19	-0,037			C19	-0,010
H23	0,300			H23	0,256
H24	0,245			H24	0,275
H27	0,224			H27	0,261
H31	0,236			H31	0,259

As cargas atômicas, obtidas pelo método NPA, dos monômeros 8 Cl (S) e 8 Cl (M) são muito próximas (tabela S31). Já entre os monômeros 8 Cl (M) e 9 Cl a variação também foi muito pequena. As maiores diferenças ocorreram nos átomos do monômero 8 Cl (S) e 9 Cl (tabela 20), já que enquanto no monômero 8 Cl (S) o átomo C12 está ligado ao Cl13 e o átomo C14 está ligado ao H28, no monômero 9 Cl o átomo C12 está ligado ao H28 e o átomo C13 se liga ao Cl14. Além de diferenças na posição do substituinte os monômeros 8 Cl (S) e 9 Cl apresentam uma maior diferença conformacional entre os monômeros 8 Cl (S) e 9 Cl analisados.

Tomando a cadeia principal dos monômeros Y181 (S) e da C181 (M) foi observado uma variação ínfima nas cargas NPA (tabela S31) entre esses dois monômeros, o que mostra que as propriedades entre as cadeias principais dos aminoácidos são transferíveis como já foi visto quando se analisou os valores de $\Delta E^{(2)}$ para esses dois monômeros. Analisando as cargas NPA entre os monômeros Y181 (S) e Y181 (9 Cl) também foi constatada que as variações nas cargas NPA foram desprezíveis (tabela S31).

Dímero x Monômero

Comparando-se as cargas NPA entre os átomos dos monômeros 8 Cl (S) e Y181 (S) com as cargas NPA do dímero 8 Cl/Y181 (S) constata-se que as cargas entre essas estruturas são praticamente iguais (tabela S33). No caso das cargas NPA dos monômeros 9 Cl e Y181 (9Cl) comparadas com as cargas NPA no dímero 9 Cl/Y181 verificou-se que também as variações nas cargas NPA entre essas estruturas foram muito pequenas. Na comparação das cargas NPA dos monômeros 8 Cl (M) e C181 com as do dímero 8 Cl/C181 (M) observou-se que não houve variação significativa no valor das cargas entre essas estruturas.

Dímero x Dímero

A variação nas cargas NPA dos átomos da cadeia principal nos aminoácidos dos dímeros 8 Cl/Y181 (S) e 8 Cl/C181 (M) foram desprezíveis, e também entre os inibidores a variação foi insignificante. As cargas NPA dos átomos nos dímeros 8 Cl/Y181 (S) e 9 Cl/Y181 apresentaram uma maior variação do que entre os dímeros 8 Cl/Y181 (S) e 8 Cl/C181 (M), mas mesmo assim foram variações muito sutis. As diferenças mais significativas ocorreram nos átomos próximos aos átomos de cloro da TIBO nessas estruturas (tabela 21).

Tabela 21: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre os dímeros TIBO/Y181 (C181).

8 Cl/Y181 (S)		8 Cl/C181 (M)		9 Cl/Y181	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
		Y181 (C181)			
C5	-0,479	C6	-0,562		
H13	0,429			H13	0,407
H18	0,266			H18	0,246
		TIBO			
N1'	-0,611			N1'	-0,575
C2'	0,137			C2'	0,163
S4'	-0,216			S4'	-0,265
C11'	-0,032			C11'	-0,056
C12'	-0,062			C12'	-0,248
Cl13	0,010				
C14	-0,248			Cl14	0,036
C15'	-0,255			C15'	-0,285
C16'	-0,695			C16'	-0,720
C19'	-0,042			C19'	-0,012

H23'	0,300	H23'	0,257
H24'	0,246	H24'	0,274
H27'	0,225	H27'	0,261

Em todos os dímeros foi observada uma transferência de carga Y181 (C181)→TIBO: 0,008, 0,005 e 0,003, respectivamente, para os dímeros 8 Cl/Y181 (S), 8 Cl/Y181 (M) e 9 Cl/Y181 (S). Os dados anteriores estão de acordo com as energias de estabilização onde: *i*) em todos os casos o aminoácido atua como doador de carga para o inibidor; *ii*) a maior transferência de carga ocorreu no dímero 8 Cl/Y181 (S); *iii*) a mutação Y181C provoca uma menor transferência de carga no dímero 8 Cl/Y181 (M).

TIBO/K101

Monômeros

Analisando a tabela S35 observa-se que os valores das cargas NPA para os átomos dos monômeros K101 (S) e K101 (S) são extremamente similares. Comparando as cargas NPA para os átomos dos monômeros K101 (S) e K101 (9Cl) novamente constata-se que a variação é insignificante, mesmo que o monômero K101 (9Cl) apresente uma conformação diferente (tabela 22).

Tabela 22: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre os monômeros K101.

K101 (S)		K101 (M)		K101 (9Cl)	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
N1	-0,951			N1	-0,925
H18	0,239			H18	0,217
H19	0,249			H19	0,281

Dímero x Monômero

Comparando as cargas NPA para os átomos do dímero 8 Cl/K101 (S) com as cargas dos átomos nos monômeros K101 (S) e 8 Cl (S), observa-se uma pequena variação, (tabela S34 e S35). As maiores diferenças foram observadas nas cargas dos átomos envolvidos em ligações de hidrogênio (tabela 23).

Tabela 23: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre os monômeros K101, TIBO e os dímeros TIBO/K101.

	8 Cl/K101 (S)	K101 (S)	8 Cl/K101 (M)	K101 (M)	9 Cl/K101 (M)	K101 (9Cl)
N1	-0,937	-0,951				
C3	0,852	0,820	0,838	0,820	0,833	0,803
O4	-0,652	-0,622	-0,644	-0,623	-0,67	-0,624
H11	0,415	0,427	0,419	0,423	0,413	0,415

	8 Cl/K101 (S)	8 Cl (S)	8 Cl/K101 (M)	8 Cl (M)	9 Cl/K101 (M)	9 Cl
N1'	-0,607	-0,611	-0,602	-0,606	-0,581	-0,574
C2'	0,142	0,137	0,136	0,134	0,149	0,147
C3'	0,253	0,241	0,257	0,243	0,257	0,246
S4'	-0,262	-0,212	-0,266	-0,223	-0,281	-0,263
H22'	0,487	0,467	0,489	0,467	0,493	0,470

Nos átomos aceitadores de prótons (O4 e S4') há um aumento no valor das cargas NPA. No átomo doador (N1) há uma diminuição na carga. Em todos os dímeros o átomo de hidrogênio H11 no monômero possui uma carga maior que no dímero, enquanto que para o átomo H22' a carga NPA desse átomo é sempre maior no dímero. Nos átomos aos quais estão ligados os átomos aceitadores de prótons (C3 e C3') há um aumento na carga (tabela 23).

Os átomos do dímero 8 Cl/K101 (M) e dos monômeros 8 Cl (M) e K101 (M) apresentam valores para as cargas NPA muito parecidas (tabela S34 e S35). Nesse caso também as maiores diferenças aconteceram nos átomos que participam de ligações de hidrogênio. Nos átomos aceitadores de prótons houve um aumento no valor da carga. Nos átomos doadores (N1 e N1') não houve uma variação significativa nos valores das cargas NPA e nos átomos que se ligam nos átomos aceitadores de prótons também há um incremento na carga.

A comparação das cargas NPA dos átomos para o dímero 9 Cl/K101 com as cargas dos átomos nos monômero K101 (9Cl) e 9 Cl, revela novamente uma variação insignificante, a não ser nos átomos que participam de ligações de hidrogênio, como já foi observado nos dímeros anteriores (tabela S34 e S35). Nos átomos que são aceptadores de prótons ocorre um aumento no valor da carga. Os átomos doadores (N1 e N1') não apresentaram uma variação significativa nos valores das cargas NPA e os átomos ligados à átomos aceptadores de prótons também experimentam um aumento na carga.

Dímero x Dímero

As cargas NPA dos átomos no dímero 8 Cl/K101 (S) e 8 Cl/K101 (M) apresentaram uma pequena variação nos seus valores. Como o aminoácido no dímero 9 Cl/K101 apresenta uma conformação diferente em relação ao aminoácido no dímero 8 Cl/K101 (S) as cargas NPA nos átomos desses dímeros tiveram uma variação um pouco maior em alguns átomos (tabela 24), mas na grande maioria a variação entre as cargas foi desprezível. Outro fator que levou a maiores diferenças nas cargas foi a diferente posição que os átomos de cloro ocupam no inibidor TIBO.

Tabela 24: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre os dímeros TIBO/K101.

8 Cl/K101 (S)		8 Cl/K101 (M)		9 Cl/K101	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
K101					
H18	0,251			H18	0,226
H19	0,232			H19	0,279
H20	0,209	H20	0,232		
H21	0,230	H21	0,207	H21	0,195
TIBO					
N1'	-0,607			N1'	-0,581
C6'	0,143			C6'	0,174
C10'	-0,275			C10'	-0,261
C11'	-0,037			C11'	-0,074
C12'	-0,066			C12'	-0,251
C113'	0,004			C114'	0,0320
C15'	-0,249			C15'	-0,271
C16'	-0,700			C16'	-0,720
C19'	-0,039			C19'	-0,012
H23'	0,298			H23'	0,257
H24'	0,244			H24'	0,273

H26'	0,259	H26'	0,238
H27'	0,223	H27'	0,260
H31'	0,234	H31'	0,257

Nos dímero 8 Cl/K101 (S) e 8 Cl/K101 (M) ocorreu uma transferência de carga K101→TIBO de 0,038 e 0,024, respectivamente. Já para o dímero 9 Cl/K101 verificou-se uma transferência de carga TIBO→K101 de 0,003. Esses resultados estão de acordo com a análise NBO em que a maior transferência de carga ocorreu no dímero 8 Cl/K101 (S) seguido pelo dímero 8 Cl/K101 (M), indicando que a mutação também afeta a interação do inibidor com aminoácidos que estão distantes do ponto de mutação. Diferente dos dímeros 8 Cl/K101 (S) e 8 Cl/K101 (M), o inibidor no dímero 9 Cl/K101 é quem doa carga para o aminoácido o que também está de acordo com a análise da energia de estabilização.

TIBO/Y188

Monômeros

Os valores das cargas NPA para os átomos dos monômeros Y188 (S) e Y188 (M) apresentam pequena variação (tabela S36). Comparando as cargas NPA para os átomos dos monômeros Y188 (S) e Y188 (9Cl) novamente constata-se que a variação é insignificante.

Dímero x Monômero

Comparando as cargas NPA para os átomos do dímero 8 Cl/Y188 (S) com as cargas dos átomos nos monômeros Y188 (S) e 8 Cl (S), verifica-se que existe uma elevada similaridade (tabela S37). As maiores variações foram nos átomos C6 do aminoácido, C10' e H26' da TIBO (tabela 25).

Tabela 25: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre os monômeros Y188, TIBO e os dímeros TIBO/Y188.

	8 Cl/Y188 (S)	Y188 (S)	8 Cl/Y188 (M)	Y188 (M)	9 Cl/Y188	Y188 (9Cl)
C5			-0,489	-0,477		
C6	-0,080	-0,069	-0,088	-0,072		
C8			-0,203	-0,218		
H20			0,224	0,238		

	8 Cl/Y188 (S)	8 Cl (S)	8 Cl/Y188 (M)	8 Cl (M)	9 Cl/Y188	9 Cl
C2'					0,163	0,147
C6'					0,149	0,177
C10'	-0,262	-0,276	-0,259	-0,277		
C11'					-0,054	-0,072
C17'			-0,261	-0,272		
H26'	0,244	0,261	0,238	0,263		
H30'			0,259	0,242		
H38'			0,235	0,249		

No dímero 8 Cl/Y188 (M) as cargas NPA dos átomos também apresentaram valores próximos às cargas dos monômeros Y188 (M) e 8 Cl (M), (tabela S37). Ocorreram variações um pouco mais significativas nos átomos C5, C6, C8 e H20 do aminoácido e nos átomos C10', C17', H26', H30' e H38' da TIBO, (tabela 25).

Para o dímero 9 Cl/Y188 as cargas NPA observadas nos átomos do dímero e dos monômeros Y188 (9Cl) e 9 Cl novamente apresentaram pequena variação (tabela S37). Podem-se citar como mais relevantes, as variações nos átomos C2', C6' e C11' da TIBO, (tabela 25).

Dímero x Dímero

Verificou-se uma elevada similaridade para as cargas NPA nos dímeros 8 Cl/Y188 (S) e 8 Cl/Y188 (M), onde as maiores variações ocorreram no átomo C8 do aminoácido e nos átomos S4', C12', H30' e H32' do TIBO (tabela 26).

Tabela 26: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre dímeros TIBO/Y188.

8 Cl/Y188 (S)		8 Cl/Y188 (M)		9 Cl/Y188	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
Y188					
N1	-0,920			N1	-0,934
C2	-0,159			C2	-0,162
C3	0,800			C3	0,819
C6	-0,080			C6	-0,068
C8	-0,217	C8	-0,203	C8	-0,221
H19	0,263			H19	0,244
TIBO					
N1'	-0,610			N1'	-0,575
C2'	0,129			C2'	0,163
S4'	-0,212	S4'	-0,222	S4'	-0,263
C11'	-0,032			C11'	-0,054
C12'	-0,054	C12'	-0,065	C12'	-0,251
Cl13'	0,005				
C14'	-0,252			Cl14'	0,034
C15'	-0,251			C15'	-0,286
C16'	-0,695			C16'	-0,718
C19'	-0,037			C19'	-0,011
H23'	0,300			H23'	0,257
H24'	0,245			H24'	0,275
H27'	0,223			H27'	0,256
H30'	0,246	H30'	0,259		
H31'	0,236			H31'	0,261
H32'	0,236	H32'	0,223		

Entre os dímeros 8 Cl/Y188 (S) e 9 Cl/Y188 também foi observada pequena variação nas cargas NPA. No entanto, as variações entre os dímeros 8 Cl/Y188 (S) e 9 Cl/Y188 foram as maiores. Esta maior variação, como já foi discutida anteriormente, está ligada à diferença na posição do átomo de cloro entre a 8 Cl e 9 Cl e também a maior diferença conformacional entre essas estruturas.

Verificou-se que em todos os três dímeros ocorreu uma transferência de carga Y188→TIBO de 0,002, 0,004 e 0,003, para os dímeros 8 Cl/Y188 (S), 8 Cl/Y188 (M) e 9 Cl/Y188, respectivamente. Esses resultados mostram que a maior transferência de carga ocorre no dímero 8 Cl/Y188 (M), o que está de acordo com os resultados da análise da energia de estabilização. Também se observa que a transferência de carga é maior nesse dímero do que no 8 Cl/Y188 (S) o que discorda da análise da energia de estabilização.

TIBO/H235

Monômeros

Analisando a tabela S38 verifica-se que os átomos dos monômeros Y188 (S) e Y188 (M) apresentam variações insignificantes das cargas NPA dessas estruturas. Os monômeros Y188 (S) e Y188 (9Cl) também apresentam valores nas cargas NPA muito próximos. Apenas em cinco átomos (C6, C8, H13, H15, H16) as variações foram levemente maiores (tabela 27).

Tabela 27: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre os monômeros H235.

H235 (S)		H235 (M)		H235 (9Cl)	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
C6	0,081			C6	0,094
C8	-0,106			C8	-0,121
H13	0,248			H13	0,267
H15	0,258			H15	0,272
H16	0,274			H16	0,259

Dímero x Monômero

Comparando-se as cargas NPA para os átomos do dímero 8 Cl/H235 (S) com as cargas dos átomos nos monômeros Y188 (S) e 8 Cl (S), observa-se uma enorme semelhança. Apenas em dois átomos houve uma variação um pouco maior: C2' e H28'. A maior variação na carga NPA do átomo H28' (0,261 e 0,273 no monômero e no dímero, respectivamente) possivelmente é devida a sua participação na interação $\pi_{C3-O4} \rightarrow \sigma^*_{C14'-H28'}$, na qual há uma retirada de elétrons nesse átomo pelo oxigênio da carbonila, deixando-o mais positivo.

Os valores das cargas NPA dos átomos no dímero 8 Cl/H235 (M) e também nos monômeros Y188 (M) e 8 Cl (M) são praticamente iguais. Somente os átomos C15' e H28' apresentaram alguma variação. Novamente, essa variação na carga NPA do átomo H28', pode ser decorrente da sua participação na interação $\pi_{C3-O4} \rightarrow \sigma^*_{C14'-H28'}$.

No dímero 9 Cl/H235 as cargas NPA do aminoácido H235 e da 9 Cl foram muito próximas às observadas nos monômeros Y188 (9Cl) e 9 Cl. Mais uma vez, em apenas dois

átomos, C2' e Cl14', observou-se uma variação mais significativa. A maior variação na carga do átomo Cl14' (0,036 e 0,047 no monômero e no dímero, respectivamente) pode ser devida à participação desse átomo na interação $\pi_{C3-O4} \rightarrow \sigma^*_{C13'-Cl14'}$, na qual o átomo de cloro fica com uma carga mais positiva no dímero em virtude da retirada de elétrons desse átomo pelo oxigênio da carbonila.

Dímero x Dímero

As variações nas cargas NPA nos átomos do aminoácido H235 nos dímeros 8 Cl/H235 (S) e 8 Cl/H235 (M) foram desprezíveis. A maior variação ocorreu no átomo N1 em que a carga NPA foi de -0,946 e -0,949 no dímero 8 Cl/H235 (S) e 8 Cl/H235 (M), respectivamente. Na TIBO as variações nas cargas NPA dos átomos foram muito pequenas. Somente os átomos S4', C12' e H38' apresentaram variações um pouco maiores (tabela 28). Entre os dímeros 8 Cl/H235 (S) e 9 Cl/H235 as cargas NPA apresentaram uma maior variação tanto entre os aminoácidos quanto entre as TIBO (Tabela 28).

Tabela 28: Cargas NPA que apresentam as maiores variações entre os dímeros TIBO/H235.

8 Cl/H235 (S)		8 Cl/H235 (M)		9 Cl/H235	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
H235					
N1	-0,946	N1	-0,928	N1	-0,949
C6	0,081			C6	0,094
C8	-0,110			C8	-0,121
H13	0,253			H13	0,266
H15	0,256			H15	0,272
H16	0,272			H16	0,260
TIBO					
N1'	-0,610			N1'	-0,576
C2'	0,126			C2'	0,157
S4'	-0,219	S4'	-0,229	S4'	-0,272
C6'	0,144			C6'	0,171
C11'	-0,039			C11'	-0,074
C12'	-0,054	C12'	-0,073	C12'	-0,248
Cl13'	0,010			Cl14'	0,047
C15'	-0,251			C15'	-0,287
C19'	-0,038			C19'	-0,012
H23'	0,300			H23'	0,256
H26'	0,260			H26'	0,238

H27'	0,223			H27'	0,260
H28'	0,273			H28'	0,250
H31'	0,235			H31'	0,258
H38'	0,239	H38'	0,250	H38'	0,243

Foi verificada uma transferência de carga H235→TIBO de 0,003 para os dímeros 8 Cl/H235 (S) e 8 Cl/H235 (M) e de 0,001 para o dímero 9 Cl/H235. Esses resultados indicam que a intensidade da interação TIBO/H235 segue a ordem 8 Cl/H235 (S) $\approx$ 8 Cl/H235 (M) > 9 Cl/H235. Observa-se também que a mutação Y181C afeta a interação do inibidor com o aminoácido H235, o que está de acordo com os resultados da análise da energia de estabilização dos dímeros.

Análise AIM

Análise das propriedades dos pontos críticos

TIBO/Y181 (C181)

As tabelas com as propriedades da ligação para os monômeros e também para os dímeros estão se encontram no Apêndice (tabelas S40-S42).

Como o valor do laplaciano da densidade eletrônica [$\nabla^2\rho(r)$] é negativo para ligações compartilhadas é mais conveniente introduzir um novo símbolo que se refira ao *negativo* do laplaciano. Isso é porque, intuitivamente nós associamos um valor *positivo* com uma *concentração* na densidade eletrônica e um valor *negativo* com uma *diminuição* na densidade eletrônica. Esse novo símbolo é representado por $L(r)$ e sua relação com o Laplaciano é: $L(r) = -\nabla^2\rho(r)/4$. [114]

Monômeros

As várias propriedades dos pontos críticos de ligação dos monômeros TIBO apresentaram pequena variação (tabela S40). O aspecto que mais chama a atenção é o indicativo da existência de interações intramoleculares, conforme pode ser observado pelo gráfico molecular do monômero 8 Cl (S), que apresenta quatro caminhos de ligação (*bond paths*), S4...H23, (1), Cl13...H26, (2), H27...H32, (3) e H34...H41, (4), indicando essas interações (figura 56.a e tabela 29).

Tabela 29: Propriedades dos BCP intramoleculares para os monômeros TIBO, ρ_r e $L(r)$ em a.u.

Interação	8 Cl (S)			8 Cl (M)			9 Cl				
	ρ_r	L(r)	ϵ	ρ_r	L(r)	ϵ	ρ_r	L(r)	ϵ		
1	0,019	-0,015	0,394	1	0,019	-0,015	0,357	1	0,026	-0,026	0,131
2	0,017	-0,016	0,336	2	0,017	-0,016	0,331	2	0,021	-0,019	0,291
3	0,015	-0,015	0,886	3	0,021	-0,019	0,387				
4	0,001	-0,011	1,384								

De acordo com Popelier existem alguns critérios para se detectar e caracterizar ligações de hidrogênios: *i)* o primeiro critério é a existência de um BCP. Embora isto possa parecer um requerimento trivial, algumas interações parecem ser expressas meramente como anomalias geométricas observadas numa dada conformação; *ii)* a densidade eletrônica, ρ_r , no BCP deve estar dentro da faixa 0,002 a 0,04 u.a para monômeros neutros; *iii)* o valor de $L(r)$ dever ser negativo e estar na faixa de -0,15 a 0,02 u.a para monômeros neutros.[114]

Figura 56: Gráficos moleculares para os monômeros 8 Cl (S), (a), e 9 Cl, (b). (a): (1) BCP_{S4...H23}; (2) BCP_{Cl13...H26}; (3) BCP_{H27...H32}; (4) BCP_{H34...H41}. (b): (1) BCP_{Cl16...H27}; (2) bpc_{H26...H35}. Os átomos são indicados por esferas e os pontos críticos por pontos, os BCP são por pontos vermelhos e os RCP amarelos.

A densidade eletrônica no BCP, ρ_r , e seu laplaciano, $L(r)$, para todos os quatro BCP estão na faixa proposta por Popelier para se caracterizar uma ligação de hidrogênio. [114] Contudo, antes de se afirmar se essas interações são ligações de hidrogênio ou apenas devido a efeitos estéricos é necessário se avaliar também o valor da elipticidade no BCP, ϵ , e a distância entre o BCP e o ponto crítico de anel (RCP). Uma elevada ϵ indica que a interação é estruturalmente instável, ou lábil, pois o BCP pode ser aniquilado ao se unir ao RCP.[64,115,116] Assim o valor de ϵ indica o quanto um sistema é estável frente a uma variação na geometria do sistema. [114] As distâncias BCP-RCP para as interações **1-4** no monômero 8 Cl (S) são: 0,735, 0,784, 0,532 e 0,475 Å, respectivamente. Esses valores, juntamente com ϵ , indicam que as interações **3** e **4** são muito instáveis já que apresentam ϵ elevada, pequena distância BCP-RCP e também apresentam um caminho de ligação curvado. Portanto qualquer distorção na geometria levará ao rompimento

dessas interações. Já as interações **1** e **2** apresentam ϵ baixa e alta distância BCP-RCP. Domagala e colaboradores [117] verificaram a existência de contatos intramoleculares do tipo C-H...S em alguns compostos tiazolidínicos em que os valores de ρ_r ($0,0108 \text{ u.a.} > \rho_r < 0,0151 \text{ u.a.}$) e de $L(r)$ ($0,0335 \text{ u.a.} > \nabla^2_{\rho} < 0,0522 \text{ u.a.}$) foram próximos aos encontrados aqui. De acordo com esses autores a interação C-H...S pode ser tratada como uma ligação de hidrogênio fraca. A ocorrência das interações C7-H23...S4 e C10-H26...Cl13 verificadas pela análise AIM reforça os resultados obtidos pela análise NBO de que essas interações poderiam ser parcialmente responsáveis pela preferência conformacional do monômeros 8 Cl (S) e 8 Cl (M).

No inibidor 8 Cl (M) foram verificados três dos quatro BCP apresentados pelo inibidor 8 Cl (S): S4...H23, Cl13...H26, H27...H32. Esses BCP apresentaram ϵ e $L(r)$ na faixa proposta por Popelier. Os valores calculados das distâncias BCP-RCP foram de 0,776, 0,786 e 0,984 Å, respectivamente. A interação H27...H32 provavelmente é uma interação estérica, mesmo apresentando ϵ baixa e grande distância BCP-RCP, já que ocorre entre dois hidrogênios com carga positiva e o caminho da ligação está curvado. Já as interações S4...H23 Cl13...H26, que também foram observadas no monômero 8 Cl (S), podem ser consideradas como uma indicação da existência de ligações de hidrogênio intramoleculares fracas do tipo C-H...S e C-H...Cl.

Para o monômero 9 Cl não foi encontrada nenhuma das interações intramoleculares observadas anteriormente na 8 Cl (S) e 8 Cl (M), (figura 55.b). Apenas duas interações foram observadas: C16...H27 e H26...H35 (representadas pelos números **1** e **2** na figura 56.b), as quais apresentaram ρ_r e $L(r)$ dentro da faixa proposta por Popelier para se caracterizar ligações de hidrogênio. [114] Apesar de apresentarem distâncias BCP-RCP razoáveis (0,925 e 1,243 Å, respectivamente) e ϵ baixas, os caminhos de ligação são curvados e em virtude de ocorrerem entre átomos com cargas positivas, essas interações muito provavelmente se devem à interação entre orbitais duplamente ocupados, ou efeitos estéricos.

No monômero Y181 (S) verificou-se que o BCP referente a ligação C3-O4 apresentou um valor negativo para $L(r)$ (-0,004 u.a.), o que não era esperado (figura 57). Interações polares tais como a C=O em compostos carbonílicos, apesar de serem caracterizadas por uma significativa acumulação de carga entre os núcleos, típicas de interações covalentes, são governadas por uma transferência de carga e o BCP se encontra numa região onde a densidade de valência faz fronteira com o caroço do átomo eletropositivo. O laplaciano da densidade aumenta abruptamente nessa região passando por uma mudança de sinal e $\nabla\rho(r)$ pode ser de

qualquer sinal para interações polares.[118] Como $L(r)$ está diretamente relacionado com o $\nabla\rho(r)$ então a afirmação anterior explica porque $L(r)$ é negativo.

Figura 57: Gráfico molecular para o monômero Y181 (S): (1) BCP_{N1-O4} .

Foi observado nesse monômero um BCP entre o átomo N1 e O4 ($\rho = 0,027$ u.a., $L(r) = -0,031$ u.a., $\epsilon = 1,605$). Observando-se a figura acima vê-se que o caminho de ligação está extremamente curvado e que a distância BCP-RCP é de $0,366 \text{ \AA}$, além de apresentar uma elevada ϵ , o que indica que está ligação é muito fraca. Pequenas perturbações nessa estrutura irão romper essa ligação e possivelmente formar uma ligação O4-H13, uma típica ligação de hidrogênio.

Comparando-se as propriedades do BCP entre as cadeias principais dos monômeros Y181 (S) e C181 (M) constata-se uma excelente concordância nos valores de $\rho(r)$, ϵ e $L(r)$ (tabela S41). Numa série de artigos Bader e Matta exploraram a possibilidade da síntese teórica de uma macromolécula (como uma proteína) e prever suas propriedades pela união de seus fragmentos que são pré-determinados como sistemas abertos.[118] No primeiro artigo Bader e Matta demonstraram que as propriedades atômicas e de ligação são insensíveis a mudanças conformacionais na cadeia lateral dos aminoácidos, usando a leucina como exemplo. [118] No segundo realizaram a otimização dos vinte aminoácidos geneticamente codificados ao nível Hartree-Fock restrito usando a função de base 6-31+G*. Uma comparação detalhada mostrou que as geometrias calculadas estavam em excelente acordo com as geometrias determinadas cristalograficamente por Raios-X.[119] O estudo demonstrou que os parâmetros geométricos para a cadeia principal e para as ligações em comum exibiram um elevado grau de transferibilidade entre os membros desse conjunto de moléculas. Essa transferibilidade

geométrica é um pré-requisito para a correspondente transferibilidade de suas distribuições de densidades eletrônicas e assim de suas propriedades de ligação e atômicas.[119] No último artigo da serie eles mostraram que devido a elevada transferibilidade nos parâmetros geométricos, as propriedades de ligação e atômicas são transferíveis entre as cadeias principais assim como para ligações em comum nos aminoácidos e também usaram as propriedades atômicas para calcularem propriedades físico-químicas que estão em excelente correlação estatística com os valores experimentais.[120] A partir dessas conclusões é possível compreender porque as propriedades de ligação entre as cadeias principais dos monômeros Y181 (S) e C181 (M) são tão próximas. Essa transferibilidade nas propriedades de ligação é decorrente da transferibilidade geométrica que estas estruturas apresentam.

No monômero C181 (mutante) foram observados dois BCP intramoleculares: O4•••H8 (0,027, -0,030, 1,022) e O5•••S7 (0,008, -0,008, 1,089), representados pelos números **1** e **2** na figura 58. Os valores em parênteses referem-se a $\rho(r)$, $L(r)$ e ϵ , respectivamente em u.a.. As interações **1** e **2** satisfazem os critérios propostos por Popelier, no entanto, a ϵ possui um valor muito elevado que é devido a pequena distância BCP-RCP (0,482 e 0,400 Å) o que indica que essas interações são muito instáveis.

Figura 58: Gráfico molecular para o monômero C181 (M). (1) BCP_{O4-H8}; (2) BCP_{O5-S7}.

No monômero Y181 (9Cl) não foi observada nenhuma interação intramolecular, o que indica que realmente as interações observadas eram muito fracas e instáveis. Até mesmo a ligação O4•••H13, que poderia ser considerada uma ligação de hidrogênio típica, não foi observada nesse monômero. Bader e Matta [119] também não encontraram ligações de

hidrogênios intramoleculares para o aminoácido tirosina em seu trabalho. Comparando os valores de $\rho(r)$, $L(r)$ e ϵ entre o monômero Y181 (S) e Y181 (9Cl) constata-se mais uma vez uma excelente concordância nos valores dessas propriedades, o que pode ser atribuído a semelhança conformacional da cadeia principal desses aminoácidos.

Dímeros

Comparando as propriedades de ligação $\rho(r)$, $L(r)$ e ϵ entre o dímero 8 Cl/Y181 (S) e seus dois monômeros verifica-se variações desprezíveis dessas propriedades entre essas estruturas. No dímero 8 Cl/Y181 (S) foram encontrados quatro BCP intermoleculares: $N1\cdots H30'$, $H17\cdots H30'$, $H17\cdots H33'$ e $C8\cdots H40'$ (tabela 30 e figura 59).

Tabela 30: Propriedades de ligação das interações intermoleculares nos dímeros TIBO/Y181 (C181). ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).

8 Cl/Y181 (S)				8 Cl/C181 (M)				9 Cl/Y181			
Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ
1	0,007	-0,006	0,336	1	0,003	-0,002	0,325	1	0,008	-0,007	3,287
2	0,013	-0,013	0,929	2	0,004	-0,003	0,503	2	0,007	-0,005	1,364
3	0,016	-0,014	0,249	3	0,011	-0,009	0,053	3	0,008	-0,007	1,680
4	0,003	-0,002	2,482	4	0,001	-0,001	0,384

Figura 59: Gráfico molecular para o dímero 8 Cl/Y181 (S): (1) $BCP_{N1-H30'}$; (2) $BCP_{H17-H30'}$; (3) $BCP_{H17-H33'}$; (4) $BCP_{C8-H40'}$.

Os BCP de **1** a **4** satisfazem os critérios propostos por Popelier [114] para se caracterizar ligações de hidrogênio. A interação **1** pode ser considerada como uma ligação de hidrogênio fraca. Bader e Matta observaram a formação de quatro interações do tipo C-H...N no aminoácido leucina em que a ρ_r estava na faixa de 0,007-0,011 a.u. Os BCP **2** e **4** são os que apresentam as maiores elipticidades, mesmo que embora as distâncias BCP-RCP sejam relativamente elevadas (1,440 e 2,020 Å, respectivamente) indicando que estas interações são muito instáveis. A distância BCP-RCP para as interações **1** e **3** é de 0,743, e 1,528 Å, respectivamente. A interação **3** possivelmente se trata de uma interação estérica entre átomos de hidrogênio de grupos metila, pois as cargas destes átomos são 0,246 e 0,236 u.a., respectivamente.

No dímero 8 Cl/C181 (M) também se constatou quatro BCP intermoleculares: N1...H30', H13...H30', H13...H33' e S7...H40' (tabela 29 e figura 60). As interações **1** e **2** satisfizeram os critérios de Popelier, contudo apresentam uma pequena distância BCP-RCP (0,840 e 0,751 Å respectivamente) e também a interação **2** é a que apresenta a elipticidade mais elevada. A interação **1** pode ser apontada como uma fraca ligação de hidrogênio fraca do tipo C-H...N. Já para as interações **3** e **4**, ρ_r está abaixo da faixa proposta, apesar da interação **4** não possuir uma elipticidade tão elevada nem uma pequena distância BCP-RCP (1,706 Å).

Figura 60: Gráfico molecular para o dímero 8 Cl/Y181 (S): (1) BCP_{N1-H30'}; (2) BCP_{H13-H30'}; (3) BCP_{H13-H33'}; (4) BCP_{S7-H40'}.

Os BCP $N1\cdots H30'$, $H13\cdots H30'$ e $H13\cdots H33'$ foram observados tanto no dímero 8 Cl/C181 (M) quanto no 8 Cl/Y181 (M). Nesse último H17 corresponde a H13 no primeiro. O valor de ρ_r para as interações no dímero 8 Cl/Y181 (M) são maiores que no dímero 8 Cl/C181 (M). Como a densidade no BCP é uma indicativa da força da ligação [64], esses resultados indicam que a interação aminoácido-inibidor no dímero 8 Cl/Y181 (S) é mais intensa que no dímero 8 Cl/C181 (M).

Figura 61: Gráfico molecular para o dímero 9 Cl/Y181. (1) $BCP_{BCP-H25'}$; (2) $BCP_{C6-H34'}$; (3) $BCP_{C10-H41'}$

Para o dímero 9 Cl/Y181 foram observados três BCP intermoleculares: $BCP\cdots H25'$, $C6\cdots H34'$ e $C10\cdots H41'$ (figura 61). Essas interações atenderam aos critérios propostos por Popelier [114], contudo apresentam uma elevada elipticidade e, conseqüentemente, são interações muito fracas e altamente instáveis, mesmo que as distâncias BCP-RCP sejam relativamente elevadas (2,265, 1,737, 3,976 Å respectivamente). O BCP 1 é um caso interessante, já que ele não está entre dois átomos, mas sim entre um átomo e outro BCP. Quando um BCP surge da união entre um núcleo e outro BCP ocorre um *mecanismo de conflito*. [114] Esse fenômeno ocorre porque o núcleo está “indeciso” sobre a qual de dois núcleos ligados ao BCP ele deve se ligar. Os dois núcleos aceitadores estão em competição para se ligarem com o núcleo “indeciso”. Variações geométricas infinitesimais são suficientes para fazer que uma estrutura de conflito se converta na outra. Uma característica de uma estrutura de conflito é que todos os pontos críticos são estáveis enquanto que o próprio gráfico molecular é instável.

Portanto com pequenas variações na geometria o caminho da ligação desse BCP irá dirigir-se para o átomo C5 ou H18.

Os resultados obtidos com o método AIM indicam que: *i*) a interação da 8 Cl com os aminoácidos Y181 e C181 apresentam interações do tipo C-H...N que podem ser tratadas como ligações de hidrogênio fracas, o que confirma os resultados da análise NBO. Essa interação não foi observada para o dímero 9 Cl/Y181 em nenhuma das análises, AIM e NBO; *ii*) em concordância com a análise NBO, a análise AIM mostrou que as interações hidrofóbicas do tipo van der Waals entre o inibidores e os aminoácidos, são as principais responsáveis pela estabilização dos dímeros. A natureza das interações aminoácido-TIBO se encontra de acordo com dados experimentais que indicam que o bolso alostérico aonde os NNRTI se complexam com a enzima é hidrofóbico.[11,56]

TIBO/K101

Monômeros

O monômero K101 (S) apresenta um BCP intramolecular entre o átomo N1 e O4 (figura 62). O caminho da ligação para essa interação é extremamente curvado e também a elipticidade desse BCP é muito alta (1,860), indicando que a ligação é instável. Outro fato que reforça que essa interação é muito fraca é a distância BCP-RCP de apenas 0,276 Å. Essa interação é um exemplo de mecanismo de bifurcação [114] em que leves perturbações nessa estrutura irão romper essa ligação e possivelmente ocorrerá uma nova ligação entre os átomos O4 e H11.

Figura 62: Gráfico molecular para o monômero K101 (S): (1) BCP_{N1-O4}.

No monômero K101 (M) não foram observadas interações intramoleculares. Analisando as propriedades dos pontos críticos entre essas duas estruturas observa-se que elas apresentam variações insignificantes sendo em alguns casos até mesmo idênticas. Essa semelhança nas propriedades da ligação já era esperada em virtude desses monômeros apresentarem uma elevada transferibilidade geométrica, ou seja, possuírem pequena variação nos parâmetros geométricos, o que é um pré-requisito para que haja uma transferibilidade nas suas distribuições eletrônicas e conseqüentemente nas suas propriedades de ligação.[115-120]

No monômero K101 (9Cl) foi observada a interação entre os átomos N1 e H19 (figura 63). Nesse caso o caminho da ligação não está curvado e também a elipticidade apresenta um valor baixo (0,047) comparável aos valores observados para as ligações N-H no aminoácido que estão em torno de 0,055.[119] A distância BCP-RCP (1,578 Å) não é tão pequena como no caso do monômero K101 (S). Os critérios propostos por Popelier são satisfeitos nessa interação e ela pode ser considerada como uma ligação de hidrogênio fraca. Há vários trabalhos na literatura que tratam interações do tipo C-H...N como uma ligação de hidrogênio.[99,121,122]

Figura 63: Gráfico molecular para o monômero K101 (9Cl): (1) BCP_{N1...H19}.

Dímeros

No dímero 8 Cl/K101 (S) o aminoácido não apresentou a interação N1...O4 em contraste com o monômero K101 (S), o que indica que a interação neste é realmente fraca e instável. As propriedades de ligação para o aminoácido K101 no dímero e no monômero praticamente não

variaram. Também se observou que as propriedades dos BCP apresentam valores muito próximos entre o monômero 8 Cl (S) e o dímero 8 Cl/K101 (S).

Figura 64: Gráfico molecular para o dímero 8 Cl/K101 (S). (1) $\text{BCP}_{\text{O4-H22'}}$; (2) $\text{BCP}_{\text{S4'-H11}}$.

Tabela 31: Propriedades de ligação para os dímeros TIBO/K101. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).

8 Cl/K101 (S)				8 Cl/K101 (M)				9 Cl/K101			
Interação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Interação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Interação	ρ_r	$L(r)$	ϵ
1	0,044	-0,040	0,036	1	0,033	-0,028	0,047	1	0,024	-0,020	0,032
2	0,005	-0,004	0,024	2	0,008	-0,006	0,010	2	0,016	-0,010	0,044

No dímero 8 Cl/K101 (S) foram observadas duas interações intermoleculares (tabela 31): $\text{O4} \cdots \text{H22'}$ e $\text{S4'} \cdots \text{H11}$, representadas na figura acima pelos números **1** e **2**. A interação **1** é uma ligação de hidrogênio típica, onde se observa uma diminuição na densidade eletrônica (0,352 u.a. no monômero para 0,335 u.a. no dímero), além de apresentar a densidade e o laplaciano na faixa característica das ligações de hidrogênio. A interação **2** também pode ser considerada uma ligação de hidrogênio do tipo $\text{N-H} \cdots \text{S}$, onde também se observa uma diminuição no valor da densidade eletrônica no BCP da ligação N1-H11 (0,351 u.a. no monômero para 0,348 u.a. no dímero) indicando o enfraquecimento dessa ligação, o caminho da ligação não está curvado, a distância BCP-RCP é alta (1,568 Å), e a baixa elipticidade indicam que a ligação é estável.[115,116] Para a interação $\text{S4'} \cdots \text{H11}$ a ρ_r e $L(r)$ também estão na faixa característica das ligações de hidrogênio. Essa interação, no entanto, é uma interação mais fraca que a interação $\text{O4} \cdots \text{H22'}$ como pode ser visto pelo seu menor valor para ρ_r . Possivelmente, esse fato

está ligado a menor eletronegatividade do átomo de enxofre e também devido a maior distância intermolecular S4'...H11. Existem alguns trabalhos na literatura que relatam que as interações do tipo N-H...S e O-H...S possuem todas as características das ligações de hidrogênio, segundo o método AIM.[110,112,113,123]

As interações intermoleculares O4...H22' e S4'...H11 também foram observadas no dímero 8 Cl/K101 (M) (tabela 31). A interação O4...H22' pode ser considerada uma ligação de hidrogênio já que ocorre entre um forte aceitador de prótons (C=O) e um forte doador de prótons (N-H), há uma diminuição na densidade eletrônica (0,352 u.a. no monômero para 0,337 u.a. no dímero) e a densidade e o laplaciano apresentam valores característicos das ligações de hidrogênio segundo o método AIM. A interação **1** é mais fraca no dímero 8 Cl/K101 (M) que no 8 Cl/K101 (S) em virtude de $\rho(r)$ ser menor. Esse fato pode estar ligado a maior distância O4...H22' no dímero 8 Cl/K101 (M). Já a interação **2** também pode ser descrita como uma ligação de hidrogênio embora seja mais fraca que a interação **1**. Os fatores que sustentam essa hipótese são: o caminho da ligação que não é curvado, a distância BCP-RCP que é 1,723 Å e a baixa elipticidade mostra que a interação é estável. Também, a densidade e o laplaciano estão dentro da faixa proposta por Popelier.

Como ocorreu nos dois dímeros anteriores, também no dímero 9 Cl/K101 observaram-se duas interações intermoleculares (tabela 31). A interação **1** (O4...H22') pode ser considerada como sendo uma ligação de hidrogênio já que satisfaz os critérios de Popelier [114], também se verifica uma diminuição na densidade eletrônica (0,353 u.a. no monômero para 0,337 u.a. no dímero), o caminho da ligação não está curvado e a distância BCP-RCP ser de 2,295 Å. Todos esses fatores indicam que essa interação é estável [115,116] e além disso, essa interação ocorre entre um forte aceitador de prótons e um forte doador de prótons. A interação **2** (S4'...H11) também se trata de uma ligação de hidrogênio, pois o caminho da ligação linear, a alta distância BCP-RCP (2,270 Å) e uma baixa elipticidade indicam a estabilidade dessa interação. No dímero 9 Cl/K101 essa interação foi a mais intensa, considerando que $\rho(r)$ no BCP S4'...H11 foi a mais alta e além disso, a $\rho(r)$ e $L(r)$ apresentam valores característicos das ligações de hidrogênio.

Os resultados da análise AIM demonstram que os dímeros são estabilizados não somente pela ligação de hidrogênio O4...H22', mas também pela ligação de hidrogênio S4'...H11 que ainda não havia sido descrita na literatura para o sistema RT/TIBO, o que está de acordo com a análise NBO.

TIBO/Y188

Monômeros

Como ocorreu com o aminoácido Y181, também no monômero Y188 (S) o BCP referente a ligação C3-O4 apresentou um valor negativo para $L(r)$ (-0,00322 u.a.) (tabela S45). Esse monômero também apresentou um BCP intramolecular entre os átomos N1 e H19 (figura 65). O caminho da ligação não está curvado e a elipticidade possui um pequeno valor (0,134). Os critérios de Popelier [114] são satisfeitos e também a distância BCP-RCP (1,311 Å) não é muito pequena. Essa ligação pode ser tratada como uma ligação de hidrogênio C-H...N fraca.

Figura 65: Gráfico molecular para o monômero Y188 (S): (1) BCP_{N1-H19}.

O monômero Y188 (M) apresentou também um BCP intramolecular entre os átomos N1 e H19 (tabela S45). A densidade e o laplaciano dessa interação são característicos das ligações de hidrogênio e além disso, apresenta um caminho de ligação linear, uma baixa elipticidade (0,274) e a distância BCP-RCP não é muito pequena (1,119 Å). Essa interação também pode ser tratada como uma ligação de hidrogênio C-H...N fraca.

Ao contrário do que ocorreu nos monômeros Y188 (S e M), no monômero Y188 (9Cl) não houve se observou a presença de nenhuma interação intramolecular (tabela A45). A explicação para esse fato é que nos monômeros Y188 (S e M) a orientação do grupo amino favorece a interação do orbital $n_{sp} N1$ com o orbital σ^*_{C7-H19} . A energia de estabilização, $\Delta E^{(2)}$, para essa interação ($n_{sp} N1 \rightarrow \sigma^*_{C7-H19}$) é de 2,19 kcal/mol segundo o método NBO. O ângulo diedro C3-C2-N1-H13 é bem diferente nos monômeros: -76,2, -77,7 e 195,0° para os monômeros Y188 (S), Y188 (M) e Y188 (9Cl) respectivamente. Isso indica que no monômero Y188 (9Cl) o

grupo amino apresenta uma orientação que é desfavorável para a ocorrência da interação $n_{sp} N1 \rightarrow \sigma^*_{C7-H19}$. Essa confirmação é confirmada pela análise NBO onde não foi constatada a existência dessa interação.

Comparando-se as propriedades do BCP entre os três monômeros observa-se que estes são muito próximos. Este fato ocorre em virtude destes monômeros apresentarem uma alta transferibilidade geométrica, que é essencial para que haja uma transferibilidade nas suas distribuições eletrônicas e conseqüentemente nas suas propriedades de ligação.[118-120]

Dímeros

Comparando-se as propriedades de ligação entre o dímero 8 Cl/Y188 (S) e os monômeros Y188 (S) e 8 Cl (S) verifica-se a existência de elevada similaridade. A maior variação foi observada na elipticidade da interação H34'...H41' que passou de 1,384 no monômero 8 Cl (S) para 1,948 no dímero (tabela S46).

No dímero 8 Cl/Y188 (S) se constatou a existência de oito BCP intermoleculares (tabela 32): Cl13'...H20, H17...H26', H20...H26', H18...H30', O4...H32', H17...H32', C8...H34' e C8...H41', respectivamente, representados pelos números de 1 a 8 na figura 66.

Tabela 32: Propriedades de ligação para os dímeros TIBO/Y188. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).

8 Cl/Y188 (S)				8 Cl/Y188 (M)				9 Cl/Y188			
Interação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Interação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Interação	ρ_r	$L(r)$	ϵ
1	0,010	-0,009	0,084	1	0,011	-0,01	0,591	1	0,006	-0,005	0,608
2	0,005	-0,005	0,521	2	0,006	-0,006	0,374	2	0,006	-0,006	0,658
3	0,012	-0,010	0,119	3	0,022	-0,014	0,034	3	0,004	-0,004	0,219
4	0,003	-0,003	0,750	4	0,018	-0,017	0,229	4	0,006	-0,005	0,224
5	0,010	-0,009	0,341	5	0,007	-0,006	0,659	5	0,004	-0,003	1,903
6	0,003	-0,003	1,416	6	0,020	-0,021	1,083				
7	0,011	-0,009	1,033	7	0,010	-0,008	1,831				
8	0,009	-0,007	1,192	8	0,006	-0,005	1,389

Figura 66: Gráfico molecular para o dímero 8 Cl/Y188 (S). (1) Cl13'...H20; (2) H17...H26'; (3) H20...H26'; (4) H18...H30'; (5) O4...H32'; (6) H17...H32'; (7) C8...H34'; (8) C8...H41'.

Todos os BCP apresentaram $\rho(r)$ e $L(r)$ característicos de uma ligação de hidrogênio. Contudo, analisando as distâncias BCP-RCP para os BCP de **1** a **8** tem-se os seguintes valores: 0,993, 0,814, 1,140, 0,396, 2,131, 0,237, 1,493 e 1,305 Å, respectivamente. Por esses valores observa-se que as interações **1-4** e **6** são muito instáveis e pequenas variações na geometria podem rompê-las. Também, constata-se que as interações **6-8** são as que possuem as elipticidades mais elevadas entre todas as interações intermoleculares, o que indica que essas interações são também instáveis e fracas.[64,115,116] A única interação que pode ser tratada com uma ligação de hidrogênio (embora fraca) é a interação O4...H32', que apresenta uma baixa elipticidade e também possui uma grande distância BCP-RCP. Há várias evidências suportando a existência de ligações de hidrogênio do tipo C-H...O, incluindo a sua ocorrência no interior e na interface de proteínas. Alguns estudos sugerem que ligações de hidrogênio do tipo C-H...O contribuem de maneira significativa em interações proteína-inibidor.[124-130]

As propriedades de ligação do dímero 8 Cl/Y188 (M) exibiram uma elevada semelhança com as do monômero Y188 (M) e 8 Cl (M). Também, comparando-se os dímeros 8 Cl/Y188 (S) e 8 Cl/Y188 (M) constata-se que as propriedades de ligação foram muito próximas entre essas estruturas. A maior diferença foi observada na elipticidade da interação H27'...H32' que foi de

0,980 no dímero 8 Cl/Y188 (S) e de 0,375 no dímero 8 Cl/Y188 (M). Essa alta semelhança nas propriedades de ligação dos dímeros é o resultado da elevada similaridade apresentada por esses dímeros nos parâmetros geométricos o que é transferido para a densidade eletrônica.

Figura 67: Gráfico molecular para o dímero 8 Cl/Y188 (M): (1) $\text{BCP}_{\text{Cl13}'\cdots\text{H20}}$; (2) $\text{BCP}_{\text{Cl13}'\cdots\text{H22}}$; (3) $\text{BCP}_{\text{H20}\cdots\text{H26}'}$; (4) $\text{BCP}_{\text{O4}\cdots\text{H30}'}$; (5) $\text{BCP}_{\text{H17}\cdots\text{H30}'}$; (6) $\text{BCP}_{\text{C5}\cdots\text{H34}'}$; (7) $\text{BCP}_{\text{C6}\cdots\text{H40}'}$; (8) $\text{BCP}_{\text{C11}\cdots\text{H41}'}$.

Foi observado no dímero 8 Cl/Y188 (M) oito BCP intermoleculares: $\text{Cl13}'\cdots\text{H20}$, $\text{Cl13}'\cdots\text{H22}$, $\text{H20}\cdots\text{H26}'$, $\text{O4}\cdots\text{H30}'$, $\text{H17}\cdots\text{H30}'$, $\text{C5}\cdots\text{H34}'$, $\text{C6}\cdots\text{H40}'$ e $\text{C11}\cdots\text{H41}'$ (figura 67). As distâncias BCP-RCP para as oito interações são: 0,518, 0,908, 1,473, 1,887, 0,629, 2,865, 2,361 e 2,009 Å, respectivamente. Os BCP 6-8 também apresentam os maiores valores para a elipticidade ϵ , e apesar das distâncias BCP-RCP serem elevadas, essas interações são muito frágeis e instáveis, onde qualquer distorção na geometria promoverá o rompimento destas. Apesar dos BCP 1-8 apresentarem $\rho(r)$ e $L(r)$ dentro da faixa proposta para se caracterizar uma ligação de hidrogênio [114], apenas a interação $\text{O4}\cdots\text{H30}'$ pode ser considerada uma fraca ligação de hidrogênio fraca porque apresenta uma baixa elipticidade e uma distância BCP-RCP razoável.

Analisando-se os BCP $\text{Cl13}'\cdots\text{H20}$, $\text{H20}\cdots\text{H26}'$, $\text{H18}\cdots\text{H30}'$ e $\text{O4}\cdots\text{H32}'$ do dímero 8 Cl/Y188 (S) com os BCP equivalentes $\text{Cl13}'\cdots\text{H20}$, $\text{H20}\cdots\text{H26}'$, $\text{H17}\cdots\text{H30}'$ e $\text{O4}\cdots\text{H30}'$ do

dímero 8 Cl/Y188 (M) observa-se que $\rho(r)$ é mais elevada em todos os BCP do último dímero, o que possivelmente está relacionado com a maior proximidade entre a 8 Cl(M) e o aminoácido Y188. Esses resultados demonstram que a interação entre o inibidor e o aminoácido no dímero 8 Cl/Y188 (M) é mais forte do que no dímero 8 Cl/Y188 (S).

Analisando as propriedades de ligação do dímero 9 Cl/Y188 com os monômeros Y188 (9Cl) e 9 Cl, observa-se que praticamente não houve variação entre essas estruturas. A variação mais significativa foi constatada na elipticidade da interação $C16'\cdots H27'$ que era de 0,131 no monômero 9 Cl e passou para 0,268 no dímero 9 Cl/Y188. O mesmo ocorreu quando se comparou os dímeros 9 Cl/Y188 e 8 Cl/Y188 (S), onde novamente foi verificada uma alta similaridade nas propriedades de ligação entre esses dímeros.

Figura 68: Gráfico molecular para o dímero 9 Cl/Y188: (1) $BCP_{C8\cdots H26'}$; (2) $BCP_{H17\cdots H27'}$; (3) $BCP_{O4\cdots H30'}$; (4) $BCP_{H17\cdots H30'}$; (5) $BCP_{C11\cdots H38'}$.

No dímero 9 Cl/Y188 foi verificada a ocorrência de cinco BCP intermoleculares: $C8\cdots H26'$, $H17\cdots H27'$, $O4\cdots H30'$, $H17\cdots H30'$ e $C11\cdots H38'$ (tabela 32 e figura 68). Todos os BCP apresentaram para $\rho(r)$ e $L(r)$ os valores característicos das ligações de hidrogênio segundo o método AIM. Contudo, o BCP 5 apresenta uma elipticidade bastante elevada, o que indica que a

interação $C11\cdots H38'$ é muito instável.[64,115,116] Todas as interações apresentaram as distâncias BCP-RCP acima de 1,000 Å: 1,504, 1,149, 1,315, 1,065 e 2,135 Å para os BCP **1-5**, respectivamente. Apesar disso a única interação que pode ser considerada uma ligação de hidrogênio fraca é a interação **3** ($O4\cdots H30'$), que apresenta uma baixa elipticidade, o caminho da ligação é linear, a distância BCP-RCP é razoável e principalmente, é a única que ocorre entre um forte aceitador de prótons (O) e um fraco doador de prótons (C-H).

Os resultados obtidos com a análise AIM apontam que: *i*) os dímeros são estabilizados principalmente por fracas interações do tipo van der Waals e em menor grau por ligações de hidrogênio fracas do tipo $C-H\cdots O$; *ii*) as interações aminoácido-inibidor são mais fortes no dímero **8 Cl/Y188 (M)** do que no dímero **8 Cl/Y188 (S)**. O item *ii*) está de acordo com a análise NBO, indicando que a maior proximidade do inibidor em relação ao aminoácido Y188 no dímero **8 Cl/Y188 (M)** é reflexo da mutação Y181C, o que leva uma interação mais forte entre o inibidor e o aminoácido Y188 de forma a compensar parte das interações perdidas com a substituição do aminoácido tirosina por uma cisteína.

TIBO/H235

Monômeros

No monômero H235 (S) se observou um uma interação intramolecular entre os átomos O4 e H12, sendo que esta interação pode ser considerada uma ligação de hidrogênio forte do tipo $N-H\cdots O$ (figura 69). A densidade e o laplaciano dessa interação estão na faixa proposta por Popelier para caracterizar uma ligação de hidrogênio.[114]

Figura 69: Gráfico molecular para o monômero H235 (S): (1) BCP_{O4-H12} .

No monômero H235 (M) não foi verificada a presença de nenhuma interação intramolecular e as propriedades dos pontos críticos nessa estrutura apresentam uma elevada semelhança com as do monômero H235 (S). O monômero H235 (9Cl) também não apresentou nenhuma interação intramolecular e dos BCP entre os monômeros H235 (9Cl) e H235 (S) apresentam variações insignificantes.

Dímeros

Figura 70: Gráfico molecular para o monômero 8 Cl/H235 (S): (1) BCP_{O4...H28'}.

No dímero 8 Cl/H235 (S) o aminoácido também apresentou a interação intramolecular O4...H12, indicando que esta ligação de hidrogênio é estável (figura 70). As propriedades dos pontos críticos do aminoácido H235 no dímero e no monômero mostraram-se extremamente similares. A maior variação observada foi na elipticidade da interação O4...H12, em que esta propriedade passou de 0,337 no monômero para 0,645 no dímero. Isso indica que há uma desestabilização dessa interação com a interação aminoácido-inibidor, evidenciado pelo aumento da elipticidade.[115,116] No inibidor também se verificou que as propriedades dos pontos críticos possuem valores muito próximos no monômero e no dímero.

Tabela 33: Propriedades de ligação para os dímeros TIBO/H235. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).

D7				D8				D9			
Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ
O4-H28'	0,002	-0,002	0,209	O4-H28'	0,001	-0,001	0,376	O4-Cl14'	0,012	-0,012	0,073
				N1-H28	0,001	-0,001	0,288				

No dímero 8 Cl/H235 (S) observou-se apenas uma interação intermolecular ($O4 \cdots H28'$) entre o aminoácido H235 e a 8 Cl, (tabela 33 e figura 70). Nesta interação, tanto ρ_r quanto $L(r)$ estão dentro da faixa característica de uma ligação de hidrogênio.[114] Na análise NBO também foi constatada a presença dessa interação que pode ser descrita como uma ligação de hidrogênio fraca do tipo $C-H \cdots O$. Há várias evidências suportando a existência de ligações de hidrogênio do tipo $C-H \cdots O$. [124-130]

No dímero 8 Cl/H235 (M) os pontos críticos apresentaram uma elevada semelhança com os dos monômeros H235 (M) e 8 Cl (M). Verificou-se nesse dímero a existência de duas interações intermoleculares: $N1 \cdots H28'$ e $O4 \cdots H28'$ (figura 71). Esses resultados concordam parcialmente com a análise NBO, a qual verificou apenas a presença da interação $O4 \cdots H28'$.

Figura 71: Gráfico molecular para o monômero 8 Cl/H235 (M): (1) $BCP_{O4 \cdots H28'}$; (2) $BCP_{N1 \cdots H28'}$.

Nas interações $N1 \cdots H28'$ e $O4 \cdots H28'$ o valor da densidade está um pouco abaixo da faixa característica de ligações de hidrogênio (0,001 u.a. em ambas as interações). A elipticidade

também é um pouco elevada (0,288 e 0,376, respectivamente) e a distância BCP-RCP é razoável. Comparando a interação $N1\cdots H28'$, presente nos dímeros 8 Cl/H235 (S) e 8 Cl/H235 (M), observa-se que no último esta interação é mais intensa em virtude de $\rho(r)$ ser maior nesse dímero.

Figura 72: Gráfico molecular para o dímero 9 Cl/H235: (1) $BCP_{O4-Cl14'}$.

Com relação ao dímero 9 Cl/H235 as propriedades dos pontos críticos se mostraram muito similares com as dos monômeros H235 (9Cl) e 9 Cl. Apenas uma interação intermolecular foi observada entre o aminoácido H235 e o inibidor 9 Cl, $O4\cdots Cl14'$ (figura 72). Também para esse dímero verificou-se a existência da interação $O4\cdots Cl14'$, o que está de acordo com a análise NBO. Contudo, nessa análise foram constatadas também as interações $N1\cdots Cl14'$ e $O4\cdots H29$, que não foram confirmadas pela análise AIM possivelmente por se tratarem de interações muito fracas. A densidade e o laplaciano dessa interação estão dentro da faixa que caracteriza uma ligação de hidrogênio, assim como a elipticidade possui um pequeno valor, indicando que essa interação é estável. Como as cargas NPA nesses átomos são -0,620 (O4) e 0,047 (Cl14'), essa interação pode ser uma atração eletrostática ou uma ligação de halogênio.[131]

Resumindo, análise AIM aponta que: *i*) os dímeros 8 Cl/H235 (S e M) são estabilizados por ligações de hidrogênio fracas do tipo $C-H\cdots O$, enquanto que o dímero 9 Cl/H235 apresenta uma interação atrativa $O4\cdots Cl14'$; *ii*) em acordo com a análise NBO constatou-se que a interação H235-TIBO é realmente muito fraca.

Análise energética

Vários pesquisadores têm proposto utilizar um parâmetro adicional ao laplaciano para se distinguir as interações de camada aberta (ligações covalentes) e as de camada fechada (interações de van der Waals, ligações de hidrogênio, etc).[132-136] Esse parâmetro é a densidade de energia total, $H(r)$, que é dado pela equação:

$$H(r) = G(r) + V(r) \quad (2)$$

onde $G(r)$ e $V(r)$ correspondem à densidade de energia cinética e potencial respectivamente. Uma ligação covalente apresenta um BCP em que $|V(r)|$ (que é negativo para qualquer interação) é maior que $G(r)$ (que é positivo para qualquer interação) e, com isso $H(r)$ é negativo. Nas interações de camada fechada, $G(r)$ é maior que $|V(r)|$ fazendo com que $H(r)$ seja positivo.[132,134] Sua magnitude reflete o caráter covalente da interação.[118,136]

Tabela 34: Densidade de energia cinética, $G(r)$, potencial, $V(r)$, e total, $H(r)$, para as interações intermoleculares dos dímeros em estudados, (10^{-3} u.a.).

BCP	$G(r)$	$V(r)$	$H(r)$	BCP	$G(r)$	$V(r)$	$H(r)$	BCP	$G(r)$	$V(r)$	$H(r)$
8 Cl/Y181 (S)				8 Cl/C181 (M)				9 Cl/Y181			
1	4,992	-4,235	0,757	1	1,711	-1,232	0,48	1	5,627	-3,969	1,658
2	10,433	-8,177	2,256	2	2,391	-1,553	0,838	2	4,310	-3,267	1,043
3	12,008	-10,293	1,716	3	7,66	-6,341	1,320	3	5,262	-3,798	1,464
4	1,673	-1,200	0,474	4	0,577	-0,410	0,167				
8 Cl/K101 (S)				8 Cl/K101 (M)				9 Cl/K101			
1	38,264	-36,058	2,206	1	26,724	-25,55	1,174	1	19,082	-18,07	1,012
2	3,011	-2,089	0,922	2	4,819	-3,741	1,079	2	9,566	-9,171	0,395
8 Cl/Y188 (S)				8 Cl/Y188 (M)				9 Cl/Y188			
1	7,938	-6,557	1,380	1	15,413	-13,567	1,846	1	3,175	-2,361	0,814
2	2,358	-1,579	0,779	2	4,88	-3,311	1,569	2	4,015	-2,768	1,248
3	3,692	-2,526	1,166	3	18,524	-16,184	2,34	3	4,275	-2,908	1,367
4	2,068	-1,395	0,673	4	6,194	-4,753	1,441	4	3,634	-2,56	1,074
5	7,655	-6,163	1,491	5	3,894	-2,822	1,072	5	2,191	-1,571	0,619
6	5,917	-4,507	1,410	6	15,27	-16,382	-1,113				
7	8,666	-7,655	1,011	7	7,886	-6,063	1,823				
8	7,577	-5,910	1,667	8	4,368	-2,863	1,506				

	8 Cl/H235 (S)			8 Cl/H235 (M)			9 Cl/H235		
1	1,793	-1,166	0,626	0,616	-0,338	0,278	10,130	-8,607	1,523
				0,519	-0,272	0,247			

Para todos os dímeros estudados aqui o valor da densidade de energia total é positivo (tabela 34). Esse resultado indica que as interações intermoleculares presentes nos dímeros possuem todas as características das interações de camada fechada, já que apresentam $L(r) < 0$ e $H(r) > 0$. [134,136] É interessante notar também que as ligações de hidrogênio: C16-H30'...N1 presentes nos dímeros 8 Cl/Y181 (S) e 8 Cl-TIBO/C181 (M); N1'-H22'...O4 e N1-H11...S4' nos dímeros 8 Cl (S e M) e 9 Cl/K101; C16'-H30'(32')...O4 observada nos dímeros 8 Cl/Y188 (S e M) e 9 Cl/Y188; O4...H28' nos dímeros 8 Cl/H235 (S) e 8 Cl/H235 (S) apresentam caráter predominantemente eletrostático e nenhum caráter covalente já que a densidade de energia total é positiva. [136] Uma única interação (H20...H26'), presente no dímero 8 Cl/Y188 (M) apresentou $H(r)$ negativo, o que indica um pequeno caráter covalente para essa interação.

Energia de interação

Tabela 35: Energia de interação (E) e erro de superposição de base (BSSE) (em kcal/mol) para os dímeros.

Dímero	B3LYP		PW91PW91	
	E	BSSE	E	BSSE
8 Cl/Y181 (S)	7,05	0,99	4,23	1,03
8 Cl/C181 (M)	1,91	0,67	0,10	0,72
9 Cl/Y181	6,62	1,11	3,33	1,21
8 Cl/K101 (S)	-7,63	0,75	-9,21	0,83
8 Cl/K101 (M)	-3,27	0,75	-5,21	0,83
9 Cl/K101	-7,21	0,73	-9,22	0,82
8 Cl/Y188 (S)	8,59	1,22	4,45	1,32
8 Cl/Y188 (M)	19,04	1,48	13,43	1,61
9 Cl/Y188	2,69	1,18	-0,22	1,28
8 Cl/H235 (S)	-1,12	0,31		
8 Cl/H235 (M)	-1,09	0,27		
9 Cl/H235	3,64	0,43		

Pela tabela acima se verifica que para os dímeros TIBO/Y181 (C181) e TIBO/Y188 apresentam uma energia de interação positiva, o que indica que essas interações são repulsivas. Isso pode ser atribuído ao fato de que o método DFT não descrevem apropriadamente as interações do tipo van der Waals, por não tratarem as forças de dispersão.[137-140] Com a colaboração do Prof. Pavel Hobza procurou-se calcular essas energias com o uso dos métodos “tight binding” DFT ou RI-MP2. Contudo, o primeiro método não estava parametrizado para o átomo de cloro e no segundo não haviam bases auxiliares para o átomo de enxofre.

Já a interação dos dímeros TIBO/K101, que são estabilizados por duas ligações de hidrogênio, a energia de estabilização observada é negativa, o que sugere uma melhor descrição pelo método DFT, já que nestas interações atração eletrostática entre os monômeros é a força dominante e, as forças de dispersão são relativamente menos importantes.[137,139] Contudo, cabe lembrar que mesmo nesse caso as energias de interação devem estar subestimadas pela ausência da descrição das forças de dispersão.

CONCLUSÕES

Foram realizadas as análises geométrica, da função de onda utilizando os métodos NBO e NPA, da densidade eletrônica empregando o método AIM e a análise da energia de interação de inibidores da família TIBO com os aminoácidos Y181 (C181), K101, Y188 e H235. A análise geométrica mostrou que os dímeros 8 Cl-TIBO/aminoácido (S e M) possuem estruturas muito próximas se comparada aos dímeros 8 e 9 Cl-TIBO/aminoácido. Vale a pena destacar as diferenças conformacionais apresentadas pelas cadeias laterais dos aminoácidos K101 e H235 nos dímeros 9 Cl/K101 e 9 Cl/H235 com relação às estruturas dos dímeros 8 Cl/K101 (S e M) e 8 Cl/H235 (S e M). No dímero 9 Cl/K101 a conformação do aminoácido K101 possibilita a existência de interações com a TIBO, que não são observadas para os dímeros 8 Cl/K101 (S e M). Para o aminoácido H235 observa-se que a cadeia lateral imidazólica da histidina apresenta uma rotação de 180°. Também foi verificada que a TIBO no dímero 8 Cl/Y188 (M) está posicionada mais próxima do aminoácido Y188, o que é reflexo da mutação Y181C.

A análise NBO e AIM das interações TIBO/Y181 (C181) demonstraram que a interação dos inibidores com os aminoácidos são estabilizadas por interações hidrofóbicas do tipo van der Waals, além de ligações de hidrogênio fracas do tipo C-H...N. Com relação a interação TIBO/K101 tanto a análise NBO quanto a AIM mostraram que para todos os três dímeros estudados, estes são estabilizados por uma ligação de hidrogênio N1...H22' que já é bem descrita na literatura. Além disso, observou-se também a existência de uma ligação de hidrogênio adicional ocorrendo entre os átomos S4' e H11 (S4'...H11), que é um exemplo de ligação de hidrogênio induzida por ressonância, sendo que é a primeira vez que essa interação é descrita na literatura para a interação do inibidor TIBO com o aminoácido K101.

De acordo com as análises NBO e AIM, os dímeros TIBO/Y188 são estabilizados principalmente por interações fracas do tipo van der Waals, além de ligações de hidrogênio fracas do tipo C-H...O. Adicionalmente se verificou que a interação TIBO/Y188 é mais intensa no dímero 8 Cl/Y188 (M) (onde está presente a mutação Y181C) porque o inibidor se posiciona mais próximo do aminoácido Y188, buscando compensar parcialmente a perda de interações com a mutação Y181C. A interação do inibidor TIBO com o aminoácido H235 é a mais fraca de todas as estudadas aqui e a 8 Cl-TIBO interage com o aminoácido H235 através de apenas uma ligação de hidrogênio fraca do tipo C-H...O.

A existência dos pontos críticos N1...H30' observada nos dímeros 8 Cl/Y181 (S) e 8 Cl/C181 (M) e O4...H30' (H32') verificada nos dímeros 8 Cl/Y188 (S), 8 Cl/Y188 (M) e 9 Cl/Y188 indicam que estas interações se tratam de ligações de hidrogênio fracas. Esse resultado pode ser explorado no desenvolvimento de novas substâncias que sejam resistentes à mutação Y181C pela introdução de substituintes no grupo metílico (C16') que sejam bons aceptores e/ou doadores de prótons, como por exemplo os grupos -OH e -NH₂. Essas substituições poderiam promover a formação de ligações de hidrogênio fortes entre o inibidor e a cadeia principal dos aminoácidos na posição 181 e 188, o que poderia tornar o inibidor menos suscetível a mutações nessas posições, já que estas alteram a cadeia lateral do aminoácido, e desde que não haja uma modificação muito grande na conformação da proteína, como é o caso da mutação Y181C.

A análise das cargas atômicas naturais e da soma das energias eletrônicas de estabilização, $\Sigma\Delta E^{(2)}$, ambas obtidas pelo método NBO, juntamente com o valor da densidade no BCP, indicam que a mutação Y181C afeta a interação do inibidor não somente com o aminoácido dessa posição, mas também com os aminoácidos K101, Y188 e H235. Para os dímeros TIBO/K101 e TIBO/H235 a interação do inibidor é menos efetiva na proteína que apresenta a mutação. Nessa mesma proteína a interação TIBO/Y188 é a mais intensa. Esses resultados apontam que a perda de interações favoráveis entre o inibidor e aminoácido Y181 não podem ser apontadas como a únicas responsáveis pelo surgimento de resistência da enzima transcriptase reversa frente ao inibidor TIBO, sendo necessário também analisar a interação do inibidor com outros aminoácidos do sítio ativo.

O valor de $\Sigma\Delta E^{(2)}$ para a interação do inibidor TIBO com os aminoácidos Y181 (C181), K101, Y188 e H235 indicam que a 8 Cl-TIBO apresenta uma interação mais efetiva com esses aminoácidos do que a 9 Cl-TIBO. Como a atividade biológica observada para a 8 Cl-TIBO é maior que a da 9 Cl-TIBO ($IC_{50} = 6$ nM e 33 nM respectivamente), esse resultado é bastante interessante e mostra que $\Sigma\Delta E^{(2)}$ pode ser utilizado como um parâmetro qualitativo para analisar as diferenças de atividade biológica observadas para diferentes ligantes que atuam sobre um mesmo sítio ativo. Contudo, a análise das interações com outros aminoácidos é necessária para se confirmar se a tendência da interação RT/8 Cl-TIBO ser mais intensa se mantém.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Fauci, A., *Nature Medicine*, **2003**, 9, 839.
- [2] AIDS Epidemic Update: 2004. Disponível em: http://www.unaids.gov/wad2004/report_pdf.html. Acessada em 02/01/2006
- [3] Turner, B. G., Summers, M. F., *J. Mol. Biol.*, **1999**, 285, 1.
- [4] Peçanha, E. P., Antunes, O. A. C., Tanuri, A., *Química Nova*, **2002**, 25, 1108.
- [5] Disponível em: www.niaid.nih.gov/factsheets/howhiv.htm Acessado em 02/01/2006.
- [6] Souza, M. V. N., Almeida, M. V., *Química Nova*, **2003**, 26, 366.
- [7] Pomerantz, R. J., Horn, D., *Nature Medicine*, **2003**, 9, 867.
- [8] Disponível em: http://aidsinfo.nih.gov/other/cbrochure/english/05_en.pdf. Acessada em 02/01/2006.
- [9] De Clercq, E., *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 1297.
- [10] Gulick, R.M., *Clin. Microbiol. Infect.*, **2003**, 9, 186.
- [11] Ren, J., Esnouf, R., Hopkins, A., Ross, C., Jones, Y., Stammers, D., Stuart, D., *Structure*, **1995**, 3, 915.
- [12] Hsiou, Y., Das, K., Ding, J., Clark, A. D., Moereels, H., *Structure*, **2001**, 4, 853.
- [13] Arnold, E., Das, K., Ding, J., Hsiou, Y., Clark, A. D., Jr, Moereels, H., Koymans, L., *et al*, *J. Mol. Biol.*, **1996**, 264, 1085.
- [14] Patel, P. H., Jacobo-Molina, A., Ding, J., Tantillo, C., Clark, A. D. Jr., Raag, R., Nanni, R. G., Hughes, S. H., Arnold, E., *Biochemistry*, **1995**, 34, 5351.
- [15] Huang, H., Chopra, R., Verdine, G. L., Harrison, S. C., *Science*, **1998**, 282, 1669.
- [16] Somasunderam, A., Ferguson, M. R., Rojo, D. R., Thiviyanatham, V., Li, X., O'Brien, W. A., Gorenstein, D. G., *Biochemistry*, **2005**, 44, 10388.
- [17] Frankel, A., Young, J. A. T., *Annu. Rev. Biochem.*, **1998**, 67, 1.
- [18] Kohlstaedt, L.A., Wang, J., Friedman, J.M., Rice, P.A. and Steitz, T.A., *Science*, **1992**, 256, 1783.
- [19] Smerdon, S.J., Jager, J., Wang, J., Kohlstaedt, L.A., Chirino, A.J., Friedman, J.M., Rice, P.A. and Steitz, T.A., *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **1994**, 91, [20] Jacobo-Molina, A. J., Ding, J.,

- Nanni, R.G., Clark, A.D., Jr, Lu, X., Tantillo, C., Williams, R. L., Kamer, G., Ferris, A. L., Clark, P., Hizi, A., Hughes, S. H., Arnold, E., *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **1993**, 90, 6320.
- [21] Ren, J., Esnouf, R., Garman, E., Somers, D., Ross, C., Kirby, I., Keeling, J., Darby, G., Jones, Y., Stuart, D., Stammers, D., *Nature Struct. Biol.*, **1995**, 2, 293.
- [22] Esnouf, R., Ren, J., Ross, R., Jones, Y., Stammers, D., Stuart, D., *Nature Struct. Biol.*, **1995**, 2, 303.
- [23] Ding, J., Das, K., Tantillo, C., Zhang, W., Clark, A. D. Jr., Jessen, S., Lu, X., Hsiou, Y., Jacobo-Molina, A., Andries, K., Pauwels, R., Moereels, H., Koymans, L., Janssen, P. A. J., Smith, R. H. J., Kroeger Koepke, R., Michejda, C. J., Hughes, S. H., Arnold, E., *Structure*, **1995**, 3, 365.
- [24] Unge, T., Knight, S., Bhikhabhai, R., Lovgren, S., Dauter, Z., Wilson, K., Strandberg, B., *Structure*, **1994**, 2, 10, 953.
- [25] Ding, J., Das, K., Hsiou, Y., Zhang, W., Arnold, E., Yadav, P. N. S., Hughes, S. H., *Structure-based drug design*, Ed. Pandi Veerapandian, New York, 41-82, 1997.
- [26] Kensh, O., Restle, T., Wehrl, B. M., Goody, R. S., Steinhoff, H. J., *J. Mol. Biol.*, **2000**, 301, 1029.
- [27] Spence, R. A., Kati W. M., Anderson, K. S., Johnson, K. A., *Science*, **1995**, 267, 988.
- [28] Madrid, M., Jacobo-Molina, A., Ding, J., Arnold, E., *Proteins*, **1999**, 35, 332.
- [29] Madrid, M., Lukin, J. A., Madura, J. D., Ding, J., Arnold, E., *Proteins*, **2001**, 45, 176.
- [30] Ren, J., Nichols, C., Bird, L., Chamberlain, P., Weaver, K., Short, S., Stuart, D. I., Stammers, D. K. *J. Mol. Biol.*, **2001**, 312, 795.
- [31] Mao, C., Sudbeck, E. A., Venkatachalam, T. K., Uckun, F. M., *Biochem. Pharmacol.*, **2000**, 60, 1251.
- [32] Tantillo, C., Ding, J., Jacobo-Molina, A., Nanni, R. G., Boyer, P. L., Hughes, S. H., Pauwels, R., Andries, K., Janssen, P. A., Arnold, E., *J. Mol. Biol.*, **1994**, 243, 369.
- [33] De Clercq, E., *IL Farmaco*, **1999**, 54, 26.
- [34] De Corte, B. L., *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 1689.
- [35] Jorgensen, W. L., Wang, D. P., Rizzo, R. C., Rives, J. T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 2799.

- [36] Kukla, M. J., Breslin, H. J., Pauwels, R., Fedde, C. F., Miranda, M., Scott, M. K., Sherrill, R. G., Raeymaekers, A., Van Gelder, J., Andries, K., Janssen, M. A. C., De Clercq, E., Janssen, P. A., *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 746.
- [37] Kukla, M. J., Breslin, H. J., Diamond C. J., Grous P. P., Ho, C. Y., Miranda, M., Rodgers, J. D., Sherrill, R. G., De Clercq, E., Pauwels, R., Andries, K., Moens, L. J., Janssen, M. A. C., Janssen, P. A., *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 3187.
- [38] Breslin, H. J., Kukla, M. J., Ludovici, D. W., Mohrbacher, R., Ho, W., Miranda, M., Rodgers, J. D., Hitchens, T. K., Leo, G., Gauthier, D. A., Ho, C. Y., Scott, M. K., De Clercq, E., Pauwels, R., Andries, K., Janssen, M. A. C., Janssen, P. A. J., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 771.
- [39] Ho, W., Kukla, M. J., Breslin, H. J., Ludovici, D. W., Grous P. P., Diamond C. J., Miranda, M., Rodgers, J. D., Ho, C. Y., De Clercq, E., Pauwels, R., Andries, ., Janssen, M. A. C., Janssen, P. A. J., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 794.
- [40] Janssen, P. A. J., Lewi. P. J., Arnold, E., Daeyaert, F., de Jonge, M., Heeres, J., Koymans, L., Vinkers, M., Guillemont, J., Pasquier, E., Kukla, M., Ludovici, D., Andries, K., de Bethune, M. P., Pauwels, R., Das, K., Clark Jr., A. D., Frenkel, Y. V., Hughes, S. H., Medaer, B., De Knaep, F., Bohets, H., De Clerck, F., Lampo, A., Williams, P., Stoffels, P., *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 1901.
- [41] Parreira, R. L. T., Abrahão, O., Galembeck, S. E., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 3243.
- [42] Abrahão Jr, O., Nascimento, P. G. B. D., Galembeck, S. E., *J. Comput. Chem.*, **2001**, 22, 1817.
- [43] Saen-oon, S., Hannonguba, S., Wolschann, P., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2003**, 43, 1412.
- [44] Hannonguba, S., Saen-oon, S., Pungpo, S., Wolschann, P., *Monatsh. Chem.*, **2001**, 132, 1157.
- [45] De Clercq, E., *Biochem. Biophys. Acta*, **2002**, 1587, 258.
- [46] Stammers, D. K., Ren, J., Nichols, C. E., Chamberlain, P. P., Weaver, K. L., Short, S. A., *J. Mol. Biol.*, **2004**, 336, 569.
- [47] Hopkins, A. L., Ren, J., Milton, J., Hassen, R. J., Chan, J. H., Stuart, D. I., Stammers, D. K., *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 5912.
- [48] George A. Freeman, C. Webster Andrews III, Andrew L. Hopkins, Gina S. Lowell, Lee T. Schaller, Jill R. Cowan, Stephen S. Gonzales, George W. Koszalka, Richard J. Hazen, Lawrence R. Boone, Rob G. Ferris, Katrina L. Creech, Grace B. Roberts, Steven A. Short, Kurt Weaver,

David J. Reynolds, John Milton, Jingshan Ren, David I. Stuart, David K. Stammers, and Joseph H. Chan, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 5923.

[49] Chamorro, C., Lobaton, E., Bonache, M. C., De Clercq, E., Balzarini, J., Velásquez, S., Felix, A. S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 3085.

[50] Castro, S., Lobaton, E., Perez, M. J. P., Felix, A. S., Cordeiro, A., Andrei, G., Snock, R. et al, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 1158.

[51] Lindberg, J., Sigurðsson, S., Löwgren, S., Andersson, H. O., Sahlberg, C., Noréen, R., Fridborg, K., Zhang, H., Unge, T., *Eur. J. Biochem.*, **2002**, 269, 1670.

[52] Ren, J., Milton, J., Weaver, K. L., Short, S. A., Stuart, D. I., Stammers, D. K., *Structure*, **2000**, 8, 1089.

[53] Ren, J., Nichols, C., Bird, L., Chamberlain, P., Weaver, K., Short, S., Stuart, D. I., Stammers, D. K., *J. Mol. Biol.*, **2001**, 312, 795.

[54] Pata, J. D., Stirtan, W. G., Goldstein, S. W., Steitz, T. A., *PNAS*, **2004**, 101, 29, 10548.

[55] Rizzo, R. C., Wang, D. P., Tirado-Rives, J., Jorgensen, W. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 12898.

[56] Hsiou, Y., Das, K., Ding, J., Clark, A. D., Moereels, H., *Structure*, **2001**, 4, 853.

[57] Blagovic, M. U., Tirado-Rives, J., Jorgensen, W. L., *J. Am. Chem Soc*, **2003**, 125, 6016.

[58] Das, K., Clark, A. D., Lewi, P. J., Heeres, J., Jonge, M. R., Koymans, L. M. H., Vinkers, H. M., *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 2550.

[59] Hunter, C. A., Lawson, K. R., Perkins, J., Urch, C. J., *J. Chem. Soc., Perkins Trans. 2*, **2001**, 651.

[60] Meyer, E. A., Castellano, R. K., Diederich, F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 11, 1210.

[61] Brandl, M., Weiss, M. S., Jabs, A., Suhnel, J., Hilgenfeld, R., *J. Mol. Biol.*, **2001**, 307, 357.

[62] Reed, A. E., Curtiss, L. A., Weinhold, F., *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 899.

[63] Reed, A. E., Weinstock, R. B., Weinhold, F., *J. Chem. Phys.*, **1985**, 83, 735.

[64] Bader, R. F. W., *Atoms in Molecules – A Quantum Theory*, International Series of Monographs on Chemistry, no 22, Oxford University Press, Oxford, 1990.

[65] Matta, C. F., Castillo, N., Boyd, R. J., *J. Phys. Chem. B*, **2006**, 110, 563.

[66] Mao, L., Wang, Y., Hu, X., *J. Chem. Phys. B*, **2003**, 107, 3963.

[67] Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., Shindyalov, I. N., Bourne, P. E., *Nucl. Acid Res.*, **2000**, 28, 235.

- [68] Sayle, R., *Molecular Graphics Visualization Tool*, Glaxo Research and Development, Greeford, Middlesex, UK, 1994.
- [69] Gosper, J. J., *BabelWin A Molecular Structure Information Interchange Hub*, Brunel University, 1998.
- [70] Schaftenaar, G., Noordik, J. H., *Molden: a pre and post –processing program for molecular and electronic structures*, *J. Comput. Aided Mol. Design*, **2000**, 14, 123.
- [71] Gaussian 98, Revision A.9, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
- [72] Lee, C., Yang, W., Parr, R. G., *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785.
- [73] E.D. Glendening, J.K. Badenhoop, A.E. Reed, J.E. Carpenter, J.A. Bohmann, C.M. Morales, F. Weinhold, NBO 5.0, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 2001.
- [74] F. Biegler-König, J. Schönbohm and D. Bayles, *J. Comput. Chem.*, **2001**, 22, 545.
- [75] Pettersen, E.F., Goddard, T.D., Huang, C.C., Couch, G.S., Greenblatt, D.M., Meng, E.C., and Ferrin, T.E., *J. Comput. Chem.*, **2004**, 25, 1605.
- [76] Xantheas, S. S. *J. Chem. Phys.*, **1994**, 100, 7523.
- [77] Xantheas, S. S. *J. Chem. Phys.*, **1996**, 104, 8821.
- [78] Perdew, J. D., Wang, Y., *Phys Rev B*, **1986**, 33, 8800.
- [79] Boys, S. F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.*, **1970**, 19, 553.
- [80] Gonzalez-Moa, M. J., Teran, C., Mosquera, R., *Tetrahedron*, **2003**, 59, 4901.
- [81] Sirois, S., Proynov, E. I., Truchon, J. F., Tsoukas, C. M., Salahub, D. R., *J. Comput. Chem.*, **2003**, 24, 1110.

- [82] Júnior, O. A., Tese de Doutorado, Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2001.
- [83] Allen, F., Motherwell, W. D. S., *Acta Cryst.*, **2002**, B58, 407.
- [84] Allen, F., Bird, C. M., Rowland, R. S., Raithby, P. R., *Acta Cryst.*, **1997**, B53, 680.
- [85] Narayanan, S. J., Sridevi, B., Chandrashekar, T. K., Vij, A., Roy, R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 3394.
- [86] Potrzebowski, M. J., Michalska, M., Koziol, A. E., Kazmierski, S., Lis, T., Pluskowski, J., Ciesielski, W., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4209.
- [87] Borrmann, H., Person, I., Sandström, Stålhandske, C. M. V., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **2000**, 2, 393.
- [88] Rovira, C., Novoa, J. J., *Chem. Phys. Lett.*, **1997**, 279, 140.
- [89] Desiraju, G. R., *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 565.
- [90] Aakeröy, C. B., Evans, T. A., Seddon, K. R., Pálinko, I., *New J. Chem.*, **1999**, 145.
- [91] Keegstra, E. M. D., Spek, A. L., Zwikker, J. W., Jenneskens, L. W., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1994**, 1633.
- [92] Desiraju, G. R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, 34, 2311.
- [93] Derewenda, Z. S., Lee, L., Derewenda, U., *J. Mol. Biol.*, **1995**, 252, 248.
- [94] Steiner, T., Saenger, W., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 2087.
- [95] Gibb, C. L. D., Stevens, E. D., Gibb, B. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 5849.
- [96] Balamurugan, V., Jacob, W., Mukherjee, J., Mukherjee, R., *CrystEngComm*, **2004**, 6, 396.
- [97] Müller, G., Lutz, M., Harder, S., *Acta Crystallog. Sect. B*, **1996**, 52, 1014.
- [98] Shishkin, O. V., Elstner, M., Frauenheim, T., Suhai, S., *Int. J. Mol. Sci.*, 2003, 4, 537.
- [99] Brandl, M., Lidauer, K., Meyer, M., Sühnel, J., *Theor. Chem. Acc.*, 1999, 101, 103.
- [100] Marjo, C. E., Bishop, R., Craig, D. C., Scudder, M. L., *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, 5, 863.
- [101] Smith, R. H. J., Jorgensen, W. L., Rives, J. T., Lamb, M. L., Janssen, P. A., et al, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 5272.
- [102] Martinez, J. V., Ortega, S. H., Rubio, M., Li, D. T., Swearingen, J. K., et al, *J. Chem. Cryst.*, **2004**, 34, 8, 533.
- [103] Venkatachalam, T. K., Sudbeck, E., Uckun, F. M., *J. Mol. Struct.*, **2004**, 687, 45.
- [104] Li, Q., Mak, T. C. W., *Acta Cryst.*, **1997**, B53, 252.
- [105] Li, Q., Mak, T. C. W., *Acta Cryst.*, **1996**, B52, 989.

- [106] Seth, S., Biswas, A., Banerjee, A., Chattopadhyay, S. K., Ghosh, S., *Acta Cryst.*, **1996**, C52, 2377.
- [107] Ramnathan, A., Sivakumar, K., Subramanian, K., Meerarani, D., Ramadas, K., Fun, H. K., *Acta Cryst.*, **1996**, C52, 139.
- [108] Ramnathan, A., Sivakumar, K., Subramanian, K., Meerarani, D., Ramadas, K., Fun, H. K., *Acta Cryst.*, **1996**, C52, 656.
- [109] Ramnathan, A., Sivakumar, K., Subramanian, K., *Acta Cryst.*, **1995** C51, 2446.
- [110] Lee, C. R., Tang, T. H., Chen, L., Wang, C. C., Wang, Y., *J. Phys. Chem. Solids*, **2004**, 65, 1957.
- [111] Bharatam P. V., Amita, Gupta, A., Kaur, D., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 1759.
- [112] Wennmohs, F., Staemmler, V., Schindler, M., *J. Phys. Chem.*, **2003**, 119, 6, 3208.
- [113] François, S., Rohmer, M. M., Benard., M., Moreland, A. C., Rauchfuss, T. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 12743.
- [114] Popelier, P., *Atoms in Molecules: An Introduction*, Prentice Hall, England, 112-117, 2000.
- [115] Cremer, D., Kraka, E., Slee, T. S., Bader, R. F. W., Lau, C. D. H., Nguyen-Ding, T. T., MacDougall, P. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 5069.
- [116] Bader, R. F. W., Slee, T. S., Cremer, D., Kraka, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 5061.
- [117] Domagala, M., Grabowski, S. J., Urbaniak, K., Mloston, G., *J. Phys. Chem. A*, **2003**, 107, 2730.
- [118] Matta, C. F., Bader, R. F. W., *Proteins Struct. Funct. Genet.*, **2000**, 40, 310.
- [119] Matta, C. F., Bader, R. F. W., *Proteins Struct. Funct. Genet.*, **2002**, 48, 519.
- [120] Matta, C. F., Bader, R. F. W., *Proteins Struct. Funct. Genet.*, **2003**, 52, 360.
- [121] Shishkin, O. V., Elstner, M., Frauenheim, T., Suhai, S., *Int. J. Mol. Sci*, **2003**, 4, 537.
- [122] Brandl, M., Lidauer, K., Meyer, M., Sühnel, J., *Theor. Chem. Acc*, **1999**, 101, 103.
- [123] Vila, A., Mosquera, R. A., *Chem. Phys*, **2003**, 291, 73.
- [124] Taylor, R.; Kennard, O., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 5063.
- [125] Desiraju, G. R., *Acc. Chem. Res.*, **1991**, 24, 290.
- [126] Derewenda, Z. S.; Derewenda, U.; Kobos, P., *J. Mol. Biol.*, **1994**, 241, 83.
- [127] Derewenda, Z. S.; Lee, L.; Derewenda, U., *J. Mol. Biol.*, **1995**, 252, 248.
- [128] Jiang, L.; Lai, L., *J. Biol. Chem.*, **2002**, 277, 37732

- [129] Pierce, A. C.; Sandretto, K. L.; Bemis, G. W., *Proteins*, **2002**, 49, 567.
- [130] Sarkhel, S.; Desiraju, G. R., *Proteins*, **2004**, 54, 247
- [131] Metrangolo, P., Neukirch, H., Pilati, T., Resnati, G., *Acc. Chem. Res.*, **2005**, 38, 386.
- [132] Grabowski, S. J., *J. Phys. Org. Chem.*, **2004**, 17, 18.
- [133] Bone, R. G. A., Bader, R. F. W., *J. Phys. Chem.*, **1996**, 100, 10892.
- [134] Macchi, P., Proserpio, D. M., Sironi, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 13429.
- [135] Koch, W., Frenking, G., Gauss, J., Cremer, D., Collins, J. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5917.
- [136] Rozas, I., Alkorta, I., Elguero, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 11154.
- [137] Černý, J., Hobza, P., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2005**, 7, 1624.
- [138] Grimme, S., Diedrich, C., Korth, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 625.
- [139] Ye, X., Li, Z. H., Wang, W., Fan, K., Xu, W., Hua, Z., *Chem. Phys. Lett.*, **2004**, 397, 56.
- [140] Chalasiński, G., Szczeniński, M. M., *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 4227.

ANEXOS

Tabela S1: Comprimentos de ligação (em Å) para o dímero 8 Cl/Y181.

	HF/3-21G	HF/6-31+G(d,p)
Aminoácido		
N1-C2	1,466	1,466
C2-C3	1,502	1,502
C3-O4	1,220	1,221
C2-C5	1,541	1,540
C5-C6	1,524	1,524
C6-C7	1,383	1,383
C6-C8	1,397	1,397
C7-C9	1,382	1,382
C8-C10	1,401	1,401
C9-C11	1,368	1,367
C11-O12	1,372	1,372
N1-H13	0,999	0,998
N1-H14	1,000	1,000
C2-H15	1,078	1,081
C3-O16	1,340	1,317
C5-H17	1,077	1,078
C5-H18	1,080	1,082
C7-H19	1,074	1,076
C8-H20	1,073	1,076
C9-H21	1,069	1,075
C10-H22	1,072	1,077
O12-H23	0,964	0,947
O16-H24	0,969	0,953
Inibidor		
N1'-C2'	1,453	1,454
N1'-C3'	1,433	1,434
C3'-S4'	1,682	1,683
C3'-N5'	1,382	1,381
C2'-C6'	1,330	1,331
N5'-C7'	1,424	1,424
C7'-C8'	1,487	1,487
C8'-N9'	1,464	1,464
N9'-C10'	1,434	1,434
C6'-C11'	1,398	1,398
C11'-C12'	1,423	1,423
C12'-C13'	1,763	1,763
C12'-C14'	1,418	1,418
C2'-C15'	1,427	1,427
C8'-C16'	1,464	1,465
N9'-C17'	1,518	1,518
C17'-C18'	1,520	1,520
C18'-C19'	1,321	1,320
C19'-C20'	1,487	1,487
C19'-C21'	1,508	1,508
N1'-H22'	0,995	0,993
C7'-H23'	1,076	1,075
C7'-H24'	1,080	1,080
C8'-H25'	1,081	1,082
C10'-H26'	1,076	1,075
C10'-H27'	1,083	1,084
C14'-H28'	1,069	1,072
C15'-H29'	1,069	1,073
C16'-H30'	1,071	1,072
C16'-H31'	1,090	1,090
C16'-H32'	1,082	1,082
C17'-H33'	1,074	1,074
C17'-H34'	1,082	1,082
C18'-H35'	1,070	1,072
C20'-H36'	1,091	1,092
C20'-H37'	1,075	1,075
C20'-H38'	1,089	1,091
C21'-H39'	1,086	1,088
C21'-H40'	1,087	1,087
C21'-H41'	1,079	1,079

Tabela S2: Ângulos de ligação (em °) para o dímero 8 Cl/Y181.

	HF 3-21G	HF 6-31+G(d,p)
Aminoácido		
N1-C2-C3	102,8	102,8
C2-C3-O4	120,5	120,5
C3-C2-C5	107,9	107,9
C2-C5-C6	115,8	115,9
C5-C6-C7	120,1	120,1
C5-C6-C8	122,1	122,1
C6-C7-C9	121,9	121,8
C6-C8-C10	121,0	121,0
C7-C9-C11	119,9	119,9
C9-C11-O12	116,4	116,4
C2-N1-H13	113,1	109,3
C2-N1-H14	115,8	110,1
C3-C2-H15	111,0	111,8
C2-C3-O16	116,1	117,0
C2-C5-H17	105,5	105,9
C2-C5-H18	106,8	107,0
C6-C7-H19	119,3	119,5
C6-C8-H20	119,9	120,1
C7-C9-H21	121,4	121,0
C8-C10-H22	120,2	120,3
C11-O12-H23	113,3	110,5
C3-O16-H24	112,6	108,6
Inibidor		
C2'-N1'-C3'	106,6	106,5
N1'-C3'-S4'	127,1	127,1
N1'-C3'-N5'	107,8	107,8
N1'-C2'-C6'	105,5	105,5
C3'-N5'-C7'	120,5	120,5
N5'-C7'-C8'	110,2	110,2
C7'-C8'-N9'	116,2	116,1
C8'-N9'-C10'	112,6	112,7
C2'-C6'-C11'	126,2	126,2
C6'-C11'-C12'	118,1	118,1
C11'-C12'-C13'	120,5	120,5
C11'-C12'-C14'	118,8	118,8
N1'-C2'-C15'	135,6	135,5
C7'-C8'-C16'	100,6	100,6
C8'-N9'-C17'	123,7	123,7
N9'-C17'-C18'	109,5	109,6
C17'-C18'-C19'	130,8	130,8
C18'-C19'-C20'	107,3	107,3
C18'-C19'-C21'	121,5	121,5
C2'-N1'-H22'	129,7	130,2
N5'-C7'-H23'	108,1	108,0
N5'-C7'-H24'	108,9	108,9
C7'-C8'-H25'	111,0	110,9
N9'-C10'-H26'	109,4	109,6
N9'-C10'-H27'	113,7	113,8
C12'-C14'-H28'	121,0	121,2
C2'-C15'-H29'	121,4	121,5
C8'-C16'-H30'	114,2	113,7
C8'-C16'-H31'	113,5	114,0
C8'-C16'-H32'	110,3	110,7
N9'-C17'-H33'	107,7	107,7
N9'-C17'-H34'	109,0	109,1
C17'-C18'-H35'	109,1	109,3
C19'-C20'-H36'	112,6	112,5
C19'-C20'-H37'	111,5	111,8
C19'-C20'-H38'	111,3	112,0
C19'-C21'-H39'	111,2	111,6
C19'-C21'-H40'	110,8	111,1
C19'-C21'-H41'	110,6	110,9

Tabela S3: Ângulos diedros (em °) para o dímero 8 Cl/Y181.

	HF 3-21G	HF 6-31+G(d,p)
Aminoácido		
N1-C2-C3-O4	-27,5	-27,5
C4-C3-C2-C5	89,9	89,8
N1-C2-C5-C6	-177,0	-176,9
C2-C5-C6-C7	81,9	81,8
C2-C5-C6-C8	-95,8	-95,8
C5-C6-C7-C9	-177,1	-177,1
C5-C6-C8-C10	177,4	177,3
C6-C7-C9-C11	0,0	0,0
C7-C9-C11-O12	174,1	174,1
C3-C2-N1-H13	24,8	41,7
C3-C2-N1-H14	-110,5	-75,4
C4-C3-C2-H15	-147,7	-146,7
N1-C2-C3-O16	154,0	151,7
N1-C2-C5-H17	61,0	61,2
N1-C2-C5-H18	-54,2	-54,0
C5-C6-C7-H19	2,5	2,6
C5-C6-C8-H20	-2,3	-2,2
C6-C7-C9-H21	178,6	178,8
C6-C8-C10-H22	-178,9	-178,7
C9-C11-O12-H23	177,8	177,6
C2-C3-O16-H24	177,5	179,6
Inibidor		
C2'-N1'-C3'-S4'	179,0	179,0
C2'-N1'-C3'-N5'	-0,2	-0,3
C3'-N1'-C2'-C6'	0,1	0,0
N1'-C3'-N5'-C7'	160,6	160,6
C3'-N5'-C7'-C8'	129,5	129,5
N5'-C7'-C8'-N9'	48,4	48,4
C7'-C8'-N9'-C10'	30,2	30,2
N1'-C2'-C6'-C11'	169,6	169,6
C2'-C6'-C11'-C12'	0,1	0,0
C6'-C11'-C12'-C13'	-177,0	-177,0
C6'-C11'-C12'-C14'	0,0	0,0
C3'-N1'-C2'-C15'	167,1	167,1
N5'-C7'-C8'-C16'	159,4	159,4
C7'-C8'-N9'-C17'	179,8	179,7
C8'-N9'-C17'-C18'	112,0	111,9
N9'-C17'-C18'-C19'	153,8	153,7
C17'-C18'-C19'-C20'	176,9	176,9
C17'-C18'-C19'-C21'	-1,0	-1,0
C6'-C2'-N1'-H22'	-178,4	-176,5
C3'-N5'-C7'-H23'	10,5	10,5
C3'-N5'-C7'-H24'	-106,9	-106,2
N5'-C7'-C8'-H25'	-78,5	-78,6
C8'-N9'-C10'-H26'	149,8	149,2
C8'-N9'-C10'-H27'	31,9	32,1
C11'-C12'-C14'-H28'	-179,0	-179,2
N1'-C2'-C15'-H29'	12,2	12,3
C7'-C8'-C16'-H30'	178,0	-178,7
C7'-C8'-C16'-H31'	57,7	60,4
C7'-C8'-C16'-H32'	-61,8	-59,3
C8'-N9'-C17'-H33'	-5,3	-5,2
C8'-N9'-C17'-H34'	-122,8	-122,1
N9'-C17'-C18'-H35'	-27,5	-28,3
C18'-C19'-C20'-H36'	137,7	129,6
C18'-C19'-C20'-H37'	17,2	8,8
C18'-C19'-C20'-H38'	-103,7	-112,2
C18'-C19'-C21'-H39'	-131,2	-127,1
C18'-C19'-C21'-H40'	109,4	113,8
C18'-C19'-C21'-H41'	-10,8	-6,4

Tabela S4: Comprimentos de ligação (em Å) para os monômeros TIBO.

8 Cl(S)		8 Cl(M)		9 Cl	
N1-C2	1,453	N1-C2	1,434	N1-C2	1,35
N1-C3	1,434	N1-C3	1,429	N1-C3	1,346
C3-S4	1,683	C3-S4	1,697	C3-S4	1,69
C3-N5	1,382	C3-N5	1,396	C3-N5	1,366
C2-C6	1,330	C2-C6	1,338	C2-C6	1,427
N5-C7	1,424	N5-C7	1,438	N5-C7	1,463
C7-C8	1,487	C7-C8	1,487	C7-C8	1,536
C8-N9	1,464	C8-N9	1,448	C8-N9	1,463
N9-C10	1,434	N9-C10	1,434	N9-C10	1,464
C6-C11	1,399	C6-C11	1,400	C6-C11	1,409
C11-C12	1,424	C11-C12	1,433	C11-C12	1,379
C12-C13	1,763	C12-C13	1,741	C12-C13	1,379
C12-C14	1,418	C12-C14	1,411	C13-C14	1,691
C2-C15	1,428	C2-C15	1,412	C2-C15	1,395
C8-C16	1,464	C8-C16	1,469	C8-C16	1,520
N9-C17	1,518	N9-C17	1,514	N9-C17	1,472
C17-C18	1,519	C17-C18	1,520	C17-C18	1,497
C18-C19	1,321	C18-C19	1,323	C18-C19	1,322
C19-C20	1,487	C19-C20	1,482	C19-C20	1,498
C19-C21	1,508	C19-C21	1,504	C19-C21	1,492
N1-H22	0,994	N1-H22	0,994	N1-H22	0,995
C7-H23	1,077	C7-H23	1,076	C7-H23	1,082
C7-H24	1,080	C7-H24	1,082	C7-H24	1,077
C8-H25	1,080	C8-H25	1,080	C8-H25	1,087
C10-H26	1,075	C10-H26	1,076	C10-H26	1,078
C10-H27	1,083	C10-H27	1,082	C10-H27	1,066
C14-H28	1,069	C14-H28	1,068	C12-H28	1,071
C15-H29	1,069	C15-H29	1,070	C15-H29	1,071
C16-H30	1,084	C16-H30	1,087	C16-H30	1,082
C16-H31	1,089	C16-H31	1,090	C16-H31	1,087
C16-H32	1,081	C16-H32	1,075	C16-H32	1,079
C17-H33	1,086	C17-H33	1,086	C17-H33	1,091
C17-H34	1,082	C17-H34	1,085	C17-H34	1,086
C18-H35	1,071	C18-H35	1,070	C18-H35	1,063
C20-H36	1,090	C20-H36	1,091	C20-H36	1,086
C20-H37	1,074	C20-H37	1,090	C20-H37	1,088
C20-H38	1,090	C20-H38	1,074	C20-H38	1,083
C21-H39	1,086	C21-H39	1,087	C21-H39	1,088
C21-H40	1,087	C21-H40	1,087	C21-H40	1,087
C21-H41	1,079	C21-H41	1,080	C21-H41	1,080

Tabela S5: Ângulos de ligação (em °) para os monômeros TIBO.

8 Cl(S)		8 Cl(M)		9 Cl	
C2-N1-C3	106,6	C2-N1-C3	107,0	C2-N1-C3	107,3
N1-C3-S4	127,1	N1-C3-S4	126,6	N1-C3-S4	124,0
N1-C3-N5	107,7	N1-C3-N5	107,4	N1-C3-N5	111,0
N1-C2-C6	105,5	N1-C2-C6	106,3	N1-C2-C6	107,5
C3-N5-C7	120,5	C3-N5-C7	120,4	C3-N5-C7	120,8
N5-C7-C8	110,3	N5-C7-C8	115,4	N5-C7-C8	114,3
C7-C8-N9	116,1	C7-C8-N9	118,6	C7-C8-N9	111,2
C8-N9-C10	112,6	C8-N9-C10	113,2	C8-N9-C10	109,9
C2-C6-C11	126,2	C2-C6-C11	125,6	C2-C6-C11	119,1
C6-C11-C12	118,0	C6-C11-C12	117,2	C6-C11-C12	119,9
C11-C12-C13	120,5	C11-C12-C13	120,9	C11-C12-C13	120,8
C11-C12-C14	118,8	C11-C12-C14	119,8	C12-C13-C14	118,9
N1-C2-C15	135,6	N1-C2-C15	135,5	N1-C2-C15	133,3
C7-C8-C16	100,6	C7-C8-C16	100,1	C7-C8-C16	110,3
C8-N9-C17	123,7	C8-N9-C17	121,8	C8-N9-C17	125,0
N9-C17-C18	109,6	N9-C17-C18	111,7	N9-C17-C18	111,4
C17-C18-C19	130,9	C17-C18-C19	131,0	C17-C18-C19	125,1
C18-C19-C20	107,3	C18-C19-C20	106,2	C18-C19-C20	121,2
C18-C19-C21	121,5	C18-C19-C21	122,8	C18-C19-C21	122,4
C2-N1-H22	129,7	C2-N1-H22	129,6	C2-N1-H22	129,7
N5-C7-H23	108,0	N5-C7-H23	107,1	N5-C7-H23	107,7
N5-C7-H24	109,0	N5-C7-H24	106,5	N5-C7-H24	107,0
C7-C8-H25	111,0	C7-C8-H25	111,3	C7-C8-H25	105,3
N9-C10-H26	109,5	N9-C10-H26	109,3	N9-C10-H26	111,5
N9-C10-H27	113,7	N9-C10-H27	113,6	N9-C10-H27	111,1
C12-C14-H28	120,9	C12-C14-H28	121,2	C11-C12-H28	119,6
C2-C15-H29	121,4	C2-C15-H29	120,9	C2-C15-H29	120,4

C8-C16-H30	112,6	C8-C16-H30	111,7	C8-C16-H30	111,5
C8-C16-H31	113,4	C8-C16-H31	113,1	C8-C16-H31	107,8
C8-C16-H32	110,9	C8-C16-H32	112,3	C8-C16-H32	113,5
N9-C17-H33	108,0	N9-C17-H33	106,7	N9-C17-H33	110,6
N9-C17-H34	108,7	N9-C17-H34	108,9	N9-C17-H34	107,5
C17-C18-H35	109,1	C17-C18-H35	108,9	C17-C18-H35	118,0
C19-C20-H36	112,5	C19-C20-H36	112,5	C19-C20-H36	110,9
C19-C20-H37	111,5	C19-C20-H37	111,3	C19-C20-H37	110,6
C19-C20-H38	111,3	C19-C20-H38	112,1	C19-C20-H38	111,7
C19-C21-H39	111,2	C19-C21-H39	111,4	C19-C21-H39	110,6
C19-C21-H40	111,0	C19-C21-H40	110,8	C19-C21-H40	110,2
C19-C21-H41	110,6	C19-C21-H41	110,6	C19-C21-H41	113,1

Tabela S6: Ângulos diedros (em °) para os monômeros TIBO.

8 Cl (S)		8 Cl (M)		9 Cl	
C2-N1-C3-S4	179,0	C2-N1-C3-S4	179,4	C2-N1-C3-S4	-177,3
C2-N1-C3-N5	-0,3	C2-N1-C3-N5	1,8	C2-N1-C3-N5	0,3
C3-N1-C2-C6	0,0	C3-N1-C2-C6	0,3	C3-N1-C2-C6	-0,3
N1-C3-N5-C7	160,7	N1-C3-N5-C7	172,6	N1-C3-N5-C7	178,3
C3-N5-C7-C8	129,5	C3-N5-C7-C8	132,8	C3-N5-C7-C8	-156,5
N5-C7-C8-N9	48,3	N5-C7-C8-N9	33,0	N5-C7-C8-N9	-57,9
C7-C8-N9-C10	30,3	C7-C8-N9-C10	40,4	C7-C8-N9-C10	93,0
N1-C2-C6-C11	169,7	N1-C2-C6-C11	175,4	N1-C2-C6-C11	178,9
C2-C6-C11-C12	0,0	C2-C6-C11-C12	2,8	C2-C6-C11-C12	-0,4
C6-C11-C12-C13	-176,9	C6-C11-C12-C13	-178,0	C6-C11-C12-C13	0,6
C6-C11-C12-C14	0,0	C6-C11-C12-C14	-0,3	C11-C12-C13-C14	179,0
C3-N1-C2-C15	167,2	C3-N1-C2-C15	-179,0	C3-N1-C2-C15	178,2
N5-C7-C8-C16	159,4	N5-C7-C8-C16	144,8	N5-C7-C8-C16	68,3
C7-C8-N9-C17	180,0	C7-C8-N9-C17	-168,6	C7-C8-N9-C17	-73,9
C8-N9-C17-C18	111,9	C8-N9-C17-C18	121,8	C8-N9-C17-C18	-174,4
N9-C17-C18-C19	153,7	N9-C17-C18-C19	164,4	N9-C17-C18-C19	171,1
C17-C18-C19-C20	176,9	C17-C18-C19-C20	-179,6	C17-C18-C19-C20	-179,6
C17-C18-C19-C21	-0,9	C17-C18-C19-C21	0,0	C17-C18-C19-C21	0,8
C6-C2-N1-H22	-178,5	C6-C2-N1-H22	-178,8	C6-C2-N1-H22	-178,6
C3-N5-C7-H23	10,6	C3-N5-C7-H23	10,4	C3-N5-C7-H23	81,4
C3-N5-C7-H24	-106,9	C3-N5-C7-H24	-104,1	C3-N5-C7-H24	-33,7
N5-C7-C8-H25	-78,8	N5-C7-C8-H25	-94,8	N5-C7-C8-H25	-175,2
C8-N9-C10-H26	149,8	C8-N9-C10-H26	149,2	C8-N9-C10-H26	151,6
C8-N9-C10-H27	31,8	C8-N9-C10-H27	31,0	C8-N9-C10-H27	35,5
C11-C12-C14-H28	-179,1	C11-C12-C14-H28	180,0	C6-C11-C12-H28	177,3
N1-C2-C15-H29	12,3	N1-C2-C15-H29	1,6	N1-C2-C15-H29	1,9
C7-C8-C16-H30	174,7	C7-C8-C16-H30	175,4	C7-C8-C16-H30	-174,4
C7-C8-C16-H31	54,7	C7-C8-C16-H31	56,2	C7-C8-C16-H31	68,2
C7-C8-C16-H32	-65,5	C7-C8-C16-H32	-64,0	C7-C8-C16-H32	-49,3
C8-N9-C17-H33	-7,3	C8-N9-C17-H33	1,8	C8-N9-C17-H33	63,5
C8-N9-C17-H34	-123,7	C8-N9-C17-H34	-113,6	C8-N9-C17-H34	-53,2
N9-C17-C18-H35	-27,3	N9-C17-C18-H35	-16,5	N9-C17-C18-H35	-10,1
C18-C19-C20-H36	137,4	C18-C19-C20-H36	-135,2	C18-C19-C20-H36	-121,1
C18-C19-C20-H37	16,8	C18-C19-C20-H37	106,7	C18-C19-C20-H37	120,1
C18-C19-C20-H38	-104,1	C18-C19-C20-H38	-14,4	C18-C19-C20-H38	-0,3
C18-C19-C21-H39	-131,2	C18-C19-C21-H39	-125,2	C18-C19-C21-H39	-122,6
C18-C19-C21-H40	109,5	C18-C19-C21-H40	115,5	C18-C19-C21-H40	119,3
C18-C19-C21-H41	-10,7	C18-C19-C21-H41	-4,5	C18-C19-C21-H41	-1,4

Tabela S7: Comprimentos de ligação (em Å) para os monômeros Y181 e C181.

Y181 (S)		C181 (mutante)		Y181 (9Cl)	
N1-C2	1,466	N1-C2	1,447	N1-C2	1,454
C2-C3	1,501	C2-C3	1,517	C2-C3	1,526
C3-O4	1,22	C3-O4	1,241	C3-O4	1,238
C2-C5	1,541	C3-O5	1,334	C2-C5	1,537
C5-C6	1,523	C2-C6	1,511	C5-C6	1,513
C6-C7	1,384	C6-S7	1,902	C6-C7	1,394
C6-C8	1,397	N1-H8	0,998	C6-C8	1,393
C7-C9	1,382	N1-H9	0,999	C7-C9	1,39
C8-C10	1,401	C2-H10	1,078	C8-C10	1,379
C9-C11	1,368	O5-H11	0,969	C9-C11	1,385
C11-O12	1,371	C6-H12	1,077	C11-O12	1,372
N1-H13	1	C6-H13	1,078	N1-H13	1,001
N1-H14	1,002	S7-H14	1,351	N1-H14	1,003
C2-H15	1,077			C2-H15	1,08
C3-O16	1,339			C3-O16	1,334

C5-H17	1,085	C5-H17	1,085
C5-H18	1,083	C5-H18	1,084
C7-H19	1,074	C7-H19	1,073
C8-H20	1,073	C8-H20	1,073
C9-H21	1,069	C9-H21	1,069
C10-H22	1,073	C10-H22	1,073
O12-H23	0,964	O12-H23	0,963
O16-H24	0,969	O16-H24	0,97

Tabela S8: Ângulos de ligação (em °) para monômeros Y181 e C181.

Y181 (S)		C181 (M)		Y181 (9CI)	
N1-C2-C3	102,8	N1-C2-C3	101,9	N1-C2-C3	109,2
C2-C3-O4	120,4	C2-C3-O4	120,5	C2-C3-O4	120,6
C3-C2-C5	107,9	C2-C3-O5	115,6	C3-C2-C5	110,6
C2-C5-C6	115,8	C3-C2-C6	110,6	C2-C5-C6	113,9
C5-C6-C7	120,1	C2-C6-S7	111,5	C5-C5-C7	121,1
C5-C6-C8	122,1	C2-N1-H8	113,6	C5-C6-C8	120,7
C6-C7-C9	121,9	C2-N1-H9	116,7	C6-C7-C9	121
C6-C8-C10	121	C3-C2-H10	110,1	C6-C8-C10	121,3
C7-C9-C11	119,9	C3-O5-H11	113,2	C7-C9-C11	119,3
C9-C11-O12	116,5	C2-C6-H12	108,7	C9-C11-O12	120,7
C2-N1-H13	112,1	C2-C6-H13	109,8	C2-N1-H13	114,5
C2-N1-H14	114,5	C6-S7-H14	96,7	C2-N1-H14	113,1
C3-C2-H15	111,4			C3-C2-H15	107
C2-C3-O16	116,2			C2-C3-O16	115,1
C2-C5-H17	107,4			C2-C5-H17	107,1
C2-C5-H18	106,2			C2-C5-H18	107,9
C6-C7-H19	119,3			C6-C7-H19	119,8
C6-C8-H20	119,8			C6-C8-H20	119
C7-C9-H21	121,5			C7-C9-H21	121,6
C8-C10-H22	120,1			C8-C10-H22	120
C11-O12-H23	113,3			C11-O12-H23	112,6
C3-O16-H24	112,6			C3-O16-H24	112,4

Tabela S9: Ângulos diedros (em °) para monômeros Y181 e C181.

Y181 (S)		C181 (M)		Y181 (9CI)	
N1-C2-C3-O4	-27,5	N1-C2-C3-O4	-29,1	N1-C2-C3-O4	-51,4
O4-C3-C2-C5	89,9	N1-C2-C3-O5	152,3	O4-C3-C2-C5	71,0
N1-C2-C5-C6	-177,0	O4-C3-C2-C6	88,3	N1-C2-C5-C6	170,8
C2-C5-C6-C7	82,0	N1-C2-C6-S7	176,6	C2-C5-C6-C7	86,3
C2-C5-C6-C8	-95,8	C3-C2-N1-H8	29,9	C2-C5-C6-C8	-91,8
C5-C6-C7-C9	-177,1	C3-C2-N1-H9	-107,9	C5-C6-C7-C9	-178,3
C5-C6-C8-C10	177,4	O4-C3-C2-H10	-148,4	C5-C6-C8-C10	178,2
C6-C7-C9-C11	0,0	C2-C3-O5-H11	175,4	C6-C7-C9-C11	0,0
C7-C9-C11-O12	174,2	N1-C2-C6-H12	-63,9	C9-C9-C11-O12	-178,5
C3-C2-N1-H13	34,4	N1-C2-C6-H13	56,2	C3-C2-N1-H13	-175,8
C3-C2-N1-H14	-95,9	C2-C6-S7-H14	167,6	C3-C2-N1-H14	51,8
O4-C3-C2-H15	-147,6			O4-C3-C2-H15	-169,8
N1-C2-C3-O16	153,9			N1-C2-C3-O16	129,0
N1-C2-C5-H17	59,2			N1-C2-C5-H17	49,7
N1-C2-C5-H18	-54,6			N1-C2-C5-H18	-66,0
C5-C6-C7-H19	2,4			C5-C6-C7-H19	2,1
C5-C6-C8-H20	-2,6			C5-C6-C8-H20	-0,8
C6-C7-C9-H21	178,5			C6-C7-C9-H21	-179,6
C6-C8-C10-H22	-179,1			C6-C8-C10-H22	180,0
C9-C11-O12-H23	178,7			C9-C11-O12-H23	179,2
C2-C3-O16-H24	177,3			C2-C3-O16-H24	177,9

Tabela S10: Comprimentos de ligação (em Å) para os dímeros TIBO/Y181.

8 CI/Y181 (S)		8 CI/Y181 (M)		9 CI/Y181	
		Aminoácido			
N1-C2	1,466	N1-C2	1,448	N1-C2	1,454
C2-C3	1,502	C2-C3	1,517	C2-C3	1,526
C3-O4	1,220	C3-O4	1,241	C3-O4	1,238
C2-C5	1,541	C3-O5	1,334	C2-C5	1,537
C5-C6	1,524	C2-C6	1,511	C5-C6	1,514

C6-C7	1,383	C6-S7	1,901	C6-C7	1,394
C6-C8	1,397	N1-H8	0,996	C6-C8	1,392
C7-C9	1,382	N1-H9	0,996	C7-C9	1,390
C8-C10	1,401	C2-H10	1,079	C8-C10	1,380
C9-C11	1,368	O5-H11	0,970	C9-C11	1,386
C11-O12	1,372	C6-H12	1,073	C11-O12	1,372
N1-H13	0,999	C6-H13	1,078	N1-H13	1,001
N1-H14	1,000	S7-H14	1,351	N1-H14	1,003
C2-H15	1,078			C2-H15	1,079
C3-O16	1,340			C3-O16	1,334
C5-H17	1,077			C5-H17	1,083
C5-H18	1,080			C5-H18	1,084
C7-H19	1,074			C7-H19	1,073
C8-H20	1,073			C8-H20	1,073
C9-H21	1,069			C9-H21	1,069
C10-H22	1,072			C10-H22	1,072
O12-H23	0,964			O12-H23	0,963
O16-H24	0,969			O16-H24	0,969
Inibidor					
N1'-C2'	1,453	N1'-C2'	1,434	N1'-C2'	1,350
N1'-C3'	1,433	N1'-C3'	1,429	N1'-C3'	1,346
C3'-S4'	1,682	C3'-S4'	1,697	C3'-S4'	1,691
C3'-N5'	1,382	C3'-N5'	1,396	C3'-N5'	1,366
C2'-C6'	1,330	C2'-C6'	1,338	C2'-C6'	1,427
N5'-C7'	1,424	N5'-C7'	1,437	N5'-C7'	1,463
C7'-C8'	1,487	C7'-C8'	1,487	C7'-C8'	1,535
C8'-N9'	1,464	C8'-N9'	1,448	C8'-N9'	1,464
N9'-C10'	1,434	N9'-C10'	1,434	N9'-C10'	1,464
C6'-C11'	1,398	C6'-C11'	1,401	C6'-C11'	1,409
C11'-C12'	1,423	C11'-C12'	1,433	C11'-C12'	1,378
C12'-C113'	1,763	C12'-C113'	1,740	C12'-C13'	1,379
C12'-C14'	1,418	C12'-C14'	1,411	C13'-C14'	1,691
C2'-C15'	1,427	C2'-C15'	1,413	C2'-C15'	1,396
C8'-C16'	1,464	C8'-C16'	1,470	C8'-C16'	1,520
N9'-C17'	1,518	N9'-C17'	1,515	N9'-C17'	1,473
C17'-C18'	1,520	C17'-C18'	1,520	C17'-C18'	1,497
C18'-C19'	1,321	C18'-C19'	1,324	C18'-C19'	1,321
C19'-C20'	1,487	C19'-C20'	1,481	C19'-C20'	1,499
C19'-C21'	1,508	C19'-C21'	1,505	C19'-C21'	1,492
N1'-H22'	0,995	N1'-H22'	0,995	N1'-H22'	0,995
C7'-H23'	1,076	C7'-H23'	1,076	C7'-H23'	1,082
C7'-H24'	1,080	C7'-H24'	1,082	C7'-H24'	1,078
C8'-H25'	1,081	C8'-H25'	1,081	C8'-H25'	1,081
C10'-H26'	1,076	C10'-H26'	1,076	C10'-H26'	1,078
C10'-H27'	1,083	C10'-H27'	1,081	C10'-H27'	1,067
C14'-H28'	1,069	C14'-H28'	1,068	C12'-H28'	1,071
C15'-H29'	1,069	C15'-H29'	1,070	C15'-H29'	1,071
C16'-H30'	1,071	C16'-H30'	1,085	C16'-H30'	1,082
C16'-H31'	1,090	C16'-H31'	1,090	C16'-H31'	1,087
C16'-H32'	1,082	C16'-H32'	1,075	C16'-H32'	1,080
C17'-H33'	1,074	C17'-H33'	1,081	C17'-H33'	1,091
C17'-H34'	1,082	C17'-H34'	1,085	C17'-H34'	1,081
C18'-H35'	1,070	C18'-H35'	1,070	C18'-H35'	1,064
C20'-H36'	1,091	C20'-H36'	1,091	C20'-H36'	1,087
C20'-H37'	1,075	C20'-H37'	1,090	C20'-H37'	1,087
C20'-H38'	1,089	C20'-H38'	1,074	C20'-H38'	1,083
C21'-H39'	1,086	C21'-H39'	1,086	C21'-H39'	1,083
C21'-H40'	1,087	C21'-H40'	1,087	C21'-H40'	1,089
C21'-H41'	1,079	C21'-H41'	1,080	C21'-H41'	1,077

Tabela S11: Ângulos de ligação (em °) para os dímeros TIBO/Y181.

8 Cl/Y181 (S)		8 Cl/Y181 (M)		9 Cl/Y181	
		Aminoácido			
N1-C2-C3	102,8	N1-C2-C3	101,8	N1-C2-C3	109,2
C2-C3-O4	120,5	C2-C3-O4	120,6	C2-C3-O4	120,7
C3-C2-C5	107,9	C2-C3-O5	115,6	C3-C2-C5	110,6
C2-C5-C6	115,8	C3-C2-C6	110,6	C2-C5-C6	113,9

C5-C6-C7	120,1	C2-C6-S7	111,5	C5-C6-C7	121,1
C5-C6-C8	122,1	C2-N1-H8	118,4	C5-C6-C8	120,7
C6-C7-C9	121,9	C2-N1-H9	115,3	C6-C7-C9	121
C6-C8-C10	121	C3-C2-H10	109,6	C6-C8-C10	121,3
C7-C9-C11	119,9	C3-O5-H11	113,2	C7-C9-C11	119,3
C9-C11-O12	116,4	C2-C6-H12	109,1	C9-C11-O12	120,6
C2-N1-H13	113,1	C2-C6-H13	108,9	C2-N1-H13	115,1
C2-N1-H14	115,8	C6-S7-H14	96,9	C2-N1-H14	113,6
C3-C2-H15	111			C3-C2-H15	107,1
C2-C3-O16	116,1			C2-C3-O16	115,1
C2-C5-H17	105,5			C2-C5-H17	107,1
C2-C5-H18	106,8			C2-C5-H18	107,6
C6-C7-H19	119,3			C6-C7-H19	119,8
C6-C8-H20	119,9			C6-C8-H20	119,1
C7-C9-H21	121,4			C7-C9-H21	121,6
C8-C10-H22	120,2			C8-C10-H22	119,9
C11-O12-H23	113,3			C11-O12-H23	112,8
C3-O16-H24	112,6			C3-O16-H24	112,5
Inibidor					
C2'-N1'-C3'	106,6	C2'-N1'-C3'	107	C2'-N1'-C3'	107
N1'-C3'-S4'	127,1	N1'-C3'-S4'	126,6	N1'-C3'-S4'	124
N1'-C3'-N5'	107,8	N1'-C3'-N5'	107,5	N1'-C3'-N5'	111
N1'-C2'-C6'	105,5	N1'-C2'-C6'	106,3	N1'-C2'-C6'	107,5
C3'-N5'-C7'	120,5	C3'-N5'-C7'	120,5	C3'-N5'-C7'	120,8
N5'-C7'-C8'	110,2	N5'-C7'-C8'	115,5	N5'-C7'-C8'	114,4
C7'-C8'-N9'	116,2	C7'-C8'-N9'	118,6	C7'-C8'-N9'	111,2
C8'-N9'-C10'	112,6	C8'-N9'-C10'	113,2	C8'-N9'-C10'	110
C2'-C6'-C11'	126,2	C2'-C6'-C11'	125,6	C2'-C6'-C11'	119
C6'-C11'-C12'	118,1	C6'-C11'-C12'	117,2	C6'-C11'-C12'	120
C11'-C12'-C13'	120,5	C11'-C12'-C13'	120,9	C11'-C12'-C13'	120,8
C11'-C12'-C14'	118,8	C11'-C12'-C14'	119,8	C11'-C12'-C14'	118,9
N1'-C2'-C15'	135,6	N1'-C2'-C15'	135,5	N1'-C2'-C15'	133,3
C7'-C8'-C16'	100,6	C7'-C8'-C16'	100,2	C7'-C8'-C16'	110,3
C8'-N9'-C17'	123,7	C8'-N9'-C17'	121,9	C8'-N9'-C17'	124,9
N9'-C17'-C18'	109,5	N9'-C17'-C18'	111,7	N9'-C17'-C18'	111,4
C17'-C18'-C19'	130,8	C17'-C18'-C19'	131	C17'-C18'-C19'	125,1
C18'-C19'-C20'	107,3	C18'-C19'-C20'	106,2	C18'-C19'-C20'	121,2
C18'-C19'-C21'	121,5	C18'-C19'-C21'	122,7	C18'-C19'-C21'	122,4
C2'-N1'-H22'	129,7	C2'-N1'-H22'	129,6	C2'-N1'-H22'	129,8
N5'-C7'-H23'	108,1	N5'-C7'-H23'	107,1	N5'-C7'-H23'	107,7
N5'-C7'-H24'	108,9	N5'-C7'-H24'	106,4	N5'-C7'-H24'	106,9
C7'-C8'-H25'	111	C7'-C8'-H25'	111,2	C7'-C8'-H25'	105
N9'-C10'-H26'	109,4	N9'-C10'-H26'	109,3	N9'-C10'-H26'	111,4
N9'-C10'-H27'	113,7	N9'-C10'-H27'	113,6	N9'-C10'-H27'	111,1
C12'-C14'-H28'	121	C12'-C14'-H28'	121,3	C11'-C12'-H28'	119,6
C2'-C15'-H29'	121,4	C2'-C15'-H29'	121	C2'-C15'-H29'	120,3
C8'-C16'-H30'	114,2	C8'-C16'-H30'	112,2	C8'-C16'-H30'	111,5
C8'-C16'-H31'	113,5	C8'-C16'-H31'	113	C8'-C16'-H31'	107,9
C8'-C16'-H32'	110,3	C8'-C16'-H32'	112,2	C8'-C16'-H32'	113,6
N9'-C17'-H33'	107,7	N9'-C17'-H33'	106,6	N9'-C17'-H33'	110,4
N9'-C17'-H34'	109	N9'-C17'-H34'	109	N9'-C17'-H34'	108,2
C17'-C18'-H35'	109,1	C17'-C18'-H35'	108,9	C17'-C18'-H35'	118
C19'-C20'-H36'	112,6	C19'-C20'-H36'	112,6	C19'-C20'-H36'	110,9
C19'-C20'-H37'	111,5	C19'-C20'-H37'	111,2	C19'-C20'-H37'	110,5
C19'-C20'-H38'	111,3	C19'-C20'-H38'	112,2	C19'-C20'-H38'	111,8
C19'-C21'-H39'	111,2	C19'-C21'-H39'	111,4	C19'-C21'-H39'	111
C19'-C21'-H40'	110,8	C19'-C21'-H40'	110,7	C19'-C21'-H40'	109,6
C19'-C21'-H41'	110,6	C19'-C21'-H41'	110,6	C19'-C21'-H41'	113,3

Tabela S12: Ângulos diedros (em °) para os dímeros TIBO/Y181.

8 Cl/Y181 (S)		8 Cl/Y181 (M)		9 Cl/Y181	
		Aminoácido			
N1-C2-C3-O4	-27,5	N1-C2-C3-O4	-29,2	N1-C2-C3-O4	-51,5
C4-C3-C2-C5	89,9	N1-C2-C3-O5	152,3	C4-C3-C2-C5	70,9
N1-C2-C5-C6	-177	O4-C3-C2-C6	88,3	N1-C2-C5-C6	170,8
C2-C5-C6-C7	81,9	N1-C2-C6-S7	176,6	C2-C5-C6-C7	86,4
C2-C5-C6-C8	-95,8	C3-C2-N1-H8	-125,9	C2-C5-C6-C8	-91,9

C5-C6-C7-C9	-177,1	C3-C2-N1-H9	21	C5-C6-C7-C9	-178,3
C5-C6-C8-C10	177,4	O4-C3-C2-H10	-148,9	C5-C6-C8-C10	178,3
C6-C7-C9-C11	0	C2-C3-O5-H11	175,6	C6-C7-C9-C11	0
C7-C9-C11-O12	174,1	N1-C2-C6-H12	56,3	C7-C9-C11-O12	-178,5
C3-C2-N1-H13	24,8	N1-C2-C6-H13	-63,7	C3-C2-N1-H13	-173
C3-C2-N1-H14	-110,5	C2-C6-S7-H14	166,9	C3-C2-N1-H14	52,6
C4-C3-C2-H15	-147,7			C4-C3-C2-H15	-169,7
N1-C2-C3-O16	154			N1-C2-C3-O16	129,1
N1-C2-C5-H17	61			N1-C2-C5-H17	49,5
N1-C2-C5-H18	-54,2			N1-C2-C5-H18	-66,6
C5-C6-C7-H19	2,5			C5-C6-C7-H19	1,9
C5-C6-C8-H20	-2,3			C5-C6-C8-H20	-1,1
C6-C7-C9-H21	178,6			C6-C7-C9-H21	-179,7
C6-C8-C10-H22	-178,9			C6-C8-C10-H22	-180
C9-C11-O12-H23	177,8			C9-C11-O12-H23	-177,7
C2-C3-O16-H24	177,5			C2-C3-O16-H24	178,2
Inibidor					
C2'-N1'-C3'-S4'	179	C2'-N1'-C3'-S4'	179,4	C2'-N1'-C3'-S4'	-177,3
C2'-N1'-C3'-N5'	-0,2	C2'-N1'-C3'-N5'	1,8	C2'-N1'-C3'-N5'	0,4
C3'-N1'-C2'-C6'	0,1	C3'-N1'-C2'-C6'	0,2	C3'-N1'-C2'-C6'	-0,2
N1'-C3'-N5'-C7'	160,6	N1'-C3'-N5'-C7'	172,6	N1'-C3'-N5'-C7'	178,3
C3'-N5'-C7'-C8'	129,5	C3'-N5'-C7'-C8'	132,8	C3'-N5'-C7'-C8'	-156,5
N5'-C7'-C8'-N9'	48,4	N5'-C7'-C8'-N9'	33,1	N5'-C7'-C8'-N9'	-57,9
C7'-C8'-N9'-C10'	30,2	C7'-C8'-N9'-C10'	40,4	C7'-C8'-N9'-C10'	92,9
N1'-C2'-C6'-C11'	169,6	N1'-C2'-C6'-C11'	175,4	N1'-C2'-C6'-C11'	178,9
C2'-C6'-C11'-C12'	0,1	C2'-C6'-C11'-C12'	2,8	C2'-C6'-C11'-C12'	-0,5
C6'-C11'-C12'-C13'	-177	C6'-C11'-C12'-C13'	-178	C6'-C11'-C12'-C13'	0,7
C6'-C11'-C12'-C14'	0	C6'-C11'-C12'-C14'	-0,2	C6'-C11'-C12'-C14'	179
C3'-N1'-C2'-C15'	167,1	C3'-N1'-C2'-C15'	-179,9	C3'-N1'-C2'-C15'	178,2
N5'-C7'-C8'-C16'	159,4	N5'-C7'-C8'-C16'	144,9	N5'-C7'-C8'-C16'	68,2
C7'-C8'-N9'-C17'	179,8	C7'-C8'-N9'-C17'	-168,6	C7'-C8'-N9'-C17'	-73,8
C8'-N9'-C17'-C18'	112	C8'-N9'-C17'-C18'	121,8	C8'-N9'-C17'-C18'	-174,5
N9'-C17'-C18'-C19'	153,8	N9'-C17'-C18'-C19'	164,4	N9'-C17'-C18'-C19'	171,1
C17'-C18'-C19'-C20'	176,9	C17'-C18'-C19'-C20'	-179,5	C17'-C18'-C19'-C20'	-179,6
C17'-C18'-C19'-C21'	-1	C17'-C18'-C19'-C21'	0,2	C17'-C18'-C19'-C21'	0,8
C6'-C2'-N1'-H22'	-178,4	C6'-C2'-N1'-H22'	-178,9	C6'-C2'-N1'-H22'	-178,6
C3'-N5'-C7'-H23'	10,5	C3'-N5'-C7'-H23'	10,3	C3'-N5'-C7'-H23'	81,5
C3'-N5'-C7'-H24'	-106,9	C3'-N5'-C7'-H24'	-104,1	C3'-N5'-C7'-H24'	-33,7
N5'-C7'-C8'-H25'	-78,5	N5'-C7'-C8'-H25'	-94,7	N5'-C7'-C8'-H25'	-175,3
C8'-N9'-C10'-H26'	149,8	C8'-N9'-C10'-H26'	149,2	C8'-N9'-C10'-H26'	151,7
C8'-N9'-C10'-H27'	31,9	C8'-N9'-C10'-H27'	31	C8'-N9'-C10'-H27'	35,7
C11'-C12'-C14'-H28'	-179	C11'-C12'-C14'-H28'	180	C6'-C11'-C12'-H28'	177,3
N1'-C2'-C15'-H29'	12,2	N1'-C2'-C15'-H29'	1,6	N1'-C2'-C15'-H29'	1,9
C7'-C8'-C16'-H30'	178	C7'-C8'-C16'-H30'	173,4	C7'-C8'-C16'-H30'	-174,5
C7'-C8'-C16'-H31'	57,7	C7'-C8'-C16'-H31'	54,8	C7'-C8'-C16'-H31'	68,1
C7'-C8'-C16'-H32'	-61,8	C7'-C8'-C16'-H32'	-65,4	C7'-C8'-C16'-H32'	-49,4
C8'-N9'-C17'-H33'	-5,3	C8'-N9'-C17'-H33'	2,2	C8'-N9'-C17'-H33'	64,1
C8'-N9'-C17'-H34'	-122,8	C8'-N9'-C17'-H34'	-113,2	C8'-N9'-C17'-H34'	-52,8
N9'-C17'-C18'-H35'	-27,5	N9'-C17'-C18'-H35'	-16,5	N9'-C17'-C18'-H35'	-10,8
C18'-C19'-C20'-H36'	137,7	C18'-C19'-C20'-H36'	-134,6	C18'-C19'-C20'-H36'	-123
C18'-C19'-C20'-H37'	17,2	C18'-C19'-C20'-H37'	107,3	C18'-C19'-C20'-H37'	118,3
C18'-C19'-C20'-H38'	-103,7	C18'-C19'-C20'-H38'	-13,6	C18'-C19'-C20'-H38'	-2,2
C18'-C19'-C21'-H39'	-131,2	C18'-C19'-C21'-H39'	-130,1	C18'-C19'-C21'-H39'	-139,8
C18'-C19'-C21'-H40'	109,4	C18'-C19'-C21'-H40'	110,4	C18'-C19'-C21'-H40'	102,5
C18'-C19'-C21'-H41'	-10,8	C18'-C19'-C21'-H41'	-9,4	C18'-C19'-C21'-H41'	-18,2

Tabela S13: Comprimentos de ligação (em Å) para os monômeros K101.

K101 (S)		K101 (M)		K101 (9Cl)	
N1-C2	1,467	N1-C2	1,465	N1-C2	1,468
C2-C3	1,508	C2-C3	1,527	C2-C3	1,526
C3-O4	1,239	C3-O4	1,242	C3-O4	1,233
C2-C5	1,518	C2-C5	1,518	C2-C5	1,534
C5-C6	1,493	C5-C6	1,505	C5-C6	1,516
C6-C7	1,479	C6-C7	1,483	C6-C7	1,515
C7-C8	1,504	C7-C8	1,513	C7-C8	1,504
C8-N9	1,495	C8-N9	1,500	C8-N9	1,482
N1-H10	0,997	N1-H10	0,996	N1-H10	1,007
N1-H11	0,999	N1-H11	1,000	N1-H11	1,006

C2-H12	1,084	C2-H12	1,083	C2-H12	1,081
C3-O13	1,339	C3-O13	1,339	C3-O13	1,341
C5-H14	1,086	C5-H14	1,087	C5-H14	1,085
C5-H15	1,088	C5-H15	1,086	C5-H15	1,088
C6-H16	1,082	C6-H16	1,084	C6-H16	1,087
C6-H17	1,088	C6-H17	1,087	C6-H17	1,086
C7-H18	1,086	C7-H18	1,086	C7-H18	1,089
C7-H19	1,084	C7-H19	1,083	C7-H19	1,070
C8-H20	1,082	C8-H20	1,083	C8-H20	1,084
C8-H21	1,090	C8-H21	1,091	C8-H21	1,092
N9-H22	1,006	N9-H22	1,005	N9-H22	1,004
N9-H23	1,007	N9-H23	1,005	N9-H23	1,006
O13-H24	0,968	O13-H24	0,969	O13-H24	0,969

Tabela S14: Ângulos de ligação (em °) para os monômeros K101.

K101 (S)		K101 (M)		K101 (9CI)	
N1-C2-C3	106,0	N1-C2-C3	109,0	N1-C2-C3	107,9
C2-C3-O4	119,8	C2-C3-O4	120,0	C2-C3-O4	120,4
C3-C2-C5	110,3	C3-C2-C5	110,8	C3-C2-C5	109,1
C2-C5-C6	113,0	C2-C5-C6	112,9	C2-C5-C6	115,2
C5-C6-C7	108,8	C5-C6-C7	108,6	C5-C6-C7	110,5
C6-C7-C8	110,8	C6-C7-C8	112,0	C6-C7-C8	110,8
C7-C8-N9	108,9	C7-C8-N9	108,3	C7-C8-N9	110,1
C2-N1-H10	116,3	C2-N1-H10	116,1	C2-N1-H10	107,8
C2-N1-H11	114,4	C2-N1-H11	114,2	C2-N1-H11	112,8
C3-C2-H12	108,5	C3-C2-H12	107,5	C3-C2-H12	109,5
C2-C3-O13	115,5	C2-C3-O13	115,1	C2-C3-O13	115,3
C2-C5-H14	108,3	C2-C5-H14	109,3	C2-C5-H14	107,1
C2-C5-H15	109,4	C2-C5-H15	108,5	C2-C5-H15	108,3
C5-C6-H16	109,1	C5-C6-H16	109,0	C5-C6-H16	109,9
C5-C6-H17	110,2	C5-C6-H17	110,2	C5-C6-H17	109,0
C6-C7-H18	111,9	C6-C7-H18	111,3	C6-C7-H18	109,4
C6-C7-H19	110,6	C6-C7-H19	111,2	C6-C7-H19	109,8
C7-C8-H20	109,1	C7-C8-H20	109,2	C7-C8-H20	109,0
C7-C8-H21	111,3	C7-C8-H21	110,9	C7-C8-H21	110,5
C8-N9-H22	113,1	C8-N9-H22	113,3	C8-N9-H22	113,5
C8-N9-H23	112,6	C8-N9-H23	112,4	C8-N9-H23	112,7
C3-O13-H24	112,5	C3-O13-H24	112,3	C3-O13-H24	112,7

Tabela S15: Ângulos diedros (em °) para os monômeros K101.

K101 (S)		K101 (M)		K101 (9CI)	
N1-C2-C3-O4	-13,8	N1-C2-C3-O4	-21,9	N1-C2-C3-O4	-12,2
O4-C3-C2-C5	108,6	O4-C3-C2-C5	100,1	O4-C3-C2-C5	109,1
N1-C2-C5-C6	-50,6	N1-C2-C5-C6	-59,4	N1-C2-C5-C6	-51,0
C2-C5-C6-C7	-164,4	C2-C5-C6-C7	-173,3	C2-C5-C6-C7	76,0
C5-C6-C7-C8	-137,2	C5-C6-C7-C8	-136,6	C5-C6-C7-C8	-176,9
C6-C7-C8-N9	157,4	C6-C7-C8-N9	172,9	C6-C7-C8-N9	174,3
C3-C2-N1-H10	180,0	C3-C2-N1-H10	180,0	C3-C2-N1-H10	180,0
C3-C2-N1-H11	54,7	C3-C2-N1-H11	54,7	C3-C2-N1-H11	54,7
O4-C3-C2-H12	-131,4	O4-C3-C2-H12	-140,4	O4-C3-C2-H12	-131,2
N1-C2-C3-O13	169,2	N1-C2-C3-O13	162,0	N1-C2-C3-O13	170,7
N1-C2-C5-H14	-173,0	N1-C2-C5-H14	178,7	N1-C2-C5-H14	-174,9
N1-C2-C5-H15	70,8	N1-C2-C5-H15	61,8	N1-C2-C5-H15	70,7
C2-C5-C6-H16	74,3	C2-C5-C6-H16	66,3	C2-C5-C6-H16	-45,4
C2-C5-C6-H17	-42,4	C2-C5-C6-H17	-50,8	C2-C5-C6-H17	-162,7
C5-C6-C7-H18	98,2	C5-C6-C7-H18	100,2	C5-C6-C7-H18	62,1
C5-C6-C7-H19	-20,9	C5-C6-C7-H19	-18,3	C5-C6-C7-H19	-57,4
C6-C7-C8-H20	42,3	C6-C7-C8-H20	56,6	C6-C7-C8-H20	57,4
C6-C7-C8-H21	-76,4	C6-C7-C8-H21	-62,1	C6-C7-C8-H21	-60,1
C7-C8-N9-H22	-169,5	C7-C8-N9-H22	-167,9	C7-C8-N9-H22	-170,5
C7-C8-N9-H23	64,8	C7-C8-N9-H23	66,0	C7-C8-N9-H23	62,7
C2-C3-O13-H24	177,4	C2-C3-O13-H24	176,8	O4-C3-O13-H24	0,0

Tabela S16: Comprimentos de ligação (em Å) para os dímeros TIBO/ K101.

8 Cl/K101 (S)		8 Cl/K101 (M)		9 Cl/K101	
		Aminoácido			
N1-C2	1,467	N1-C2	1,466	N1-C2	1,468

C2-C3	1,509	C2-C3	1,528	C2-C3	1,526
C3-O4	1,240	C3-O4	1,242	C3-O4	1,232
C2-C5	1,518	C2-C5	1,518	C2-C5	1,533
C5-C6	1,492	C5-C6	1,505	C5-C6	1,515
C6-C7	1,479	C6-C7	1,484	C6-C7	1,515
C7-C8	1,504	C7-C8	1,514	C7-C8	1,505
C8-N9	1,496	C8-N9	1,500	C8-N9	1,483
N1-H10	1,001	N1-H10	1,000	N1-H10	1,003
N1-H11	1,005	N1-H11	1,004	N1-H11	1,003
C2-H12	1,082	C2-H12	1,083	C2-H12	1,081
C3-O13	1,332	C3-O13	1,334	C3-O13	1,335
C5-H14	1,086	C5-H14	1,086	C5-H14	1,086
C5-H15	1,088	C5-H15	1,087	C5-H15	1,088
C6-H16	1,083	C6-H16	1,084	C6-H16	1,086
C6-H17	1,088	C6-H17	1,087	C6-H17	1,086
C7-H18	1,083	C7-H18	1,087	C7-H18	1,088
C7-H19	1,087	C7-H19	1,083	C7-H19	1,068
C8-H20	1,089	C8-H20	1,083	C8-H20	1,084
C8-H21	1,083	C8-H21	1,090	C8-H21	1,093
N9-H22	1,005	N9-H22	1,005	N9-H22	1,004
N9-H23	1,006	N9-H23	1,006	N9-H23	1,005
O13-H24	0,969	O13-H24	0,970	O13-H24	0,970
Inibidor					
N1'-C2'	1,453	N1'-C2'	1,434	N1'-C2'	1,351
N1'-C3'	1,433	N1'-C3'	1,428	N1'-C3'	1,346
C3'-S4'	1,682	C3'-S4'	1,698	C3'-S4'	1,691
C3'-N5'	1,382	C3'-N5'	1,395	C3'-N5'	1,365
C2'-C6'	1,330	C2'-C6'	1,338	C2'-C6'	1,427
N5'-C7'	1,423	N5'-C7'	1,437	N5'-C7'	1,463
C7'-C8'	1,488	C7'-C8'	1,486	C7'-C8'	1,535
C8'-N9'	1,464	C8'-N9'	1,447	C8'-N9'	1,464
N9'-C10'	1,435	N9'-C10'	1,434	N9'-C10'	1,464
C6'-C11'	1,398	C6'-C11'	1,401	C6'-C11'	1,408
C11'-C12'	1,423	C11'-C12'	1,432	C11'-C12'	1,378
C12'-C13'	1,762	C12'-C13'	1,741	C12'-C13'	1,379
C12'-C14'	1,418	C12'-C14'	1,411	C13'-C14'	1,691
C2'-C15'	1,427	C2'-C15'	1,413	C2'-C15'	1,396
C8'-C16'	1,464	C8'-C16'	1,470	C8'-C16'	1,520
N9'-C17'	1,518	N9'-C17'	1,514	N9'-C17'	1,473
C17'-C18'	1,519	C17'-C18'	1,520	C17'-C18'	1,497
C18'-C19'	1,321	C18'-C19'	1,324	C18'-C19'	1,321
C19'-C20'	1,487	C19'-C20'	1,481	C19'-C20'	1,499
C19'-C21'	1,508	C19'-C21'	1,505	C19'-C21'	1,492
N1'-H22'	1,011	N1'-H22'	1,009	N1'-H22'	1,011
C7'-H23'	1,077	C7'-H23'	1,076	C7'-H23'	1,082
C7'-H24'	1,080	C7'-H24'	1,082	C7'-H24'	1,078
C8'-H25'	1,079	C8'-H25'	1,081	C8'-H25'	1,087
C10'-H26'	1,076	C10'-H26'	1,077	C10'-H26'	1,077
C10'-H27'	1,083	C10'-H27'	1,081	C10'-H27'	1,066
C14'-H28'	1,069	C14'-H28'	1,068	C12'-H28'	1,071
C15'-H29'	1,069	C15'-H29'	1,069	C15'-H29'	1,071
C16'-H30'	1,086	C16'-H30'	1,086	C16'-H30'	1,081
C16'-H31'	1,090	C16'-H31'	1,090	C16'-H31'	1,087
C16'-H32'	1,080	C16'-H32'	1,077	C16'-H32'	1,080
C17'-H33'	1,086	C17'-H33'	1,087	C17'-H33'	1,090
C17'-H34'	1,081	C17'-H34'	1,085	C17'-H34'	1,085
C18'-H35'	1,070	C18'-H35'	1,069	C18'-H35'	1,064
C20'-H36'	1,090	C20'-H36'	1,091	C20'-H36'	1,086
C20'-H37'	1,075	C20'-H37'	1,089	C20'-H37'	1,087
C20'-H38'	1,090	C20'-H38'	1,074	C20'-H38'	1,083
C21'-H39'	1,086	C21'-H39'	1,087	C21'-H39'	1,088
C21'-H40'	1,086	C21'-H40'	1,087	C21'-H40'	1,088
C21'-H41'	1,079	C21'-H41'	1,080	C21'-H41'	1,080

Tabela S17: Ângulos de ligação (em Å) para os dímeros TIBO/ K101.

8 Cl/K101 (S)	8 Cl/K101 (M)	9 Cl/K101
Aminoácido		

N1-C2-C3	106,0	N1-C2-C3	109,0	N1-C2-C3	107,9
C2-C3-O4	119,8	C2-C3-O4	120,0	C2-C3-O4	120,4
C3-C2-C5	110,2	C3-C2-C5	110,8	C3-C2-C5	109,1
C2-C5-C6	113,0	C2-C5-C6	112,9	C2-C5-C6	115,3
C5-C6-C7	108,9	C5-C6-C7	108,6	C5-C6-C7	110,5
C6-C7-C8	110,8	C6-C7-C8	112,0	C6-C7-C8	110,8
C7-C8-N9	109,0	C7-C8-N9	108,3	C7-C8-N9	110,1
C2-N1-H10	114,3	C2-N1-H10	115,2	C2-N1-H10	113,4
C2-N1-H11	114,3	C2-N1-H11	114,6	C2-N1-H11	113,8
C3-C2-H12	108,8	C3-C2-H12	107,6	C3-C2-H12	109,0
C2-C3-O13	116,2	C2-C3-O13	115,7	C2-C3-O13	116,1
C2-C5-H14	108,4	C2-C5-H14	109,2	C2-C5-H14	107,0
C2-C5-H15	109,2	C2-C5-H15	108,4	C2-C5-H15	108,3
C5-C6-H16	109,1	C5-C6-H16	108,9	C5-C6-H16	110,0
C5-C6-H17	110,2	C5-C6-H17	110,2	C5-C6-H17	108,8
C6-C7-H18	112,8	C6-C7-H18	111,3	C6-C7-H18	109,7
C6-C7-H19	109,8	C6-C7-H19	111,3	C6-C7-H19	110,2
C7-C8-H20	109,8	C7-C8-H20	109,1	C7-C8-H20	109,2
C7-C8-H21	111,2	C7-C8-H21	110,9	C7-C8-H21	110,2
C8-N9-H22	113,6	C8-N9-H22	113,2	C8-N9-H22	113,8
C8-N9-H23	112,0	C8-N9-H23	112,4	C8-N9-H23	113,1
C3-O34-H24	113,1	C3-O34-H24	112,8	C3-O34-H24	113,2
Inibidor					
C2'-N1'-C3'	106,6	C2'-N1'-C3'	107,0	C2'-N1'-C3'	107,3
N1'-C3'-S4'	127,2	N1'-C3'-S4'	126,5	N1'-C3'-S4'	124,0
N1'-C3'-N5'	107,8	N1'-C3'-N5'	107,5	N1'-C3'-N5'	111,0
N1'-C2'-C6'	105,5	N1'-C2'-C6'	106,3	N1'-C2'-C6'	107,5
C3'-N5'-C7'	120,5	C3'-N5'-C7'	120,5	C3'-N5'-C7'	120,8
N5'-C7'-C8'	110,2	N5'-C7'-C8'	115,5	N5'-C7'-C8'	114,4
C7'-C8'-N9'	116,1	C7'-C8'-N9'	118,7	C7'-C8'-N9'	111,2
C8'-N9'-C10'	112,6	C8'-N9'-C10'	113,1	C8'-N9'-C10'	110,0
C2'-C6'-C11'	126,2	C2'-C6'-C11'	125,6	C2'-C6'-C11'	119,0
C6'-C11'-C12'	118,1	C6'-C11'-C12'	117,2	C6'-C11'-C12'	120,0
C11'-C12'-C13'	120,5	C11'-C12'-C13'	120,9	C11'-C12'-C13'	120,7
C11'-C12'-C14'	118,7	C11'-C12'-C14'	119,8	C11'-C12'-C14'	118,8
N1'-C2'-C15'	135,5	N1'-C2'-C15'	135,5	N1'-C2'-C15'	133,3
C7'-C8'-C16'	100,6	C7'-C8'-C16'	100,2	C7'-C8'-C16'	110,4
C8'-N9'-C17'	123,7	C8'-N9'-C17'	121,9	C8'-N9'-C17'	124,9
N9'-C17'-C18'	109,5	N9'-C17'-C18'	111,7	N9'-C17'-C18'	111,4
C17'-C18'-C19'	130,8	C17'-C18'-C19'	131,0	C17'-C18'-C19'	125,2
C18'-C19'-C20'	107,3	C18'-C19'-C20'	106,1	C18'-C19'-C20'	121,2
C18'-C19'-C21'	121,6	C18'-C19'-C21'	122,7	C18'-C19'-C21'	122,4
C2'-N1'-H22'	127,4	C2'-N1'-H22'	128,8	C2'-N1'-H22'	129,0
N5'-C7'-H23'	108,1	N5'-C7'-H23'	107,1	N5'-C7'-H23'	107,7
N5'-C7'-H24'	109,1	N5'-C7'-H24'	106,4	N5'-C7'-H24'	107,0
C7'-C8'-H25'	111,0	C7'-C8'-H25'	111,3	C7'-C8'-H25'	105,4
N9'-C10'-H26'	109,4	N9'-C10'-H26'	109,2	N9'-C10'-H26'	111,5
N9'-C10'-H27'	113,6	N9'-C10'-H27'	113,5	N9'-C10'-H27'	110,9
C12'-C14'-H28'	120,9	C12'-C14'-H28'	121,2	C11'-C12'-H28'	119,6
C2'-C15'-H29'	121,1	C2'-C15'-H29'	120,7	C2'-C15'-H29'	120,0
C8'-C16'-H30'	112,7	C8'-C16'-H30'	111,8	C8'-C16'-H30'	111,5
C8'-C16'-H31'	113,4	C8'-C16'-H31'	113,1	C8'-C16'-H31'	107,8
C8'-C16'-H32'	110,9	C8'-C16'-H32'	112,2	C8'-C16'-H32'	113,5
N9'-C17'-H33'	108,0	N9'-C17'-H33'	106,7	N9'-C17'-H33'	110,6
N9'-C17'-H34'	108,7	N9'-C17'-H34'	108,9	N9'-C17'-H34'	107,6
C17'-C18'-H35'	109,1	C17'-C18'-H35'	108,9	C17'-C18'-H35'	118,0
C19'-C20'-H36'	112,5	C19'-C20'-H36'	112,6	C19'-C20'-H36'	110,8
C19'-C20'-H37'	111,6	C19'-C20'-H37'	111,3	C19'-C20'-H37'	110,6
C19'-C20'-H38'	111,4	C19'-C20'-H38'	112,1	C19'-C20'-H38'	111,6
C19'-C21'-H39'	111,1	C19'-C21'-H39'	111,3	C19'-C21'-H39'	110,7
C19'-C21'-H40'	111,0	C19'-C21'-H40'	110,8	C19'-C21'-H40'	110,2
C19'-C21'-H41'	110,6	C19'-C21'-H41'	110,5	C19'-C21'-H41'	113,0

Tabela S18: Ângulos diedros (em Å) para os dímeros TIBO/ K101.

8 Cl/K101 (S)		8 Cl/K101 (M)		9 Cl/K101	
		Aminoácido			
N1-C2-C3-O4	-13,8	N1-C2-C3-O4	-21,9	N1-C2-C3-O4	-12,2
O4-C3-C2-C5	108,6	O4-C3-C2-C5	100,1	O4-C3-C2-C5	109,1
N1-C2-C5-C6	-50,7	N1-C2-C5-C6	-59,5	N1-C2-C5-C6	-51,0
C2-C5-C6-C7	-164,4	C2-C5-C6-C7	-173,3	C2-C5-C6-C7	76,0
C5-C6-C7-C8	-137,2	C5-C6-C7-C8	-136,6	C5-C6-C7-C8	-176,8
C6-C7-C8-N9	157,4	C6-C7-C8-N9	172,9	C6-C7-C8-N9	174,4

C3-C2-N1-H10	180,0	C3-C2-N1-H10	180,0	C3-C2-N1-H10	180,0
C3-C2-N1-H11	54,7	C3-C2-N1-H11	54,7	C3-C2-N1-H11	54,7
O4-C3-C2-H12	-131,4	O4-C3-C2-H12	-140,4	O4-C3-C2-H12	-131,2
N1-C2-C3-O13	169,4	N1-C2-C3-O13	163,1	N1-C2-C3-O13	169,8
N1-C2-C5-H14	-173,3	N1-C2-C5-H14	178,3	N1-C2-C5-H14	-174,8
N1-C2-C5-H15	70,5	N1-C2-C5-H15	61,6	N1-C2-C5-H15	70,5
C2-C5-C6-H16	73,8	C2-C5-C6-H16	65,7	C2-C5-C6-H16	-45,5
C2-C5-C6-H17	-42,6	C2-C5-C6-H17	-51,1	C2-C5-C6-H17	-162,9
C5-C6-C7-H18	98,6	C5-C6-C7-H18	100,1	C5-C6-C7-H18	61,7
C5-C6-C7-H19	-19,5	C5-C6-C7-H19	-18,4	C5-C6-C7-H19	-58,1
C6-C7-C8-H20	35,0	C6-C7-C8-H20	56,7	C6-C7-C8-H20	56,9
C6-C7-C8-H21	-83,8	C6-C7-C8-H21	-62,0	C6-C7-C8-H21	-60,5
C7-C8-N9-H22	164,7	C7-C8-N9-H22	-165,8	C7-C8-N9-H22	-179,6
C7-C8-N9-H23	-68,9	C7-C8-N9-H23	68,0	C7-C8-N9-H23	52,1
C2-C3-O34-H24	176,4	C2-C3-O34-H24	175,0	C2-C3-O34-H24	177,0
Inibidor					
C2'-N1'-C3'-S4'	179,0	C2'-N1'-C3'-S4'	179,4	C2'-N1'-C3'-S4'	-177,2
C2'-N1'-C3'-N5'	-0,3	C2'-N1'-C3'-N5'	1,8	C2'-N1'-C3'-N5'	0,3
C3'-N1'-C2'-C6'	0,0	C3'-N1'-C2'-C6'	0,3	C3'-N1'-C2'-C6'	-0,3
N1'-C3'-N5'-C7'	160,6	N1'-C3'-N5'-C7'	172,6	N1'-C3'-N5'-C7'	178,3
C3'-N5'-C7'-C8'	129,4	C3'-N5'-C7'-C8'	132,8	C3'-N5'-C7'-C8'	-156,5
N5'-C7'-C8'-N9'	48,4	N5'-C7'-C8'-N9'	33,1	N5'-C7'-C8'-N9'	-57,9
C7'-C8'-N9'-C10'	30,2	C7'-C8'-N9'-C10'	40,3	C7'-C8'-N9'-C10'	93,0
N1'-C2'-C6'-C11'	169,6	N1'-C2'-C6'-C11'	175,4	N1'-C2'-C6'-C11'	178,9
C2'-C6'-C11'-C12'	0,0	C2'-C6'-C11'-C12'	2,8	C2'-C6'-C11'-C12'	-0,4
C6'-C11'-C12'-C13'	-177,0	C6'-C11'-C12'-C13'	-177,9	C6'-C11'-C12'-C13'	0,6
C6'-C11'-C12'-C14'	0,0	C6'-C11'-C12'-C14'	0,0	C6'-C11'-C12'-C14'	179,1
C3'-N1'-C2'-C15'	167,1	C3'-N1'-C2'-C15'	-179,0	C3'-N1'-C2'-C15'	178,2
N5'-C7'-C8'-C16'	159,4	N5'-C7'-C8'-C16'	144,9	N5'-C7'-C8'-C16'	68,2
C7'-C8'-N9'-C17'	179,7	C7'-C8'-N9'-C17'	-168,6	C7'-C8'-N9'-C17'	-73,8
C8'-N9'-C17'-C18'	111,9	C8'-N9'-C17'-C18'	121,8	C8'-N9'-C17'-C18'	-174,5
N9'-C17'-C18'-C19'	153,8	N9'-C17'-C18'-C19'	164,4	N9'-C17'-C18'-C19'	171,1
C17'-C18'-C19'-C20'	176,9	C17'-C18'-C19'-C20'	-179,6	C17'-C18'-C19'-C20'	-179,6
C17'-C18'-C19'-C21'	-1,0	C17'-C18'-C19'-C21'	0,0	C17'-C18'-C19'-C21'	0,7
C6'-C2'-N1'-H22'	180,0	C6'-C2'-N1'-H22'	-179,8	C6'-C2'-N1'-H22'	179,8
C3'-N5'-C7'-H23'	10,6	C3'-N5'-C7'-H23'	10,3	C3'-N5'-C7'-H23'	81,5
C3'-N5'-C7'-H24'	-107,0	C3'-N5'-C7'-H24'	-104,0	C3'-N5'-C7'-H24'	-33,7
N5'-C7'-C8'-H25'	-78,8	N5'-C7'-C8'-H25'	-94,8	N5'-C7'-C8'-H25'	-175,1
C8'-N9'-C10'-H26'	149,7	C8'-N9'-C10'-H26'	149,2	C8'-N9'-C10'-H26'	151,6
C8'-N9'-C10'-H27'	31,9	C8'-N9'-C10'-H27'	31,1	C8'-N9'-C10'-H27'	35,6
C11'-C12'-C14'-H28'	-178,9	C11'-C12'-C14'-H28'	-179,0	C6'-C11'-C12'-H28'	177,2
N1'-C2'-C15'-H29'	12,1	N1'-C2'-C15'-H29'	1,7	N1'-C2'-C15'-H29'	2,0
C7'-C8'-C16'-H30'	174,8	C7'-C8'-C16'-H30'	175,4	C7'-C8'-C16'-H30'	-174,4
C7'-C8'-C16'-H31'	54,8	C7'-C8'-C16'-H31'	56,1	C7'-C8'-C16'-H31'	68,2
C7'-C8'-C16'-H32'	-65,4	C7'-C8'-C16'-H32'	-64,0	C7'-C8'-C16'-H32'	-49,3
C8'-N9'-C17'-H33'	-7,3	C8'-N9'-C17'-H33'	1,8	C8'-N9'-C17'-H33'	63,5
C8'-N9'-C17'-H34'	-123,7	C8'-N9'-C17'-H34'	-113,6	C8'-N9'-C17'-H34'	-53,3
N9'-C17'-C18'-H35'	-27,2	N9'-C17'-C18'-H35'	-16,4	N9'-C17'-C18'-H35'	-10,2
C18'-C19'-C20'-H36'	136,5	C18'-C19'-C20'-H36'	-136,0	C18'-C19'-C20'-H36'	-121,0
C18'-C19'-C20'-H37'	15,9	C18'-C19'-C20'-H37'	105,8	C18'-C19'-C20'-H37'	120,2
C18'-C19'-C20'-H38'	-105,1	C18'-C19'-C20'-H38'	-15,2	C18'-C19'-C20'-H38'	-0,3
C18'-C19'-C21'-H39'	-130,7	C18'-C19'-C21'-H39'	-125,2	C18'-C19'-C21'-H39'	-122,1
C18'-C19'-C21'-H40'	110,0	C18'-C19'-C21'-H40'	115,5	C18'-C19'-C21'-H40'	119,9
C18'-C19'-C21'-H41'	-10,3	C18'-C19'-C21'-H41'	-4,6	C18'-C19'-C21'-H41'	-0,8

Tabela S19: Comprimentos de ligação (em Å) para os monômeros Y188.

Y188 (S)		Y188 (M)		Y188 (9CI)	
N1-C2	1,468	N1-C2	1,454	N1-C2	1,460
C2-C3	1,523	C2-C3	1,493	C2-C3	1,525
C3-O4	1,220	C3-O4	1,229	C3-O4	1,235
C2-C5	1,536	C2-C5	1,508	C2-C5	1,532
C5-C6	1,513	C5-C6	1,492	C5-C6	1,511
C6-C7	1,390	C6-C7	1,401	C6-C7	1,395
C6-C8	1,402	C6-C8	1,390	C6-C8	1,400
C7-C9	1,383	C7-C9	1,387	C7-C9	1,394
C8-C10	1,389	C8-C10	1,380	C8-C10	1,397
C9-C11	1,391	C9-C11	1,398	C9-C11	1,388
C11-O12	1,388	C11-O12	1,380	C11-O12	1,382
N1-H13	1,004	N1-H13	1,003	N1-H13	1,000
N1-H14	1,005	N1-H14	1,005	N1-H14	1,002
C2-H15	1,077	C2-H15	1,078	C2-H15	1,080
C3-O16	1,344	C3-O16	1,344	C3-O16	1,340

C5-H17	1,084	C5-H17	1,083	C5-H17	1,087
C5-H18	1,084	C5-H18	1,084	C5-H18	1,084
C7-H19	1,069	C7-H19	1,069	C7-H19	1,072
C8-H20	1,073	C8-H20	1,074	C8-H20	1,073
C9-H21	1,070	C9-H21	1,069	C9-H21	1,070
C10-H22	1,072	C10-H22	1,072	C10-H22	1,073
O12-H23	0,964	O12-H23	0,963	O12-H23	0,963
O16-H24	0,970	O16-H24	0,969	O16-H24	0,970

Tabela S20: Ângulos de ligação (em °) para os monômeros Y188.

Y188 (S)		Y188 (M)		Y188 (9CI)	
N1-C2-C3	110,6	N1-C2-C3	111,2	N1-C2-C3	112,3
C2-C3-O4	120,2	C2-C3-O4	120,8	C2-C3-O4	120,6
C3-C2-C5	107,1	C3-C2-C5	107,5	C3-C2-C5	108,5
C2-C5-C6	116,1	C2-C5-C6	113,2	C2-C5-C6	115,5
C5-C6-C7	120,8	C5-C6-C7	121,0	C5-C6-C7	120,8
C5-C6-C8	121,0	C5-C6-C8	120,3	C5-C6-C8	120,9
C6-C7-C9	121,2	C6-C7-C9	120,9	C6-C7-C9	121,2
C6-C8-C10	121,2	C6-C8-C10	121,2	C6-C8-C10	121,1
C7-C9-C11	119,9	C7-C9-C11	118,9	C7-C9-C11	119,8
C9-C11-O12	118,7	C9-C11-O12	121,0	C9-C11-O12	119,3
C2-N1-H13	114,5	C2-N1-H13	115,1	C2-N1-H13	114,3
C2-N1-H14	112,9	C2-N1-H14	113,3	C2-N1-H14	114,2
C3-C2-H15	109,2	C3-C2-H15	109,1	C3-C2-H15	107,2
C2-C3-O16	115,8	C2-C3-O16	115,8	C2-C3-O16	115,2
C2-C5-H17	108,2	C2-C5-H17	109,3	C2-C5-H17	109,3
C2-C5-H18	107,3	C2-C5-H18	108,3	C2-C5-H18	107,3
C6-C7-H19	118,9	C6-C7-H19	118,9	C6-C7-H19	119,7
C6-C8-H20	119,4	C6-C8-H20	119,3	C6-C8-H20	119,6
C7-C9-H21	121,5	C7-C9-H21	122,0	C7-C9-H21	121,4
C8-C10-H22	120,2	C8-C10-H22	120,3	C8-C10-H22	120,0
C11-O12-H23	112,2	C11-O12-H23	112,3	C11-O12-H23	112,6

Tabela S21: Ângulos diedros (em °) para os monômeros Y188.

Y188 (S)		Y188 (M)		Y188 (9CI)	
N1-C2-C3-O4	-78,6	N1-C2-C3-O4	-79,3	N1-C2-C3-O4	-57,1
O4-C3-C2-C5	42,4	O4-C3-C2-C5	41,4	O4-C3-C2-C5	66,2
N1-C2-C5-C6	-77,1	N1-C2-C5-C6	-81,6	N1-C2-C5-C6	-72,6
C2-C5-C6-C7	55,3	C2-C5-C6-C7	66,6	C2-C5-C6-C7	83,6
C2-C5-C6-C8	-124,1	C2-C5-C6-C8	-112,2	C2-C5-C6-C8	-99,6
C5-C6-C7-C9	-178,7	C5-C6-C7-C9	-178,7	C5-C6-C7-C9	176,6
C5-C6-C8-C10	178,5	C5-C6-C8-C10	179,0	C5-C6-C8-C10	-176,4
C6-C7-C9-C11	0,0	C6-C7-C9-C11	0,0	C6-C7-C9-C11	0,0
C7-C9-C11-O12	178,3	C7-C9-C11-O12	179,0	C7-C9-C11-O12	-178,3
C3-C2-N1-H13	-76,2	C3-C2-N1-H13	-77,7	C3-C2-N1-H13	195,0
C3-C2-N1-H14	54,3	C3-C2-N1-H14	53,9	C3-C2-N1-H14	60,1
O4-C3-C2-H15	162,3	O4-C3-C2-H15	161,3	O4-C3-C2-H15	-175,7
N1-C2-C3-O16	98,3	N1-C2-C3-O16	97,6	N1-C2-C3-O16	126,0
N1-C2-C5-H17	161,0	N1-C2-C5-H17	157,2	N1-C2-C5-H17	165,8
N1-C2-C5-H18	47,1	N1-C2-C5-H18	42,3	N1-C2-C5-H18	51,1
C5-C6-C7-H19	-0,6	C5-C6-C7-H19	-0,4	C5-C6-C7-H19	-1,8
C5-C6-C8-H20	-0,7	C5-C6-C8-H20	-1,2	C5-C6-C8-H20	2,4
C6-C7-C9-H21	179,2	C6-C7-C9-H21	179,6	C6-C7-C9-H21	-179,1
C6-C8-C10-H22	-179,3	C6-C8-C10-H22	-179,0	C6-C8-C10-H22	179,2
C9-C11-O12-H23	179,0	C9-C11-O12-H23	179,0	C9-C11-O12-H23	179,7
C2-C3-O16-H24	-177,3	C2-C3-O16-H24	-177,3	C2-C3-O16-H24	178,9

Tabela S22: Comprimentos de ligação (em Å) para os dímeros TIBO/Y188.

8 CI TIBO/Y188 (S)		8 CI TIBO/Y188 (M)		9 CI TIBO/Y188	
		Aminoácido			
N1-C2	1,468	N1-C2	1,454	N1-C2	1,460
C2-C3	1,523	C2-C3	1,494	C2-C3	1,525
C3-O4	1,220	C3-O4	1,229	C3-O4	1,235
C2-C5	1,536	C2-C5	1,509	C2-C5	1,532
C5-C6	1,513	C5-C6	1,491	C5-C6	1,511
C6-C7	1,389	C6-C7	1,401	C6-C7	1,395
C6-C8	1,402	C6-C8	1,391	C6-C8	1,398
C7-C9	1,382	C7-C9	1,387	C7-C9	1,394

C8-C10	1,389	C8-C10	1,379	C8-C10	1,398
C9-C11	1,392	C9-C11	1,398	C9-C11	1,388
C11-O12	1,388	C11-O12	1,379	C11-O12	1,382
N1-H13	1,004	N1-H13	1,003	N1-H13	1,000
N1-H14	1,005	N1-H14	1,005	N1-H14	1,002
C2-H15	1,078	C2-H15	1,078	C2-H15	1,079
C3-O16	1,341	C3-O16	1,343	C3-O16	1,339
C5-H17	1,081	C5-H17	1,077	C5-H17	1,083
C5-H18	1,083	C5-H18	1,082	C5-H18	1,083
C7-H19	1,069	C7-H19	1,069	C7-H19	1,071
C8-H20	1,064	C8-H20	1,058	C8-H20	1,073
C9-H21	1,070	C9-H21	1,069	C9-H21	1,070
C10-H22	1,072	C10-H22	1,071	C10-H22	1,073
O12-H23	0,964	O12-H23	0,964	O12-H23	0,964
O16-H24	0,970	O16-H24	0,969	O16-H24	0,969
Inibidor					
N1'-C2'	1,453	N1'-C2'	1,433	N1'-C2'	1,351
N1'-C3'	1,434	N1'-C3'	1,429	N1'-C3'	1,346
C3'-S4'	1,682	C3'-S4'	1,697	C3'-S4'	1,691
C3'-N5'	1,382	C3'-N5'	1,397	C3'-N5'	1,366
C2'-C6'	1,330	C2'-C6'	1,338	C2'-C6'	1,427
N5'-C7'	1,423	N5'-C7'	1,437	N5'-C7'	1,463
C7'-C8'	1,488	C7'-C8'	1,487	C7'-C8'	1,535
C8'-N9'	1,464	C8'-N9'	1,447	C8'-N9'	1,464
N9'-C10'	1,434	N9'-C10'	1,434	N9'-C10'	1,464
C6'-C11'	1,398	C6'-C11'	1,401	C6'-C11'	1,510
C11'-C12'	1,423	C11'-C12'	1,432	C11'-C12'	1,378
C12'-C13'	1,763	C12'-C13'	1,741	C12'-C13'	1,378
C12'-C14'	1,418	C12'-C14'	1,410	C12'-C14'	1,692
C2'-C15'	1,427	C2'-C15'	1,450	C2'-C15'	1,396
C8'-C16'	1,464	C8'-C16'	1,470	C8'-C16'	1,520
N9'-C17'	1,517	N9'-C17'	1,515	N9'-C17'	1,472
C17'-C18'	1,519	C17'-C18'	1,520	C17'-C18'	1,496
C18'-C19'	1,320	C18'-C19'	1,323	C18'-C19'	1,321
C19'-C20'	1,487	C19'-C20'	1,482	C19'-C20'	1,500
C19'-C21'	1,508	C19'-C21'	1,505	C19'-C21'	1,491
N1'-H22'	0,994	N1'-H22'	0,994	N1'-H22'	0,995
C7'-H23'	1,075	C7'-H23'	1,076	C7'-H23'	1,083
C7'-H24'	1,080	C7'-H24'	1,082	C7'-H24'	1,077
C8'-H25'	1,080	C8'-H25'	1,080	C8'-H25'	1,087
C10'-H26'	1,070	C10'-H26'	1,062	C10'-H26'	1,076
C10'-H27'	1,084	C10'-H27'	1,082	C10'-H27'	1,066
C14'-H28'	1,069	C14'-H28'	1,068	C14'-H28'	1,071
C15'-H29'	1,070	C15'-H29'	1,071	C15'-H29'	1,071
C16'-H30'	1,083	C16'-H30'	1,074	C16'-H30'	1,080
C16'-H31'	1,090	C16'-H31'	1,090	C16'-H31'	1,087
C16'-H32'	1,076	C16'-H32'	1,074	C16'-H32'	1,080
C17'-H33'	1,086	C17'-H33'	1,087	C17'-H33'	1,091
C17'-H34'	1,072	C17'-H34'	1,056	C17'-H34'	1,086
C18'-H35'	1,071	C18'-H35'	1,070	C18'-H35'	1,063
C20'-H36'	1,091	C20'-H36'	1,092	C20'-H36'	1,088
C20'-H37'	1,075	C20'-H37'	1,074	C20'-H37'	1,086
C20'-H38'	1,090	C20'-H38'	1,091	C20'-H38'	1,081
C21'-H39'	1,084	C21'-H39'	1,088	C21'-H39'	1,088
C21'-H40'	1,088	C21'-H40'	1,074	C21'-H40'	1,088
C21'-H41'	1,074	C21'-H41'	1,083	C21'-H41'	1,080

Tabela S23: Ângulos de ligação (em °) para os dímeros TIBO/Y188.

8 Cl TIBO/Y188 (S)		8 Cl TIBO/Y188 (M)		9 Cl TIBO/Y188	
		Aminoácido			
N1-C2-C3	110,6	N1-C2-C3	111,2	N1-C2-C3	112,3
C2-C3-O4	120,1	C2-C3-O4	120,9	C2-C3-O4	120,6
C3-C2-C5	107,1	C3-C2-C5	107,5	C3-C2-C5	108,5
C2-C5-C6	116,2	C2-C5-C6	113,2	C2-C5-C6	115,6
C5-C6-C7	120,8	C5-C6-C7	121,0	C5-C6-C7	120,8
C5-C6-C8	120,9	C5-C6-C8	120,3	C5-C6-C8	120,9
C6-C7-C9	121,3	C6-C7-C9	121,0	C6-C7-C9	121,2
C6-C8-C10	121,2	C6-C8-C10	121,2	C6-C8-C10	121,0
C7-C9-C11	119,9	C7-C9-C11	118,9	C7-C9-C11	119,8
C9-C11-O12	118,8	C9-C11-O12	121,0	C9-C11-O12	119,3
C2-N1-H13	114,7	C2-N1-H13	115,2	C2-N1-H13	114,6
C2-N1-H14	113,2	C2-N1-H14	113,4	C2-N1-H14	114,5
C3-C2-H15	109,2	C3-C2-H15	109,0	C3-C2-H15	108,1

C2-C3-O16	115,8	C2-C3-O16	115,8	C2-C3-O16	115,3
C2-C5-H17	107,9	C2-C5-H17	107,5	C2-C5-H17	109,1
C2-C5-H18	107,2	C2-C5-H18	108,2	C2-C5-H18	110,5
C6-C7-H19	118,8	C6-C7-H19	118,9	C6-C7-H19	119,7
C6-C8-H20	120,1	C6-C8-H20	120,1	C6-C8-H20	119,7
C7-C9-H21	121,6	C7-C9-H21	122,0	C7-C9-H21	121,4
C8-C10-H22	119,9	C8-C10-H22	120,1	C8-C10-H22	120,0
C11-O12-H23	112,4	C11-O12-H23	112,3	C11-O12-H23	112,8
C3-O16-H24	112,5	C3-O16-H24	112,4	C3-O16-H24	112,3
Inibidor					
C2'-N1'-C3'	106,5	C2'-N1'-C3'	107,0	C2'-N1'-C3'	107,3
N1'-C3'-S4'	127,1	N1'-C3'-S4'	126,6	N1'-C3'-S4'	124,0
N1'-C3'-N5'	107,8	N1'-C3'-N5'	107,4	N1'-C3'-N5'	111,0
N1'-C2'-C6'	105,6	N1'-C2'-C6'	106,3	N1'-C2'-C6'	107,5
C3'-N5'-C7'	120,5	C3'-N5'-C7'	120,5	C3'-N5'-C7'	120,8
N5'-C7'-C8'	110,2	N5'-C7'-C8'	115,5	N5'-C7'-C8'	114,4
C7'-C8'-N9'	116,2	C7'-C8'-N9'	118,6	C7'-C8'-N9'	111,2
C8'-N9'-C10'	112,6	C8'-N9'-C10'	113,2	C8'-N9'-C10'	109,9
C2'-C6'-C11'	126,2	C2'-C6'-C11'	125,6	C2'-C6'-C11'	119,0
C6'-C11'-C12'	118,0	C6'-C11'-C12'	117,2	C6'-C11'-C12'	120,0
C11'-C12'-C113'	120,5	C11'-C12'-C113'	120,9	C11'-C12'-C113'	120,8
C11'-C12'-C14'	118,8	C11'-C12'-C14'	119,9	C11'-C12'-C14'	118,8
N1'-C2'-C15'	135,6	N1'-C2'-C15'	135,5	N1'-C2'-C15'	133,3
C7'-C8'-C16'	100,6	C7'-C8'-C16'	100,2	C7'-C8'-C16'	110,3
C8'-N9'-C17'	123,7	C8'-N9'-C17'	121,9	C8'-N9'-C17'	124,9
N9'-C17'-C18'	109,5	N9'-C17'-C18'	111,7	N9'-C17'-C18'	111,4
C17'-C18'-C19'	130,9	C17'-C18'-C19'	131,0	C17'-C18'-C19'	125,2
C18'-C19'-C20'	107,3	C18'-C19'-C20'	106,2	C18'-C19'-C20'	121,2
C18'-C19'-C21'	121,5	C18'-C19'-C21'	122,7	C18'-C19'-C21'	122,4
C2'-N1'-H22'	129,7	C2'-N1'-H22'	129,7	C2'-N1'-H22'	129,8
N5'-C7'-H23'	108,1	N5'-C7'-H23'	107,2	N5'-C7'-H23'	107,6
N5'-C7'-H24'	109,1	N5'-C7'-H24'	106,4	N5'-C7'-H24'	107,0
C7'-C8'-H25'	111,0	C7'-C8'-H25'	111,3	C7'-C8'-H25'	105,4
N9'-C10'-H26'	109,3	N9'-C10'-H26'	109,7	N9'-C10'-H26'	111,1
N9'-C10'-H27'	113,8	N9'-C10'-H27'	113,9	N9'-C10'-H27'	111,0
C12'-C14'-H28'	121,0	C12'-C14'-H28'	121,3	C12'-C14'-H28'	119,6
C2'-C15'-H29'	121,5	C2'-C15'-H29'	121,0	C2'-C15'-H29'	120,3
C8'-C16'-H30'	113,2	C8'-C16'-H30'	112,2	C8'-C16'-H30'	111,5
C8'-C16'-H31'	113,5	C8'-C16'-H31'	113,1	C8'-C16'-H31'	107,5
C8'-C16'-H32'	111,4	C8'-C16'-H32'	112,3	C8'-C16'-H32'	113,8
N9'-C17'-H33'	107,8	N9'-C17'-H33'	106,6	N9'-C17'-H33'	110,6
N9'-C17'-H34'	109,3	N9'-C17'-H34'	110,4	N9'-C17'-H34'	107,5
C17'-C18'-H35'	109,2	C17'-C18'-H35'	109,1	C17'-C18'-H35'	118,1
C19'-C20'-H36'	112,5	C19'-C20'-H36'	111,9	C19'-C20'-H36'	110,7
C19'-C20'-H37'	111,7	C19'-C20'-H37'	112,3	C19'-C20'-H37'	110,7
C19'-C20'-H38'	111,3	C19'-C20'-H38'	111,9	C19'-C20'-H38'	111,5
C19'-C21'-H39'	111,1	C19'-C21'-H39'	110,6	C19'-C21'-H39'	110,6
C19'-C21'-H40'	110,6	C19'-C21'-H40'	110,7	C19'-C21'-H40'	110,3
C19'-C21'-H41'	111,2	C19'-C21'-H41'	111,2	C19'-C21'-H41'	113,1

Tabela S24: Ângulos diedros (em °) para os dímeros TIBO/Y188.

8 Cl TIBO/Y188 (S)		8 Cl TIBO/Y188 (M)		9 Cl TIBO/Y188	
		Aminoácido			
N1-C2-C3-O4	-78,6	N1-C2-C3-O4	-79,4	N1-C2-C3-O4	-57,2
C4-C3-C2-C5	42,4	C4-C3-C2-C5	41,4	C4-C3-C2-C5	66,2
N1-C2-C5-C6	-77,1	N1-C2-C5-C6	-81,7	N1-C2-C5-C6	-72,6
C2-C5-C6-C7	55,3	C2-C5-C6-C7	66,6	C2-C5-C6-C7	83,5
C2-C5-C6-C8	-124,1	C2-C5-C6-C8	-112,2	C2-C5-C6-C8	-99,6
C5-C6-C7-C9	-178,6	C5-C6-C7-C9	-178,8	C5-C6-C7-C9	176,7
C5-C6-C8-C10	178,5	C5-C6-C8-C10	179,0	C5-C6-C8-C10	-176,5
C6-C7-C9-C11	-0,3	C6-C7-C9-C11	0,0	C6-C7-C9-C11	0,0
C7-C9-C11-O12	178,3	C7-C9-C11-O12	178,9	C7-C9-C11-O12	-178,4
C3-C2-N1-H13	-77,0	C3-C2-N1-H13	-78,5	C3-C2-N1-H13	-163,3
C3-C2-N1-H14	54,0	C3-C2-N1-H14	53,5	C3-C2-N1-H14	60,9
C4-C3-C2-H15	162,3	C4-C3-C2-H15	161,3	C4-C3-C2-H15	-175,7
N1-C2-C3-O16	98,2	N1-C2-C3-O16	97,9	N1-C2-C3-O16	125,7
N1-C2-C5-H17	161,2	N1-C2-C5-H17	157,8	N1-C2-C5-H17	166,2
N1-C2-C5-H18	47,2	N1-C2-C5-H18	42,9	N1-C2-C5-H18	51,5
C5-C6-C7-H19	-0,7	C5-C6-C7-H19	-0,6	C5-C6-C7-H19	-1,7
C5-C6-C8-H20	1,1	C5-C6-C8-H20	2,0	C5-C6-C8-H20	3,6
C6-C7-C9-H21	179,2	C6-C7-C9-H21	179,4	C6-C7-C9-H21	-179,2
C6-C8-C10-H22	-179,4	C6-C8-C10-H22	180,0	C6-C8-C10-H22	180,0

C9-C11-O12-H23	-179,3	C9-C11-O12-H23	179,6	C9-C11-O12-H23	-178,3
C2-C3-O16-H24	-176,5	C2-C3-O16-H24	-176,7	C2-C3-O16-H24	179,7
		Inibidor			
C2'-N1'-C3'-S4'	179,0	C2'-N1'-C3'-S4'	179,5	C2'-N1'-C3'-S4'	-177,2
C2'-N1'-C3'-N5'	0,0	C2'-N1'-C3'-N5'	1,8	C2'-N1'-C3'-N5'	0,3
C3'-N1'-C2'-C6'	0,0	C3'-N1'-C2'-C6'	0,0	C3'-N1'-C2'-C6'	-0,3
N1'-C3'-N5'-C7'	160,6	N1'-C3'-N5'-C7'	172,6	N1'-C3'-N5'-C7'	178,3
C3'-N5'-C7'-C8'	129,5	C3'-N5'-C7'-C8'	132,8	C3'-N5'-C7'-C8'	-156,5
N5'-C7'-C8'-N9'	48,4	N5'-C7'-C8'-N9'	33,0	N5'-C7'-C8'-N9'	-57,9
C7'-C8'-N9'-C10'	30,2	C7'-C8'-N9'-C10'	40,4	C7'-C8'-N9'-C10'	92,9
N1'-C2'-C6'-C11'	169,6	N1'-C2'-C6'-C11'	175,4	N1'-C2'-C6'-C11'	178,9
C2'-C6'-C11'-C12'	0,0	C2'-C6'-C11'-C12'	2,8	C2'-C6'-C11'-C12'	-0,4
C6'-C11'-C12'-C13'	-177,0	C6'-C11'-C12'-C13'	-178,0	C6'-C11'-C12'-C13'	0,6
C6'-C11'-C12'-C14'	0,0	C6'-C11'-C12'-C14'	0,0	C6'-C11'-C12'-C14'	179,1
C3'-N1'-C2'-C15'	167,2	C3'-N1'-C2'-C15'	-179,0	C3'-N1'-C2'-C15'	178,2
N5'-C7'-C8'-C16'	159,4	N5'-C7'-C8'-C16'	144,9	N5'-C7'-C8'-C16'	68,2
C7'-C8'-N9'-C17'	180,0	C7'-C8'-N9'-C17'	-168,6	C7'-C8'-N9'-C17'	-73,9
C8'-N9'-C17'-C18'	112,0	C8'-N9'-C17'-C18'	121,8	C8'-N9'-C17'-C18'	-174,5
N9'-C17'-C18'-C19'	153,7	N9'-C17'-C18'-C19'	164,4	N9'-C17'-C18'-C19'	171,1
C17'-C18'-C19'-C20'	176,9	C17'-C18'-C19'-C20'	-179,5	C17'-C18'-C19'-C20'	-179,6
C17'-C18'-C19'-C21'	-1,0	C17'-C18'-C19'-C21'	0,3	C17'-C18'-C19'-C21'	0,7
C6'-C2'-N1'-H22'	-178,3	C6'-C2'-N1'-H22'	-178,6	C6'-C2'-N1'-H22'	-178,6
C3'-N5'-C7'-H23'	10,6	C3'-N5'-C7'-H23'	10,3	C3'-N5'-C7'-H23'	81,4
C3'-N5'-C7'-H24'	-107,0	C3'-N5'-C7'-H24'	-104,2	C3'-N5'-C7'-H24'	-33,7
N5'-C7'-C8'-H25'	-78,5	N5'-C7'-C8'-H25'	-94,6	N5'-C7'-C8'-H25'	-175,3
C8'-N9'-C10'-H26'	150,2	C8'-N9'-C10'-H26'	150,3	C8'-N9'-C10'-H26'	152,1
C8'-N9'-C10'-H27'	32,1	C8'-N9'-C10'-H27'	31,2	C8'-N9'-C10'-H27'	35,7
C11'-C12'-C14'-H28'	-179,0	C11'-C12'-C14'-H28'	-179,0	C11'-C12'-C14'-H28'	177,4
N1'-C2'-C15'-H29'	12,1	N1'-C2'-C15'-H29'	1,6	N1'-C2'-C15'-H29'	2,0
C7'-C8'-C16'-H30'	175,5	C7'-C8'-C16'-H30'	173,0	C7'-C8'-C16'-H30'	-177,6
C7'-C8'-C16'-H31'	55,3	C7'-C8'-C16'-H31'	54,3	C7'-C8'-C16'-H31'	66,3
C7'-C8'-C16'-H32'	-64,8	C7'-C8'-C16'-H32'	-65,7	C7'-C8'-C16'-H32'	-51,2
C8'-N9'-C17'-H33'	-7,2	C8'-N9'-C17'-H33'	1,1	C8'-N9'-C17'-H33'	63,4
C8'-N9'-C17'-H34'	-124,1	C8'-N9'-C17'-H34'	-115,9	C8'-N9'-C17'-H34'	-53,1
N9'-C17'-C18'-H35'	-27,4	N9'-C17'-C18'-H35'	-15,8	N9'-C17'-C18'-H35'	-9,2
C18'-C19'-C20'-H36'	135,1	C18'-C19'-C20'-H36'	126,4	C18'-C19'-C20'-H36'	-122,4
C18'-C19'-C20'-H37'	14,4	C18'-C19'-C20'-H37'	5,5	C18'-C19'-C20'-H37'	118,6
C18'-C19'-C20'-H38'	-106,6	C18'-C19'-C20'-H38'	-115,7	C18'-C19'-C20'-H38'	-1,5
C18'-C19'-C21'-H39'	-124,2	C18'-C19'-C21'-H39'	116,7	C18'-C19'-C21'-H39'	-122,6
C18'-C19'-C21'-H40'	117,1	C18'-C19'-C21'-H40'	-3,8	C18'-C19'-C21'-H40'	119,4
C18'-C19'-C21'-H41'	-3,4	C18'-C19'-C21'-H41'	-124,0	C18'-C19'-C21'-H41'	-1,4

Tabela S25: Distâncias de ligação (em ângstrons) para os monômeros H235.

H235 (S)		H235 (M)		H235 (9Cl)	
N1-C2	1,467	N1-C2	1,455	N1-C2	1,467
C2-C3	1,567	C2-C3	1,539	C2-C3	1,538
C3-O4	1,231	C3-O4	1,226	C3-O4	1,231
C2-C5	1,545	C2-C5	1,541	C2-C5	1,538
C5-C6	1,507	C5-C6	1,511	C5-C6	1,500
C6-N7	1,379	C6-N7	1,384	C6-N7	1,381
C6-C8	1,357	C6-C8	1,352	C6-C8	1,355
N7-C9	1,321	N7-C9	1,321	N7-C9	1,319
C8-N10	1,374	C8-N10	1,379	C8-N10	1,376
N1-H11	0,999	N1-H11	1,000	N1-H11	0,997
N1-H12	1,001	N1-H12	1,003	N1-H12	1,000
C2-H13	1,081	C2-H13	1,077	C2-H13	1,080
C3-O14	1,336	C3-O14	1,341	C3-O14	1,340
C5-H15	1,085	C5-H15	1,085	C5-H15	1,083
C5-H16	1,083	C5-H16	1,085	C5-H16	1,085
C8-H17	1,064	C8-H17	1,064	C8-H17	1,064
C9-H18	1,062	C9-H18	1,063	C9-H18	1,062
N10-H19	0,996	N10-H19	0,996	N10-H19	0,996
O14-H20	0,970	O14-H20	0,970	O14-H20	0,969

Tabela S26: Ângulos de ligação (em °) para os monômeros H235.

H235 (S)		H235 (M)		H235 (9Cl)	
N1-C2-C3	105,4	N1-C2-C3	102,6	N1-C2-C3	107,8
C2-C3-O4	119,0	C2-C3-O4	119,7	C2-C3-O4	120,5
C3-C2-C5	112,1	C3-C2-C5	110,6	C3-C2-C5	109,3
C2-C5-C6	114,0	C2-C5-C6	114,4	C2-C5-C6	114,5

C5-C6-N7	122,8	C5-C6-N7	122,6	C5-C6-N7	122,7
C5-C6-C8	131,1	C5-C6-C8	131,2	C5-C6-C8	131,3
C6-N7-C9	109,3	C6-N7-C9	109,3	C6-N7-C9	109,5
C6-C8-N10	107,1	C6-C8-N10	107,2	C6-C8-N10	107,1
C2-N1-H11	113,8	C2-N1-H11	113,6	C2-N1-H11	115,4
C2-N1-H12	112,4	C2-N1-H12	111,5	C2-N1-H12	114,3
C3-C2-H13	108,2	C3-C2-H13	110,2	C3-C2-H13	108,4
C2-C3-O14	115,7	C2-C3-O14	115,9	C2-C3-O14	114,5
C2-C5-H15	110,3	C2-C5-H15	111,4	C2-C5-H15	109,8
C2-C5-H16	107,8	C2-C5-H16	107,2	C2-C5-H16	107,5
C6-C8-H17	131,3	C6-C8-H17	131,4	C6-C8-H17	131,6
N7-C9-H18	126,2	N7-C9-H18	126,1	N7-C9-H18	126,3
C8-N10-H19	124,5	C8-N10-H19	124,4	C8-N10-H19	124,3
C3-O14-H20	112,6	C3-O14-H20	112,1	C3-O14-H20	112,5

Tabela S27: Ângulos diedros (em °) para os monômeros H235.

H235 (S)		H235 (M)		H235 (9CI)	
N1-C2-C3-O4	-18,4	N1-C2-C3-O4	-38,2	N1-C2-C3-O4	-20,9
O4-C3-C2-C5	98,7	O4-C3-C2-C5	78,1	O4-C3-C2-C5	99,8
N1-C2-C5-C6	-49,8	N1-C2-C5-C6	-38,2	N1-C2-C5-C6	-73,4
C2-C5-C6-N7	106,0	C2-C5-C6-N7	79,5	C2-C5-C6-N7	-114,1
C2-C5-C6-C8	-73,3	C2-C5-C6-C8	-102,7	C2-C5-C6-C8	68,9
C5-C6-N7-C9	-179,5	C5-C6-N7-C9	177,9	C5-C6-N7-C9	-177,5
C5-C6-C8-N10	179,2	C5-C6-C8-N10	-177,7	N7-C6-C8-N10	0,0
C3-C2-N1-H11	145,5	C3-C2-N1-H11	179,8	C3-C2-N1-H11	182,0
C3-C2-N1-H12	14,5	C3-C2-N1-H12	52,9	C3-C2-N1-H12	43,0
O4-C3-C2-H13	-138,9	O4-C3-C2-H13	-156,9	O4-C3-C2-H13	-140,6
N1-C2-C3-O14	163,7	N1-C2-C3-O14	143,2	N1-C2-C3-O14	162,7
N1-C2-C5-H15	-174,3	N1-C2-C5-H15	-163,6	N1-C2-C5-H15	167,5
N1-C2-C5-H16	67,8	N1-C2-C5-H16	78,6	N1-C2-C5-H16	49,9
C5-C6-C8-H17	-0,3	C5-C6-C8-H17	1,6	C5-C6-C8-H17	-0,3
C6-N7-C9-H18	-179,0	C6-N7-C9-H18	-179,7	C6-N7-C9-H18	180,0
C6-C8-N10-H19	180,0	C6-C8-N10-H19	179,5	C6-C8-N10-H19	-179,0
C2-C3-O14-H20	178,6	C2-C3-O14-H20	-179,0	C2-C3-O14-H20	177,0

Tabela S28: Distâncias de ligação (em Å) para os dímeros TIBO/H235.

8 CI/H235 (S)		8 CI/H235 (M)		9 CI/H235	
		Aminoácido			
N1-C2	1.467	N1-C2	1.455	N1-C2	1.467
C2-C3	1.567	C2-C3	1.538	C2-C3	1.538
C3-O4	1.232	C3-O4	1.226	C3-O4	1.231
C2-C5	1.545	C2-C5	1.542	C2-C5	1.537
C5-C6	1.508	C5-C6	1.510	C5-C6	1.501
C6-N7	1.378	C6-N7	1.384	C6-N7	1.380
C6-C8	1.356	C6-C8	1.352	C6-C8	1.355
N7-C9	1.321	N7-C9	1.320	N7-C9	1.320
C8-N10	1.375	C8-N10	1.379	C8-N10	1.376
N1-H11	1.000	N1-H11	1.002	N1-H11	0.997
N1-H12	1.001	N1-H12	1.004	N1-H12	0.999
C2-H13	1.080	C2-H13	1.077	C2-H13	1.079
C3-O14	1.335	C3-O14	1.341	C3-O14	1.338
C5-H15	1.085	C5-H15	1.084	C5-H15	1.084
C5-H16	1.083	C5-H16	1.085	C5-H16	1.084
C8-H17	1.064	C8-H17	1.064	C8-H17	1.064
C9-H18	1.062	C9-H18	1.061	C9-H18	1.061
N10-H19	0.996	N10-H19	0.995	N10-H19	0.996
O14-H20	0.970	O14-H20	0.969	O14-H20	0.969
		Inibidor			
N1'-C2'	1.453	N1'-C2'	1.434	N1'-C2'	1.351
N1'-C3'	1.433	N1'-C3'	1.429	N1'-C3'	1.346
C3'-S4'	1.682	C3'-S4'	1.698	C3'-S4'	1.691
C3'-N5'	1.382	C3'-N5'	1.395	C3'-N5'	1.366
C2'-C6'	1.330	C2'-C6'	1.338	C2'-C6'	1.350
N5'-C7'	1.423	N5'-C7'	1.437	N5'-C7'	1.463
C7'-C8'	1.487	C7'-C8'	1.487	C7'-C8'	1.535
C8'-N9'	1.464	C8'-N9'	1.447	C8'-N9'	1.464
N9'-C10'	1.434	N9'-C10'	1.434	N9'-C10'	1.464
C6'-C11'	1.398	C6'-C11'	1.400	C6'-C11'	1.408
C11'-C12'	1.423	C11'-C12'	1.433	C11'-C12'	1.378

C12'-C113'	1.763	C12'-C113'	1.741	C12'-C13'	1.379
C12'-C14'	1.418	C12'-C14'	1.410	C13'-C14'	1.691
C2'-C15'	1.427	C2'-C15'	1.413	C2'-C15'	1.396
C8'-C16'	1.464	C8'-C16'	1.469	C8'-C16'	1.520
N9'-C17'	1.517	N9'-C17'	1.515	N9'-C17'	1.472
C17'-C18'	1.520	C17'-C18'	1.520	C17'-C18'	1.498
C18'-C19'	1.321	C18'-C19'	1.323	C18'-C19'	1.320
C19'-C20'	1.487	C19'-C20'	1.481	C19'-C20'	1.500
C19'-C21'	1.508	C19'-C21'	1.504	C19'-C21'	1.492
N1'-H22'	0.995	N1'-H22'	0.995	N1'-H22'	0.995
C7'-H23'	1.076	C7'-H23'	1.076	C7'-H23'	1.082
C7'-H24'	1.080	C7'-H24'	1.082	C7'-H24'	1.077
C8'-H25'	1.080	C8'-H25'	1.081	C8'-H25'	1.087
C10'-H26'	1.076	C10'-H26'	1.077	C10'-H26'	1.078
C10'-H27'	1.083	C10'-H27'	1.082	C10'-H27'	1.067
C14'-H28'	1.070	C14'-H28'	1.070	C12'-H28'	1.071
C15'-H29'	1.070	C15'-H29'	1.069	C15'-H29'	1.072
C16'-H30'	1.085	C16'-H30'	1.087	C16'-H30'	1.081
C16'-H31'	1.090	C16'-H31'	1.090	C16'-H31'	1.087
C16'-H32'	1.080	C16'-H32'	1.076	C16'-H32'	1.080
C17'-H33'	1.086	C17'-H33'	1.086	C17'-H33'	1.090
C17'-H34'	1.082	C17'-H34'	1.085	C17'-H34'	1.086
C18'-H35'	1.070	C18'-H35'	1.070	C18'-H35'	1.064
C20'-H36'	1.090	C20'-H36'	1.091	C20'-H36'	1.087
C20'-H37'	1.075	C20'-H37'	1.089	C20'-H37'	1.087
C20'-H38'	1.089	C20'-H38'	1.075	C20'-H38'	1.083
C21'-H39'	1.086	C21'-H39'	1.087	C21'-H39'	1.088
C21'-H40'	1.087	C21'-H40'	1.087	C21'-H40'	1.088
C21'-H41'	1.079	C21'-H41'	1.081	C21'-H41'	1.080

Tabela S29: Ângulos de ligação (em °) para os dímeros TIBO/H235.

8 Cl/H235 (S)		8 Cl/H235 (M)		9 Cl/H235	
		Aminoácido			
N1-C2-C3	105.4	N1-C2-C3	102.5	N1-C2-C3	107.9
C2-C3-O4	119.0	C2-C3-O4	119.8	C2-C3-O4	120.5
C3-C2-C5	112.1	C3-C2-C5	110.6	C3-C2-C5	109.3
C2-C5-C6	114.0	C2-C5-C6	114.3	C2-C5-C6	114.5
C5-C6-N7	122.7	C5-C6-N7	122.7	C5-C6-N7	122.6
C5-C6-C8	131.1	C5-C6-C8	131.3	C5-C6-C8	131.3
C6-N7-C9	109.3	C6-N7-C9	109.4	C6-N7-C9	109.5
C6-C8-N10	107.2	C6-C8-N10	107.2	C6-C8-N10	107.1
C2-N1-H11	113.5	C2-N1-H11	113.4	C2-N1-H11	115.9
C2-N1-H12	112.2	C2-N1-H12	111.5	C2-N1-H12	114.7
C3-C2-H13	108.4	C3-C2-H13	110.3	C3-C2-H13	108.2
C2-C3-O14	115.6	C2-C3-O14	115.8	C2-C3-O14	114.5
C2-C5-H15	110.6	C2-C5-H15	111.3	C2-C5-H15	109.8
C2-C5-H16	107.8	C2-C5-H16	107.1	C2-C5-H16	107.5
C6-C8-H17	131.3	C6-C8-H17	131.3	C6-C8-H17	131.6
N7-C9-H18	126.2	N7-C9-H18	126.2	N7-C9-H18	126.3
C8-N10-H19	124.5	C8-N10-H19	124.4	C8-N10-H19	124.4
C3-O14-H20	112.9	C3-O14-H20	112.4	C3-O14-H20	112.6
		Inibidor			
C2'-N1'-C3'	147.7	C2'-N1'-C3'	147.6	C2'-N1'-C3'	154.9
N1'-C3'-S4'	127.1	N1'-C3'-S4'	126.5	N1'-C3'-S4'	124.0
N1'-C3'-N5'	107.8	N1'-C3'-N5'	107.4	N1'-C3'-N5'	111.0
N1'-C2'-C6'	105.5	N1'-C2'-C6'	106.3	N1'-C2'-C6'	107.5
C3'-N5'-C7'	120.5	C3'-N5'-C7'	120.5	C3'-N5'-C7'	120.8
N5'-C7'-C8'	110.2	N5'-C7'-C8'	115.5	N5'-C7'-C8'	114.3
C7'-C8'-N9'	116.2	C7'-C8'-N9'	118.7	C7'-C8'-N9'	111.3
C8'-N9'-C10'	112.6	C8'-N9'-C10'	113.2	C8'-N9'-C10'	109.9
C2'-C6'-C11'	126.2	C2'-C6'-C11'	125.6	C2'-C6'-C11'	119.0
C6'-C11'-C12'	118.1	C6'-C11'-C12'	117.2	C6'-C11'-C12'	119.9
C11'-C12'-C13'	120.5	C11'-C12'-C13'	120.9	C11'-C12'-C13'	120.8
C11'-C12'-C14'	118.8	C11'-C12'-C14'	119.8	C11'-C12'-C14'	118.9
N1'-C2'-C15'	135.6	N1'-C2'-C15'	135.5	N1'-C2'-C15'	133.3
C7'-C8'-C16'	100.6	C7'-C8'-C16'	100.2	C7'-C8'-C16'	110.4
C8'-N9'-C17'	123.7	C8'-N9'-C17'	121.9	C8'-N9'-C17'	124.9
N9'-C17'-C18'	109.5	N9'-C17'-C18'	111.7	N9'-C17'-C18'	111.4
C17'-C18'-C19'	130.8	C17'-C18'-C19'	131.1	C17'-C18'-C19'	125.1
C18'-C19'-C20'	107.3	C18'-C19'-C20'	106.2	C18'-C19'-C20'	121.2
C18'-C19'-C21'	121.5	C18'-C19'-C21'	122.7	C18'-C19'-C21'	122.4
C2'-N1'-H22'	129.7	C2'-N1'-H22'	129.6	C2'-N1'-H22'	129.7

N5'-C7'-H23'	108.0	N5'-C7'-H23'	107.1	N5'-C7'-H23'	107.7
N5'-C7'-H24'	109.0	N5'-C7'-H24'	106.4	N5'-C7'-H24'	107.0
C7'-C8'-H25'	111.0	C7'-C8'-H25'	111.2	C7'-C8'-H25'	105.4
N9'-C10'-H26'	109.4	N9'-C10'-H26'	109.3	N9'-C10'-H26'	111.4
N9'-C10'-H27'	113.7	N9'-C10'-H27'	113.5	N9'-C10'-H27'	110.9
C12'-C14'-H28'	121.6	C12'-C14'-H28'	121.5	C11'-C12'-H28'	119.7
C2'-C15'-H29'	122.1	C2'-C15'-H29'	121.3	C2'-C15'-H29'	120.8
C8'-C16'-H30'	112.6	C8'-C16'-H30'	111.8	C8'-C16'-H30'	111.5
C8'-C16'-H31'	113.4	C8'-C16'-H31'	113.1	C8'-C16'-H31'	107.8
C8'-C16'-H32'	110.8	C8'-C16'-H32'	112.2	C8'-C16'-H32'	113.5
N9'-C17'-H33'	108.1	N9'-C17'-H33'	106.7	N9'-C17'-H33'	110.7
N9'-C17'-H34'	108.7	N9'-C17'-H34'	108.9	N9'-C17'-H34'	107.5
C17'-C18'-H35'	109.1	C17'-C18'-H35'	109.0	C17'-C18'-H35'	117.9
C19'-C20'-H36'	112.5	C19'-C20'-H36'	112.8	C19'-C20'-H36'	110.8
C19'-C20'-H37'	111.5	C19'-C20'-H37'	111.2	C19'-C20'-H37'	110.5
C19'-C20'-H38'	111.4	C19'-C20'-H38'	112.0	C19'-C20'-H38'	111.7
C19'-C21'-H39'	111.1	C19'-C21'-H39'	111.5	C19'-C21'-H39'	110.7
C19'-C21'-H40'	111.0	C19'-C21'-H40'	110.7	C19'-C21'-H40'	110.2
C19'-C21'-H41'	110.6	C19'-C21'-H41'	110.6	C19'-C21'-H41'	113.0

Tabela S30: Ângulos diedros (em °) para os dímeros TIBO/H235.

8 Cl/H235 (S)		8 Cl/H235 (M)		9 Cl/H235	
		Aminoácido			
N1-C2-C3-O4	-18.4	N1-C2-C3-O4	-38.3	N1-C2-C3-O4	-20.9
O4-C3-C2-C5	98.7	O4-C3-C2-C5	78.1	O4-C3-C2-C5	99.8
N1-C2-C5-C6	-49.8	N1-C2-C5-C6	-38.2	N1-C2-C5-C6	-73.4
C2-C5-C6-N7	106.1	C2-C5-C6-N7	79.5	C2-C5-C6-N7	-114.1
C2-C5-C6-C8	-73.3	C2-C5-C6-C8	-102.8	C2-C5-C6-C8	68.9
C5-C6-N7-C9	-179.5	C5-C6-N7-C9	177.8	C5-C6-N7-C9	-177.5
C5-C6-C8-N10	179.3	C5-C6-C8-N10	-177.7	C5-C6-C8-N10	177.2
C3-C2-N1-H11	161.8	C3-C2-N1-H11	-176.0	C3-C2-N1-H11	0.8
C3-C2-N1-H12	31.4	C3-C2-N1-H12	57.7	C3-C2-N1-H12	-178.7
O4-C3-C2-H13	-138.2	O4-C3-C2-H13	-156.7	O4-C3-C2-H13	-140.7
N1-C2-C3-O14	163.8	N1-C2-C3-O14	143.1	N1-C2-C3-O14	162.2
N1-C2-C5-H15	-174.5	N1-C2-C5-H15	-163.6	N1-C2-C5-H15	167.6
N1-C2-C5-H16	67.6	N1-C2-C5-H16	78.7	N1-C2-C5-H16	49.9
C5-C6-C8-H17	-0.6	C5-C6-C8-H17	1.6	C5-C6-C8-H17	0.0
C6-N7-C9-H18	-179.9	C6-N7-C9-H18	-179.7	C6-N7-C9-H18	180.0
C6-C8-N10-H19	-177.7	C6-C8-N10-H19	179.4	C6-C8-N10-H19	-179.0
C2-C3-O14-H20	178.8	C2-C3-O14-H20	-179.0	C2-C3-O14-H20	178.5
		Inibidor			
C2'-N1'-C3'-S4'	179.0	C2'-N1'-C3'-S4'	179.5	C2'-N1'-C3'-S4'	-177.3
C2'-N1'-C3'-N5'	-0.2	C2'-N1'-C3'-N5'	1.8	C2'-N1'-C3'-N5'	0.3
C3'-N1'-C2'-C6'	0.1	C3'-N1'-C2'-C6'	0.0	C3'-N1'-C2'-C6'	0.0
N1'-C3'-N5'-C7'	160.6	N1'-C3'-N5'-C7'	172.6	N1'-C3'-N5'-C7'	178.3
C3'-N5'-C7'-C8'	129.5	C3'-N5'-C7'-C8'	132.8	C3'-N5'-C7'-C8'	-156.6
N5'-C7'-C8'-N9'	48.4	N5'-C7'-C8'-N9'	33.0	N5'-C7'-C8'-N9'	-57.9
C7'-C8'-N9'-C10'	30.2	C7'-C8'-N9'-C10'	40.3	C7'-C8'-N9'-C10'	92.9
N1'-C2'-C6'-C11'	169.6	N1'-C2'-C6'-C11'	175.5	N1'-C2'-C6'-C11'	178.9
C2'-C6'-C11'-C12'	0.1	C2'-C6'-C11'-C12'	2.8	C2'-C6'-C11'-C12'	-0.4
C6'-C11'-C12'-C13'	-177.0	C6'-C11'-C12'-C13'	-177.9	C6'-C11'-C12'-C13'	0.7
C6'-C11'-C12'-C14'	0.0	C6'-C11'-C12'-C14'	3.6	C6'-C11'-C12'-C14'	179.0
C3'-N1'-C2'-C15'	167.1	C3'-N1'-C2'-C15'	-179.0	C3'-N1'-C2'-C15'	178.2
N5'-C7'-C8'-C16'	159.4	N5'-C7'-C8'-C16'	144.8	N5'-C7'-C8'-C16'	68.3
C7'-C8'-N9'-C17'	179.8	C7'-C8'-N9'-C17'	-168.6	C7'-C8'-N9'-C17'	-73.8
C8'-N9'-C17'-C18'	112.0	C8'-N9'-C17'-C18'	121.8	C8'-N9'-C17'-C18'	-174.5
N9'-C17'-C18'-C19'	153.8	N9'-C17'-C18'-C19'	164.4	N9'-C17'-C18'-C19'	171.0
C17'-C18'-C19'-C20'	176.9	C17'-C18'-C19'-C20'	-179.5	C17'-C18'-C19'-C20'	-179.7
C17'-C18'-C19'-C21'	-1.0	C17'-C18'-C19'-C21'	0.0	C17'-C18'-C19'-C21'	0.8
C6'-C2'-N1'-H22'	179.8	C6'-C2'-N1'-H22'	-178.3	C6'-C2'-N1'-H22'	-178.2
C3'-N5'-C7'-H23'	10.6	C3'-N5'-C7'-H23'	10.4	C3'-N5'-C7'-H23'	81.5
C3'-N5'-C7'-H24'	-106.9	C3'-N5'-C7'-H24'	-104.1	C3'-N5'-C7'-H24'	-33.7
N5'-C7'-C8'-H25'	-78.8	N5'-C7'-C8'-H25'	-94.8	N5'-C7'-C8'-H25'	-175.2
C8'-N9'-C10'-H26'	149.8	C8'-N9'-C10'-H26'	149.2	C8'-N9'-C10'-H26'	151.7
C8'-N9'-C10'-H27'	31.9	C8'-N9'-C10'-H27'	31.2	C8'-N9'-C10'-H27'	35.8
C11'-C12'-C14'-H28'	180.0	C11'-C12'-C14'-H28'	180.0	C6'-C11'-C12'-H28'	177.3
N1'-C2'-C15'-H29'	12.8	N1'-C2'-C15'-H29'	1.6	N1'-C2'-C15'-H29'	0.6
C7'-C8'-C16'-H30'	174.7	C7'-C8'-C16'-H30'	175.3	C7'-C8'-C16'-H30'	-174.4
C7'-C8'-C16'-H31'	54.7	C7'-C8'-C16'-H31'	56.2	C7'-C8'-C16'-H31'	68.2
C7'-C8'-C16'-H32'	-65.5	C7'-C8'-C16'-H32'	-64.1	C7'-C8'-C16'-H32'	-49.3
C8'-N9'-C17'-H33'	-7.3	C8'-N9'-C17'-H33'	1.9	C8'-N9'-C17'-H33'	63.5
C8'-N9'-C17'-H34'	-123.8	C8'-N9'-C17'-H34'	-113.6	C8'-N9'-C17'-H34'	-53.3

N9'-C1'7-C18'-H35'	-27.2	N9'-C1'7-C18'-H35'	-16.5	N9'-C1'7-C18'-H35'	-10.3
C18'-C19'-C20'-H36'	136.3	C18'-C19'-C20'-H36'	-140.7	C18'-C19'-C20'-H36'	-121.1
C18'-C19'-C20'-H37'	15.7	C18'-C19'-C20'-H37'	101.0	C18'-C19'-C20'-H37'	120.1
C18'-C19'-C20'-H38'	-105.2	C18'-C19'-C20'-H38'	-20.0	C18'-C19'-C20'-H38'	-0.4
C18'-C19'-C21'-H39'	-130.4	C18'-C19'-C21'-H39'	-125.3	C18'-C19'-C21'-H39'	-122.7
C18'-C19'-C21'-H40'	110.3	C18'-C19'-C21'-H40'	115.4	C18'-C19'-C21'-H40'	119.2
C18'-C19'-C21'-H41'	-10.0	C18'-C19'-C21'-H41'	-4.6	C18'-C19'-C21'-H41'	-1.5

Tabela S31: Cargas NPA (em u.a.) para os monômeros da TIBO.

8Cl(S)		8Cl(M)		9Cl	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
N1	-0,611	N1	-0,606	N1	-0,574
C2	0,137	C2	0,134	C2	0,147
C3	0,241	C3	0,243	C3	0,246
S4	-0,212	S4	-0,223	S4	-0,263
N5	-0,426	N5	-0,417	N5	-0,422
C6	0,144	C6	0,153	C6	0,177
C7	-0,279	C7	-0,277	C7	-0,267
C8	-0,079	C8	-0,084	C8	-0,073
N9	-0,562	N9	-0,558	N9	-0,570
C10	-0,276	C10	-0,277	C10	-0,261
C11	-0,033	C11	-0,041	C11	-0,072
C12	-0,062	C12	-0,072	C12	-0,248
Cl13	0,011	Cl13	0,020	C13	-0,086
C14	-0,248	C14	-0,251	Cl14	0,036
C15	-0,254	C15	-0,254	C15	-0,282
C16	-0,700	C16	-0,698	C16	-0,720
C17	-0,269	C17	-0,272	C17	-0,266
C18	-0,239	C18	-0,245	C18	-0,250
C19	-0,037	C19	-0,035	C19	-0,010
C20	-0,692	C20	-0,691	C20	-0,702
C21	-0,706	C21	-0,708	C21	-0,716
H22	0,467	H22	0,467	H22	0,470
H23	0,300	H23	0,300	H23	0,256
H24	0,245	H24	0,244	H24	0,275
H25	0,262	H25	0,260	H25	0,255
H26	0,261	H26	0,263	H26	0,239
H27	0,224	H27	0,227	H27	0,261
H28	0,261	H28	0,261	H28	0,250
H29	0,254	H29	0,253	H29	0,256
H30	0,242	H30	0,242	H30	0,254
H31	0,236	H31	0,237	H31	0,259
H32	0,234	H32	0,232	H32	0,243
H33	0,241	H33	0,245	H33	0,222
H34	0,232	H34	0,230	H34	0,242
H35	0,228	H35	0,229	H35	0,224
H36	0,235	H36	0,233	H36	0,244
H37	0,249	H37	0,241	H37	0,244
H38	0,240	H38	0,249	H38	0,243
H39	0,248	H39	0,249	H39	0,248
H40	0,249	H40	0,252	H40	0,250
H41	0,243	H41	0,245	H41	0,242

Tabela S32: Cargas NPA (em u.a.) para os monômeros da Y181e C181.

Y181 (S)		Y181 (S)		Y181 (9Cl)	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
N1	-0,937	N1	-0,941	N1	-0,934
C2	-0,168	C2	-0,188	C2	-0,16
C3	0,808	C3	0,814	C3	0,824
O4	-0,633	O4	-0,634	O4	-0,632
C5	-0,479	O5	-0,709	C5	-0,481
C6	-0,074	C6	-0,566	C6	-0,082
C7	-0,213	S7	-0,103	C7	-0,212
C8	-0,209	H8	0,432	C8	-0,218
C9	-0,279	H9	0,412	C9	-0,284
C10	-0,307	H10	0,271	C10	-0,304
C11	0,305	H11	0,527	C11	0,309
O12	-0,722	H12	0,268	O12	-0,722
H13	0,425	H13	0,263	H13	0,405
H14	0,406	H14	0,153	H14	0,415

H15	0,263	H15	0,258
O16	-0,715	O16	-0,708
H17	0,256	H17	0,257
H18	0,269	H18	0,251
H19	0,24	H20	0,252
H20	0,242	H22	0,235
H21	0,254	H19	0,24
H22	0,237	H21	0,254
H23	0,511	H23	0,512
H24	0,52	H24	0,525

Tabela S33: Cargas NPA (em u.a.) para os dímeros TIBO/Y181 (C181).

8 Cl/Y181 (S)		8 Cl/Y181 (M)		9 Cl/Y181	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
Y181 (C181)					
N1	-0,948	N1	-0,950	N1	-0,933
C2	-0,163	C2	-0,184	C2	-0,159
C3	0,814	C3	0,820	C3	0,824
O4	-0,632	O4	-0,633	O4	-0,631
C5	-0,479	O5	-0,707	C5	-0,483
C6	-0,077	C6	-0,562	C6	-0,088
C7	-0,211	S7	-0,104	C7	-0,213
C8	-0,208	H8	0,416	C8	-0,224
C9	-0,276	H9	0,437	C9	-0,282
C10	-0,307	H10	0,269	C10	-0,302
C11	0,306	H11	0,528	C11	0,307
O12	-0,720	H12	0,266	O12	-0,720
H13	0,429	H13	0,251	H13	0,407
H14	0,410	H14	0,158	H14	0,415
H15	0,263			H15	0,260
O16	-0,712			O16	-0,708
H17	0,246			H17	0,257
H18	0,266			H18	0,246
H19	0,241			H19	0,242
H20	0,240			H20	0,257
H21	0,256			H21	0,256
H22	0,237			H22	0,237
H23	0,512			H23	0,512
H24	0,522			H24	0,526
TIBO					
N1'	-0,611	N1'	-0,606	N1'	-0,575
C2'	0,137	C2'	0,134	C2'	0,163
C3'	0,242	C3'	0,243	C3'	0,247
S4'	-0,216	S4'	-0,225	S4'	-0,265
N5'	-0,424	N5'	-0,416	N5'	-0,415
C6'	0,144	C6'	0,152	C6'	0,145
C7'	-0,278	C7'	-0,277	C7'	-0,265
C8'	-0,079	C8'	-0,084	C8'	-0,075
N9'	-0,561	N9'	-0,558	N9'	-0,568
C10'	-0,276	C10'	-0,277	C10'	-0,262
C11'	-0,032	C11'	-0,041	C11'	-0,056
C12'	-0,062	C12'	-0,072	C12'	-0,248
C13	0,010	C13	0,020	C13	-0,085
C14	-0,248	C14	-0,251	C14	0,036
C15'	-0,255	C15'	-0,255	C15'	-0,285
C16'	-0,695	C16'	-0,698	C16'	-0,720
C17'	-0,264	C17'	-0,265	C17'	-0,266
C18'	-0,230	C18'	-0,248	C18'	-0,248
C19'	-0,042	C19'	-0,033	C19'	-0,012
C20'	-0,691	C20'	-0,691	C20'	-0,700
C21'	-0,702	C21'	-0,709	C21'	-0,710
H22'	0,466	H22'	0,467	H22'	0,470
H23'	0,300	H23'	0,300	H23'	0,257
H24'	0,246	H24'	0,245	H24'	0,274
H25'	0,257	H25'	0,256	H25'	0,250
H26'	0,260	H26'	0,264	H26'	0,240
H27'	0,225	H27'	0,227	H27'	0,261
H28'	0,261	H28'	0,261	H28'	0,251
H29'	0,254	H29'	0,253	H29'	0,256
H30'	0,242	H30'	0,244	H30'	0,253

H31'	0,239	H31'	0,237	H31'	0,256
H32'	0,228	H32'	0,231	H32'	0,244
H33'	0,236	H33'	0,233	H33'	0,221
H34'	0,229	H34'	0,232	H34'	0,244
H35'	0,228	H35'	0,229	H35'	0,223
H36'	0,233	H36'	0,233	H36'	0,244
H37'	0,249	H37'	0,242	H37'	0,241
H38'	0,240	H38'	0,248	H38'	0,243
H39'	0,247	H39'	0,247	H39'	0,236
H40'	0,243	H40'	0,255	H40'	0,251
H41'	0,242	H41'	0,247	H41'	0,249

Tabela S34: Cargas NPA para os monômeros K101.

K101 (S)		K101 (M)		K101 (9Cl)	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
N1	-0,951	N1	-0,948	N1	-0,925
C2	-0,169	C2	-0,168	C2	-0,170
C3	0,820	C3	0,820	C3	0,803
O4	-0,622	O4	-0,623	O4	-0,624
C5	-0,467	C5	-0,467	C5	-0,469
C6	-0,477	C6	-0,475	C6	-0,466
C7	-0,486	C7	-0,483	C7	-0,492
C8	-0,270	C8	-0,270	C8	-0,270
N9	-0,949	N9	-0,950	N9	-0,946
H10	0,403	H10	0,405	H10	0,407
H11	0,427	H11	0,423	H11	0,415
H12	0,258	H12	0,257	H12	0,261
O13	-0,721	O13	-0,720	O13	-0,726
H14	0,247	H14	0,244	H14	0,256
H15	0,245	H15	0,246	H15	0,238
H16	0,237	H16	0,230	H16	0,236
H17	0,234	H17	0,238	H17	0,240
H18	0,239	H18	0,236	H18	0,217
H19	0,249	H19	0,249	H19	0,281
H20	0,226	H20	0,228	H20	0,226
H21	0,209	H21	0,208	H21	0,198
H22	0,399	H22	0,399	H22	0,397
H23	0,393	H23	0,393	H23	0,391
H24	0,528	H24	0,528	H24	0,524

Tabela S35: Cargas NPA para os dímeros TIBO/K101.

8 Cl/K101 (S)		8 Cl/K101 (M)		9 Cl/K101	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
K101					
N1	-0,937	N1	-0,947	N1	-0,932
C2	-0,171	C2	-0,168	C2	-0,167
C3	0,852	C3	0,838	C3	0,833
O4	-0,652	O4	-0,644	O4	-0,670
C5	-0,472	C5	-0,472	C5	-0,470
C6	-0,478	C6	-0,475	C6	-0,464
C7	-0,480	C7	-0,483	C7	-0,494
C8	-0,270	C8	-0,271	C8	-0,267
N9	-0,950	N9	-0,950	N9	-0,946
H10	0,408	H10	0,411	H10	0,403
H11	0,415	H11	0,419	H11	0,413
H12	0,264	H12	0,259	H12	0,261
O13	-0,710	O13	-0,714	O13	-0,715
H14	0,248	H14	0,245	H14	0,253
H15	0,249	H15	0,257	H15	0,245
H16	0,246	H16	0,242	H16	0,236
H17	0,232	H17	0,233	H17	0,240
H18	0,251	H18	0,234	H18	0,226
H19	0,232	H19	0,250	H19	0,279
H20	0,209	H20	0,232	H20	0,224
H21	0,230	H21	0,207	H21	0,195
H22	0,399	H22	0,400	H22	0,394
H23	0,393	H23	0,392	H23	0,395
H24	0,530	H24	0,529	H24	0,524

TIBO					
N1'	-0,607	N1'	-0,602	N1'	-0,581
C2'	0,142	C2'	0,136	C2'	0,149
C3'	0,253	C3'	0,257	C3'	0,257
S4'	-0,262	S4'	-0,266	S4'	-0,281
N5'	-0,428	N5'	-0,418	N5'	-0,421
C6'	0,143	C6'	0,152	C6'	0,174
C7'	-0,278	C7'	-0,276	C7'	-0,267
C8'	-0,078	C8'	-0,083	C8'	-0,073
N9'	-0,562	N9'	-0,558	N9'	-0,570
C10'	-0,275	C10'	-0,276	C10'	-0,261
C11'	-0,037	C11'	-0,045	C11'	-0,074
C12'	-0,066	C12'	-0,076	C12'	-0,251
Cl13'	0,004	Cl13'	0,013	C13'	-0,090
C14'	-0,253	C14'	-0,259	Cl14'	0,0320
C15'	-0,249	C15'	-0,238	C15'	-0,2710
C16'	-0,700	C16'	-0,697	C16'	-0,720
C17'	-0,269	C17'	-0,271	C17'	-0,266
C18'	-0,237	C18'	-0,243	C18'	-0,249
C19'	-0,039	C19'	-0,037	C19'	-0,012
C20'	-0,692	C20'	-0,691	C20'	-0,701
C21'	-0,705	C21'	-0,708	C21'	-0,715
H22'	0,487	H22'	0,489	H22'	0,493
H23'	0,298	H23'	0,299	H23'	0,257
H24'	0,244	H24'	0,243	H24'	0,273
H25'	0,260	H25'	0,259	H25'	0,254
H26'	0,259	H26'	0,262	H26'	0,238
H27'	0,223	H27'	0,225	H27'	0,260
H28'	0,258	H28'	0,258	H28'	0,249
H29'	0,256	H29'	0,252	H29'	0,257
H30'	0,241	H30'	0,240	H30'	0,253
H31'	0,234	H31'	0,236	H31'	0,257
H32'	0,233	H32'	0,233	H32'	0,243
H33'	0,239	H33'	0,244	H33'	0,222
H34'	0,231	H34'	0,229	H34'	0,242
H35'	0,228	H35'	0,230	H35'	0,224
H36'	0,234	H36'	0,232	H36'	0,244
H37'	0,250	H37'	0,241	H37'	0,243
H38'	0,238	H38'	0,250	H38'	0,243
H39'	0,248	H39'	0,248	H39'	0,247
H40'	0,248	H40'	0,250	H40'	0,250
H41'	0,243	H41'	0,245	H41'	0,242

Tabela S36: Cargas NPA para os monômeros Y188.

Y188 (S)		Y188 (M)		Y188 (9Cl)	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
N1	-0,920	N1	-0,916	N1	-0,934
C2	-0,162	C2	-0,168	C2	-0,163
C3	0,799	C3	0,799	C3	0,820
O4	-0,624	O4	-0,627	O4	-0,624
C5	-0,478	C5	-0,477	C5	-0,483
C6	-0,069	C6	-0,072	C6	-0,072
C7	-0,217	C7	-0,210	C7	-0,222
C8	-0,218	C8	-0,218	C8	-0,214
C9	-0,281	C9	-0,285	C9	-0,281
C10	-0,310	C10	-0,309	C10	-0,304
C11	0,306	C11	0,309	C11	0,306
O12	-0,726	O12	-0,724	O12	-0,722
H13	0,412	H13	0,412	H13	0,412
H14	0,409	H14	0,409	H14	0,410
H15	0,261	H15	0,264	H15	0,261
O16	-0,725	O16	-0,724	O16	-0,718
H17	0,254	H17	0,257	H17	0,248
H18	0,266	H18	0,265	H18	0,262
H19	0,262	H19	0,258	H19	0,243
H20	0,239	H20	0,238	H20	0,242
H21	0,253	H21	0,253	H21	0,255
H22	0,236	H22	0,233	H22	0,237
H23	0,510	H23	0,511	H23	0,512
H24	0,522	H24	0,523	H24	0,526

Tabela S37: Cargas NPA para os dímeros TIBO/Y188.

8 Cl/Y188 (S)		8 Cl/Y188 (M)		9 Cl/Y188	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
Y188					
N1	-0,920	N1	-0,916	N1	-0,934
C2	-0,159	C2	-0,162	C2	-0,162
C3	0,800	C3	0,800	C3	0,819
O4	-0,628	O4	-0,631	O4	-0,625
C5	-0,481	C5	-0,489	C5	-0,480
C6	-0,080	C6	-0,088	C6	-0,068
C7	-0,211	C7	-0,207	C7	-0,217
C8	-0,217	C8	-0,203	C8	-0,221
C9	-0,282	C9	-0,287	C9	-0,280
C10	-0,306	C10	-0,300	C10	-0,307
C11	0,306	C11	0,309	C11	0,306
O12	-0,724	O12	-0,723	O12	-0,722
H13	0,413	H13	0,414	H13	0,413
H14	0,410	H14	0,409	H14	0,411
H15	0,263	H15	0,266	H15	0,262
O16	-0,722	O16	-0,720	O16	-0,716
H17	0,250	H17	0,253	H17	0,240
H18	0,263	H18	0,264	H18	0,263
H19	0,262	H19	0,260	H19	0,244
H20	0,233	H20	0,224	H20	0,241
H21	0,255	H21	0,256	H21	0,255
H22	0,239	H22	0,236	H22	0,239
H23	0,512	H23	0,513	H23	0,514
H24	0,524	H24	0,524	H24	0,526
TIBO					
N1'	-0,610	N1'	-0,605	N1'	-0,575
C2'	0,129	C2'	0,125	C2'	0,163
C3'	0,242	C3'	0,243	C3'	0,247
S4'	-0,212	S4'	-0,222	S4'	-0,263
N5'	-0,423	N5'	-0,414	N5'	-0,415
C6'	0,148	C6'	0,156	C6'	0,149
C7'	-0,279	C7'	-0,276	C7'	-0,267
C8'	-0,080	C8'	-0,084	C8'	-0,073
N9'	-0,564	N9'	-0,558	N9'	-0,574
C10'	-0,262	C10'	-0,259	C10'	-0,262
C11'	-0,032	C11'	-0,039	C11'	-0,054
C12'	-0,054	C12'	-0,065	C12'	-0,251
Cl13'	0,005	Cl13'	0,011	C13'	-0,086
C14'	-0,252	C14'	-0,255	C14'	0,034
C15'	-0,251	C15'	-0,251	C15'	-0,286
C16'	-0,695	C16'	-0,695	C16'	-0,718
C17'	-0,266	C17'	-0,261	C17'	-0,264
C18'	-0,238	C18'	-0,241	C18'	-0,251
C19'	-0,037	C19'	-0,034	C19'	-0,011
C20'	-0,691	C20'	-0,688	C20'	-0,699
C21'	-0,699	C21'	-0,703	C21'	-0,714
H22'	0,466	H22'	0,467	H22'	0,470
H23'	0,300	H23'	0,300	H23'	0,257
H24'	0,245	H24'	0,243	H24'	0,275
H25'	0,260	H25'	0,259	H25'	0,258
H26'	0,244	H26'	0,238	H26'	0,238
H27'	0,223	H27'	0,225	H27'	0,256
H28'	0,261	H28'	0,260	H28'	0,248
H29'	0,254	H29'	0,253	H29'	0,256
H30'	0,246	H30'	0,259	H30'	0,252
H31'	0,236	H31'	0,237	H31'	0,261
H32'	0,236	H32'	0,223	H32'	0,238
H33'	0,239	H33'	0,242	H33'	0,222
H34'	0,229	H34'	0,224	H34'	0,242
H35'	0,225	H35'	0,225	H35'	0,225
H36'	0,232	H36'	0,232	H36'	0,241
H37'	0,247	H37'	0,247	H37'	0,248
H38'	0,239	H38'	0,235	H38'	0,240
H39'	0,244	H39'	0,246	H39'	0,247
H40'	0,246	H40'	0,246	H40'	0,249
H41'	0,248	H41'	0,251	H41'	0,241

Tabela S38: Cargas NPA para os monômeros H235.

H235 (S)		H235 (M)		H235 (9Cl)	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
N1	-0,951	N1	-0,929	N1	-0,947
C2	-0,154	C2	-0,161	C2	-0,161
C3	0,819	C3	0,824	C3	0,820
O4	-0,620	O4	-0,618	O4	-0,618
C5	-0,499	C5	-0,505	C5	-0,500
C6	0,081	C6	0,089	C6	0,094
N7	-0,509	N7	-0,512	N7	-0,504
C8	-0,106	C8	-0,111	C8	-0,121
C9	0,160	C9	0,162	C9	0,161
N10	-0,560	N10	-0,566	N10	-0,562
H11	0,407	H11	0,403	H11	0,401
H12	0,426	H12	0,424	H12	0,421
H13	0,248	H13	0,255	H13	0,267
O14	-0,718	O14	-0,721	O14	-0,720
H15	0,258	H15	0,252	H15	0,272
H16	0,274	H16	0,273	H16	0,259
H17	0,239	H17	0,239	H17	0,234
H18	0,235	H18	0,234	H18	0,234
H19	0,443	H19	0,442	H19	0,442
H20	0,527	H20	0,524	H20	0,527

Tabela S39: Cargas NPA para os dímeros TIBO/H235.

8 Cl/H235 (S)		8 Cl/H235 (M)		9 Cl/H235	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
H235					
N1	-0,946	N1	-0,928	N1	-0,949
C2	-0,155	C2	-0,161	C2	-0,162
C3	0,824	C3	0,824	C3	0,821
O4	-0,626	O4	-0,622	O4	-0,620
C5	-0,501	C5	-0,505	C5	-0,499
C6	0,081	C6	0,089	C6	0,094
N7	-0,506	N7	-0,513	N7	-0,504
C8	-0,110	C8	-0,111	C8	-0,121
C9	0,160	C9	0,163	C9	0,161
N10	-0,561	N10	-0,565	N10	-0,562
H11	0,407	H11	0,404	H11	0,402
H12	0,423	H12	0,423	H12	0,423
H13	0,253	H13	0,257	H13	0,266
O14	-0,715	O14	-0,719	O14	-0,718
H15	0,256	H15	0,253	H15	0,272
H16	0,272	H16	0,273	H16	0,260
H17	0,240	H17	0,239	H17	0,234
H18	0,235	H18	0,235	H18	0,234
H19	0,444	H19	0,443	H19	0,442
H20	0,528	H20	0,524	H20	0,526
TIBO					
N1'	-0,610	N1'	-0,606	N1'	-0,576
C2'	0,126	C2'	0,129	C2'	0,157
C3'	0,242	C3'	0,243	C3'	0,247
S4'	-0,219	S4'	-0,229	S4'	-0,272
N5'	-0,425	N5'	-0,418	N5'	-0,423
C6'	0,144	C6'	0,150	C6'	0,171
C7'	-0,278	C7'	-0,276	C7'	-0,267
C8'	-0,079	C8'	-0,083	C8'	-0,073
N9'	-0,562	N9'	-0,558	N9'	-0,570
C10'	-0,276	C10'	-0,277	C10'	-0,261
C11'	-0,039	C11'	-0,045	C11'	-0,074
C12'	-0,054	C12'	-0,073	C12'	-0,248
Cl13'	0,010	Cl13'	0,019	C13'	-0,082
C14'	-0,250	C14'	-0,255	Cl14'	0,047
C15'	-0,251	C15'	-0,243	C15'	-0,287
C16'	-0,700	C16'	-0,698	C16'	-0,720
C17'	-0,269	C17'	-0,271	C17'	-0,266
C18'	-0,238	C18'	-0,244	C18'	-0,249
C19'	-0,038	C19'	-0,036	C19'	-0,012
C20'	-0,692	C20'	-0,694	C20'	-0,701
C21'	-0,705	C21'	-0,708	C21'	-0,715

H22'	0,466	H22'	0,467	H22'	0,470
H23'	0,300	H23'	0,300	H23'	0,256
H24'	0,244	H24'	0,243	H24'	0,274
H25'	0,261	H25'	0,260	H25'	0,254
H26'	0,260	H26'	0,263	H26'	0,238
H27'	0,223	H27'	0,225	H27'	0,260
H28'	0,273	H28'	0,273	H28'	0,250
H29'	0,261	H29'	0,256	H29'	0,262
H30'	0,242	H30'	0,241	H30'	0,253
H31'	0,235	H31'	0,236	H31'	0,258
H32'	0,233	H32'	0,232	H32'	0,243
H33'	0,240	H33'	0,244	H33'	0,222
H34'	0,231	H34'	0,229	H34'	0,242
H35'	0,228	H35'	0,230	H35'	0,224
H36'	0,235	H36'	0,232	H36'	0,243
H37'	0,250	H37'	0,244	H37'	0,243
H38'	0,239	H38'	0,250	H38'	0,243
H39'	0,248	H39'	0,248	H39'	0,247
H40'	0,248	H40'	0,251	H40'	0,249
H41'	0,243	H41'	0,244	H41'	0,242

Tabela S40: Propriedades de ligação para os monômeros da TIBO. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).

8 Cl (selvagem)				8 Cl (M)				9 Cl			
Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ
BCP											
N1-C2	0,265	0,177	0,099	N1-C2	0,275	0,193	0,098	N1-C2	0,322	0,185	0,086
N1-C3	0,284	0,210	0,165	N1-C3	0,286	0,216	0,168	N1-C3	0,333	0,224	0,157
C3-S4	0,208	0,011	0,050	C3-S4	0,203	0,024	0,047	C3-S4	0,207	0,020	0,047
C3-N5	0,319	0,265	0,185	C3-N5	0,310	0,251	0,200	C3-N5	0,326	0,252	0,184
C2-C6	0,363	0,294	0,267	C2-C6	0,358	0,287	0,262	C2-C6	0,304	0,200	0,238
N5-C6	0,304	0,208	0,079	C5-C6	0,301	0,202	0,089	N5-C6	0,322	0,180	0,114
N5-C7	0,271	0,161	0,032	N5-C7	0,263	0,159	0,044	N5-C7	0,250	0,155	0,039
C7-C8	0,273	0,175	0,036	C7-C8	0,272	0,174	0,051	C7-C8	0,250	0,146	0,025
C8-N9	0,266	0,181	0,096	C8-N9	0,275	0,197	0,099	C8-N9	0,267	0,182	0,088
N9-C10	0,284	0,209	0,057	N9-C10	0,283	0,209	0,057	N9-C10	0,265	0,179	0,059
C6-C11	0,311	0,211	0,215	C6-C11	0,309	0,208	0,227	C6-C11	0,302	0,199	0,215
C10-C11	0,267	0,167	0,029	C10-C11	0,265	0,165	0,041	C10-C11	0,258	0,154	0,060
C11-C12	0,296	0,185	0,260	C11-C12	0,290	0,177	0,257	C11-C12	0,321	0,223	0,226
C12-C13	0,191	0,065	0,050	C12-C13	0,199	0,074	0,051	C12-C13	0,323	0,229	0,237
C12-C14	0,299	0,194	0,238	C12-C14	0,304	0,200	0,244	C13-C14	0,221	0,097	0,053
C2-C15	0,290	0,183	0,229	C2-C15	0,299	0,195	0,237	C2-C15	0,308	0,208	0,243
C14-C15	0,276	0,161	0,241	C14-C15	0,278	0,164	0,235	C13-C15	0,321	0,223	0,268
C8-C16	0,283	0,186	0,024	C8-C16	0,281	0,183	0,019	C8-C16	0,252	0,150	0,025
N9-C17	0,235	0,134	0,072	N9-C17	0,236	0,137	0,069	N9-C17	0,255	0,169	0,078
C17-C18	0,253	0,151	0,061	C17-C18	0,253	0,150	0,066	C17-C18	0,261	0,161	0,057
C18-C19	0,358	0,268	0,391	C18-C19	0,356	0,265	0,389	C18-C19	0,356	0,265	0,393
C19-C20	0,263	0,161	0,038	C19-C20	0,266	0,164	0,039	C19-C20	0,259	0,157	0,037
C19-C21	0,252	0,147	0,032	C19-C21	0,253	0,150	0,032	C19-C21	0,263	0,160	0,036
N1-H22	0,352	0,481	0,045	N1-H22	0,352	0,482	0,044	N1-H22	0,353	0,486	0,039
C7-H23	0,299	0,291	0,025	C7-H23	0,299	0,290	0,024	C7-H23	0,291	0,267	0,040
S4-H23	0,019	-0,015	0,394	S4-H23	0,019	-0,015	0,357	C7-H24	0,297	0,281	0,034
C7-H24	0,293	0,268	0,043	C7-H24	0,293	0,267	0,044	C8-H25	0,289	0,260	0,021
C8-H25	0,293	0,269	0,031	C8-H25	0,293	0,268	0,027	C10-H26	0,293	0,267	0,032
C10-H26	0,297	0,277	0,021	C10-H26	0,296	0,276	0,023	C10-H27	0,302	0,286	0,030
Cl13-H26	0,017	-0,016	0,336	Cl13-H26	0,017	-0,016	0,331	C16-H27	0,026	-0,026	0,131
C10-H27	0,288	0,256	0,031	C10-H27	0,289	0,258	0,032	C12-H28	0,293	0,273	0,027
C14-H28	0,296	0,281	0,025	C14-H28	0,296	0,281	0,026	C15-H29	0,292	0,271	0,030
C15-H29	0,294	0,277	0,029	C15-H29	0,294	0,275	0,028	C16-H30	0,285	0,251	0,006
C16-H30	0,282	0,244	0,004	C16-H30	0,281	0,243	0,005	C16-H31	0,281	0,245	0,005
C16-H31	0,278	0,236	0,005	C16-H31	0,278	0,235	0,003	C16-H32	0,286	0,253	0,008
C16-H32	0,285	0,249	0,007	C16-H32	0,289	0,256	0,006	C17-H33	0,285	0,250	0,032
H27-H32	0,015	-0,015	0,886	H27-H32	0,021	-0,019	0,387	C17-H34	0,288	0,258	0,030
C17-H33	0,286	0,254	0,028	C17-H33	0,285	0,254	0,028	C18-H35	0,297	0,275	0,029
C17-H34	0,289	0,261	0,031	C17-H34	0,287	0,256	0,032	H26-H35	0,021	-0,019	0,291
C18-H35	0,296	0,274	0,029	C18-H35	0,297	0,275	0,031	C20-H36	0,280	0,242	0,008
C20-H36	0,278	0,237	0,013	C20-H36	0,277	0,235	0,014	C20-H37	0,280	0,242	0,008
C20-H37	0,290	0,263	0,014	C20-H37	0,278	0,237	0,013	C20-H38	0,283	0,249	0,006
C20-H38	0,278	0,237	0,013	C20-H38	0,291	0,265	0,015	C21-H39	0,279	0,240	0,007
C21-H39	0,281	0,244	0,009	C21-H39	0,280	0,243	0,009	C21-H40	0,279	0,240	0,007
C21-H40	0,279	0,241	0,009	C21-H40	0,280	0,243	0,008	C21-H41	0,285	0,252	0,006
C21-H41	0,286	0,255	0,009	C21-H41	0,286	0,254	0,009				
H34-H41	0,010	-0,011	1,384								
RCP											
1	0,046	-0,092	-1,260	1	0,046	-0,092	-1,255	1	0,051	-0,102	-1,267
2	0,018	-0,022	-1,806	2	0,017	-0,021	-1,770	2	0,011	-0,015	-1,280
3	0,013	-0,019	-1,114	3	0,011	-0,017	-1,063	3	0,022	-0,032	-1,803
4	0,019	-0,037	-1,202	4	0,019	-0,037	-1,193	4	0,020	-0,040	-1,182
5	0,015	-0,020	-1,691	5	0,015	-0,020	-1,691	5	0,015	-0,022	-1,529
6	0,014	-0,018	-2,147	6	0,017	-0,025	-1,602				
7	0,010	-0,012	-2,663								

Tabela S41: Propriedades de ligação para os monômeros Y181 e C181. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).

Y181 (S)				C181 (M)				Y181 (9Cl)			
Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ
BCP											
N1-C2	0,269	0,183	0,078	N1-C2	0,278	0,201	0,078	N1-C2	0,273	0,196	0,071
C2-C3	0,270	0,175	0,077	C2-C3	0,263	0,165	0,063	C2-C3	0,258	0,163	0,050
C3-O4	0,408	-0,004	0,087	C3-O4	0,393	0,047	0,092	C3-O4	0,396	0,042	0,105
N1-O4	0,027	-0,031	1,605	C3-O5	0,308	0,082	0,035	C2-C5	0,244	0,138	0,035

C2-C5	0,241	0,135	0,042	C2-C6	0,257	0,155	0,043	C5-C6	0,253	0,148	0,036
C5-C6	0,248	0,142	0,031	O5-S7	0,008	-0,008	1,089	C6-C7	0,314	0,214	0,210
C6-C7	0,320	0,224	0,210	C6-S7	0,153	0,049	0,089	C6-C8	0,315	0,215	0,209
C6-C8	0,312	0,211	0,212	N1-H8	0,353	0,472	0,054	C7-C9	0,314	0,215	0,217
C7-C9	0,319	0,222	0,216	O4-H8	0,027	-0,030	1,022	C8-C10	0,321	0,225	0,219
C8-C10	0,307	0,205	0,220	N1-H9	0,351	0,458	0,065	C9-C11	0,321	0,230	0,246
C9-C11	0,334	0,250	0,244	C2-H10	0,295	0,275	0,020	C10-C11	0,325	0,233	0,248
C10-C11	0,319	0,225	0,250	O5-H11	0,357	0,526	0,014	C11-O12	0,280	0,082	0,016
C11-O12	0,280	0,080	0,021	C6-H12	0,293	0,271	0,014	N1-H13	0,350	0,457	0,059
N1-H13	0,353	0,471	0,050	C6-H13	0,293	0,272	0,015	N1-H14	0,348	0,458	0,057
N1-H14	0,349	0,454	0,062	S7-H14	0,211	0,139	0,135	C2-H15	0,295	0,274	0,023
C2-H15	0,294	0,274	0,024					C3-O16	0,309	0,084	0,019
C3-O16	0,304	0,087	0,043					C5-H17	0,286	0,254	0,006
C5-H17	0,286	0,252	0,008					C5-H18	0,284	0,250	0,005
C5-H18	0,287	0,256	0,009					C8-H20	0,294	0,274	0,015
C7-H19	0,292	0,269	0,015					C7-H19	0,292	0,270	0,015
C8-H20	0,293	0,271	0,016					C9-H21	0,294	0,274	0,022
C9-H21	0,294	0,274	0,020					C10-H22	0,290	0,263	0,023
C10-H22	0,290	0,264	0,025					O12-H23	0,366	0,528	0,022
O12-H23	0,366	0,525	0,022					O16-H24	0,358	0,527	0,015
O16-H24	0,358	0,524	0,015								
RCP											
1,000	0,026	-0,038	-2,983	1,000	0,026	-0,039	-2,427	1,000	0,021	-0,042	-1,190
2,000	0,021	-0,042	-1,193	2,000	0,008	-0,008	-2,579				

Tabela S42: Propriedades de ligação para os dímeros TIBO/Y181 (C181). ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).

8 Cl/Y181 (S)				8 Cl/C181 (M)				9 Cl/Y181			
Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ
BCP											
Y181 (C181)											
N1-C2	0,268	0,183	0,081	N1-C2	0,276	0,199	0,080	N1-C2	0,273	0,195	0,071
C2-C3	0,270	0,175	0,075	C2-C3	0,263	0,166	0,063	C2-C3	0,259	0,163	0,050
C3-O4	0,408	-0,004	0,088	C3-O4	0,393	0,047	0,094	C3-O4	0,396	0,042	0,106
C2-C5	0,241	0,135	0,042	C3-O5	0,308	0,084	0,029	C2-C5	0,244	0,138	0,035
C5-C6	0,248	0,142	0,037	C2-C6	0,257	0,155	0,045	C5-C6	0,253	0,148	0,039
C6-C7	0,321	0,224	0,209	C6-S7	0,153	0,049	0,088	C6-C7	0,314	0,213	0,209
C6-C8	0,312	0,211	0,213	N1-H8	0,352	0,461	0,067	C6-C8	0,314	0,214	0,211
C7-C9	0,319	0,222	0,215	N1-H9	0,352	0,471	0,059	C7-C9	0,314	0,215	0,217
C8-C10	0,307	0,205	0,221	C2-H10	0,294	0,274	0,021	C8-C10	0,320	0,224	0,221
C9-C11	0,334	0,251	0,244	O5-H11	0,357	0,527	0,014	C9-C11	0,321	0,230	0,244
C10-C11	0,319	0,225	0,250	C6-H12	0,292	0,269	0,015	C10-C11	0,325	0,233	0,251
C11-O12	0,280	0,082	0,021	C6-H13	0,297	0,277	0,016	C11-O12	0,280	0,083	0,016
N1-H13	0,353	0,470	0,054	S7-H14	0,211	0,139	0,133	N1-H13	0,350	0,457	0,061
N1-H14	0,350	0,456	0,064					N1-H14	0,349	0,459	0,058
C2-H15	0,294	0,273	0,024					C2-H15	0,296	0,274	0,023
C3-O16	0,305	0,090	0,038					C3-O16	0,309	0,085	0,018
C5-H17	0,292	0,262	0,006					C5-H17	0,288	0,256	0,006
C5-H18	0,289	0,260	0,009					C5-H18	0,284	0,249	0,006
C7-H19	0,292	0,269	0,014					C7-H19	0,292	0,270	0,015
C8-H20	0,293	0,270	0,016					C8-H20	0,294	0,275	0,015
C9-H21	0,294	0,275	0,020					C9-H21	0,294	0,275	0,021
C10-H22	0,290	0,264	0,025					C10-H22	0,290	0,264	0,023
O12-H23	0,366	0,525	0,022					O12-H23	0,366	0,528	0,022
O16-H24	0,358	0,524	0,015					O16-H24	0,358	0,527	0,015
TIBO											
N1'-C2'	0,265	0,177	0,098	N1'-C2'	0,275	0,193	0,097	N1'-C2'	0,322	0,185	0,086
N1'-C3'	0,284	0,209	0,164	N1'-C3'	0,286	0,215	0,169	N1'-C3'	0,334	0,224	0,158
C3'-S4'	0,208	0,012	0,050	C3'-S4'	0,203	0,025	0,047	C3'-S4'	0,207	0,020	0,047
C3'-N5'	0,319	0,265	0,186	C3'-N5'	0,310	0,250	0,201	C3'-N5'	0,326	0,252	0,184
C2'-C6'	0,363	0,294	0,267	C2'-C6'	0,358	0,287	0,262	C2'-C6'	0,304	0,201	0,238
N5'-C6'	0,304	0,209	0,080	N5'-C6'	0,302	0,201	0,089	N5'-C6'	0,322	0,179	0,113
N5'-C7'	0,271	0,159	0,034	N5'-C7'	0,263	0,158	0,043	N5'-C7'	0,250	0,155	0,038
C7'-C8'	0,273	0,175	0,035	C7'-C8'	0,272	0,174	0,050	C7'-C8'	0,250	0,146	0,025
C8'-N9'	0,265	0,181	0,098	C8'-N9'	0,275	0,197	0,101	C8'-N9'	0,267	0,181	0,089
N9'-C10	0,284	0,209	0,058	N9'-C10	0,283	0,209	0,057	N9'-C10	0,265	0,180	0,058
C6'-C11'	0,311	0,211	0,214	C6'-C11'	0,309	0,208	0,226	C6'-C11'	0,302	0,199	0,214

C10'-C11'	0,267	0,167	0,029	C10'-C11'	0,265	0,164	0,041	C10'-C11'	0,258	0,154	0,060
C11'-C12'	0,296	0,185	0,259	C11'-C12'	0,290	0,178	0,257	C11'-C12'	0,321	0,223	0,226
C12'-C113	0,191	0,065	0,050	C12'-C113	0,199	0,074	0,051	C12'-C113	0,323	0,229	0,236
C12'-C14'	0,299	0,194	0,238	C12'-C14'	0,304	0,200	0,243	C12'-C14'	0,221	0,097	0,053
C2'-C15'	0,290	0,183	0,229	C2'-C15'	0,298	0,194	0,237	C2'-C15'	0,308	0,208	0,243
C14'-C15'	0,276	0,161	0,242	C14'-C15'	0,278	0,164	0,235	C14'-C15'	0,321	0,223	0,268
C8'-C16'	0,283	0,185	0,026	C8'-C16'	0,280	0,183	0,019	C8'-C16'	0,252	0,149	0,026
N9'-C17'	0,235	0,134	0,070	N9'-C17'	0,236	0,137	0,069	N9'-C17'	0,254	0,169	0,077
C17'-C18'	0,253	0,150	0,062	C17'-C18'	0,253	0,150	0,066	C17'-C18'	0,261	0,161	0,059
C18'-C19'	0,358	0,268	0,392	C18'-C19'	0,356	0,264	0,387	C18'-C19'	0,356	0,266	0,391
C19'-C20'	0,263	0,161	0,038	C19'-C20'	0,266	0,165	0,038	C19'-C20'	0,259	0,157	0,038
C19'-C21'	0,251	0,147	0,033	C19'-C21'	0,253	0,149	0,032	C19'-C21'	0,263	0,161	0,036
N1'-H22'	0,352	0,481	0,045	N1'-H22'	0,352	0,482	0,044	N1'-H22'	0,353	0,486	0,039
C7'-H23'	0,299	0,291	0,025	C7'-H23'	0,299	0,290	0,024	C7'-H23'	0,291	0,267	0,040
C7'-H24'	0,294	0,269	0,043	C7'-H24'	0,293	0,267	0,044	C7'-H24'	0,296	0,281	0,034
C8'-H25'	0,292	0,266	0,032	C8'-H25'	0,292	0,266	0,027	C8'-H25'	0,293	0,267	0,022
C10'-H26'	0,297	0,276	0,021	C10'-H26'	0,296	0,276	0,023	C10'-H26'	0,293	0,267	0,032
C10'-H27'	0,289	0,256	0,031	C10'-H27'	0,289	0,258	0,032	C10'-H27'	0,302	0,286	0,030
C14'-H28'	0,296	0,281	0,025	C14'-H28'	0,296	0,281	0,026	C14'-H28'	0,294	0,273	0,027
C15'-H29'	0,294	0,276	0,030	C15'-H29'	0,294	0,275	0,028	C15'-H29'	0,292	0,271	0,030
C16'-H30'	0,294	0,266	0,006	C16'-H30'	0,283	0,245	0,005	C16'-H30'	0,284	0,251	0,006
C16'-H31'	0,278	0,236	0,009	C16'-H31'	0,278	0,235	0,004	C16'-H31'	0,281	0,243	0,005
C16'-H32'	0,284	0,245	0,008	C16'-H32'	0,289	0,255	0,006	C16'-H32'	0,287	0,254	0,008
C17'-H33'	0,295	0,272	0,028	C17'-H33'	0,289	0,260	0,029	C17'-H33'	0,284	0,249	0,034
C17'-H34'	0,289	0,260	0,033	C17'-H34'	0,287	0,256	0,032	C17'-H34'	0,292	0,266	0,031
C18'-H35'	0,296	0,274	0,028	C18'-H35'	0,297	0,275	0,032	C18'-H35'	0,297	0,274	0,028
C20'-H36'	0,277	0,236	0,013	C20'-H36'	0,277	0,235	0,014	C20'-H36'	0,280	0,242	0,007
C20'-H37'	0,290	0,263	0,014	C20'-H37'	0,278	0,237	0,013	C20'-H37'	0,279	0,241	0,008
C20'-H38'	0,278	0,238	0,013	C20'-H38'	0,291	0,264	0,015	C20'-H38'	0,283	0,249	0,006
C21'-H39'	0,280	0,244	0,008	C21'-H39'	0,280	0,244	0,009	C21'-H39'	0,282	0,245	0,007
C21'-H40'	0,279	0,241	0,008	C21'-H40'	0,280	0,243	0,008	C21'-H40'	0,277	0,236	0,004
C21'-H41'	0,286	0,254	0,008	C21'-H41'	0,286	0,254	0,009	C21'-H41'	0,288	0,259	0,006

RCP											
1	0,027	-0,040	-2,236	1	0,026	-0,039	-2,209	1	0,021	-0,042	-1,191
2	0,007	-0,006	-1,517	2	0,003	-0,002	-1,827	2	0,004	-0,004	-1,121
3	0,021	-0,042	-1,194	3	0,004	-0,003	-1,811	3	0,011	-0,015	-1,279
4	0,002	-0,001	-2,223	4	0,011	-0,017	-1,062	4	0,051	-0,102	-1,268
5	0,046	-0,092	-1,260	5	0,046	-0,092	-1,256	5	0,004	-0,003	-1,363
6	0,018	-0,022	-1,808	6	0,017	-0,021	-1,771	6	0,022	-0,032	-1,805
7	0,008	-0,007	-1,650	7	0,019	-0,037	-1,193	7	0,020	-0,040	-1,182

Tabela S43: Propriedades de ligação para os monômeros K101. ρ_r e $L(r)$ são dados unidades atômicas (u.a.).

K101 (S)				K101 (M)				K101 (9Cl)			
Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ
BCP											
N1-C2	0,267	0,182	0,077	N1-C2	0,268	0,185	0,082	N1-C2	0,268	0,183	0,058
C2-C3	0,266	0,171	0,092	C2-C3	0,257	0,16	0,091	C2-C3	0,257	0,159	0,089
C3-O4	0,395	0,044	0,103	C3-O4	0,392	0,054	0,107	C3-O4	0,399	0,024	0,093
N1-O4	0,021	-0,026	1,86	C2-C5	0,254	0,15	0,026	C2-C5	0,246	0,141	0,027
C2-C5	0,254	0,15	0,025	C5-C6	0,257	0,154	0,01	C5-C6	0,252	0,148	0,007
C5-C6	0,264	0,161	0,01	C6-C7	0,268	0,169	0,003	C6-C7	0,253	0,149	0,011
C6-C7	0,271	0,171	0,006	C7-C8	0,257	0,155	0,039	C7-C8	0,261	0,159	0,035
C7-C8	0,262	0,161	0,031	C8-N9	0,247	0,156	0,046	C8-N9	0,255	0,171	0,041
C8-N9	0,249	0,159	0,045	N1-H10	0,353	0,463	0,063	N1-H10	0,348	0,451	0,054
N1-H10	0,353	0,462	0,063	N1-H11	0,349	0,462	0,061	N1-H11	0,349	0,46	0,047
N1-H11	0,351	0,465	0,06	C2-H12	0,291	0,265	0,029	C2-H12	0,291	0,266	0,028
C2-H12	0,29	0,263	0,03	C3-O13	0,306	0,086	0,023	C3-O13	0,303	0,086	0,046
C3-O13	0,306	0,087	0,026	C5-H14	0,283	0,247	0,004	C5-H14	0,285	0,25	0,007
C5-H14	0,285	0,249	0,004	C5-H15	0,284	0,248	0,004	C5-H15	0,282	0,244	0,006
C5-H15	0,283	0,246	0,003	C6-H16	0,285	0,247	0,001	C6-H16	0,282	0,244	0,003
C6-H16	0,286	0,25	0,002	C6-H17	0,282	0,243	0,002	C6-H17	0,283	0,245	0,003
C6-H17	0,281	0,24	0,004	C7-H18	0,282	0,243	0,006	C7-H18	0,278	0,235	0,009
C7-H18	0,282	0,243	0,003	C7-H19	0,287	0,253	0,007	C7-H19	0,3	0,286	0,003
C7-H19	0,287	0,253	0,005	C8-H20	0,29	0,262	0,028	N1-H19	0,025	-0,02	0,047
C8-H20	0,291	0,263	0,028	C8-H21	0,284	0,25	0,027	C8-H20	0,288	0,259	0,029
C8-H21	0,284	0,249	0,026	N9-H22	0,349	0,452	0,054	C8-H21	0,282	0,245	0,029
N9-H22	0,348	0,452	0,053	N9-H23	0,348	0,45	0,054	N9-H22	0,349	0,452	0,056
N9-H23	0,348	0,449	0,053	O13-H24	0,357	0,526	0,015	N9-H23	0,348	0,45	0,055
O13-H24	0,357	0,527	0,015					O13-H24	0,357	0,524	0,015
RCP											

1	0,021	-0,03	-3,18	1	0,013	-0,017	-1,33
---	-------	-------	-------	---	-------	--------	-------

Tabela S44: Propriedades de ligação para os dímeros TIBO/K101. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).

8 Cl/K101 (S)				8 Cl/K101 (M)				9 Cl/K101			
Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ
BCP											
K101											
N1-C2	0,268	0,183	0,075	N1-C2	0,268	0,185	0,073	N1-C2	0,269	0,18	0,062
C2-C3	0,266	0,172	0,095	C2-C3	0,257	0,16	0,096	C2-C3	0,257	0,158	0,092
C3-O4	0,392	0,036	0,083	C3-O4	0,391	0,048	0,088	C3-O4	0,396	0,012	0,074
C2-C5	0,253	0,149	0,023	C2-C5	0,253	0,149	0,026	C2-C5	0,245	0,14	0,025
C5-C6	0,263	0,161	0,012	C5-C6	0,257	0,154	0,013	C5-C6	0,252	0,148	0,007
C6-C7	0,271	0,172	0,004	C6-C7	0,268	0,169	0,002	C6-C7	0,253	0,149	0,012
C7-C8	0,262	0,161	0,038	C7-C8	0,257	0,155	0,04	C7-C8	0,261	0,159	0,033
C8-N9	0,249	0,16	0,045	C8-N9	0,247	0,156	0,045	C8-N9	0,255	0,171	0,044
N1-H10	0,35	0,457	0,061	N1-H10	0,351	0,457	0,063	N1-H10	0,349	0,451	0,057
N1-H11	0,348	0,459	0,054	N1-H11	0,347	0,460	0,055	N1-H11	0,35	0,466	0,048
S4'-H11	0,005	-0,004	0,024	S4'-H11	0,008	-0,006	0,01	S4'-H11	0,016	-0,01	0,044
C2-H12	0,29	0,265	0,026	C2-H12	0,291	0,264	0,026	C2-H12	0,291	0,266	0,03
C3-O13	0,31	0,082	0,036	C3-O13	0,308	0,081	0,038	C3-O13	0,307	0,081	0,052
C5-H14	0,285	0,249	0,005	C5-H14	0,284	0,247	0,006	C5-H14	0,284	0,249	0,008
C5-H15	0,283	0,246	0,004	C5-H15	0,285	0,251	0,005	C5-H15	0,284	0,247	0,006
C6-H16	0,288	0,254	0,002	C6-H16	0,286	0,25	0,001	C6-H16	0,282	0,245	0,003
C6-H17	0,28	0,239	0,004	C6-H17	0,281	0,241	0,003	C6-H17	0,283	0,245	0,003
C7-H18	0,285	0,25	0,006	C7-H18	0,282	0,242	0,006	C7-H18	0,28	0,239	0,009
C7H19	0,283	0,244	0,007	C7H19	0,287	0,253	0,007	C7H19	0,301	0,287	0,004
C8-H20	0,287	0,254	0,028	C8-H20	0,290	0,263	0,028	N1-H19	0,024	-0,02	0,098
C8-H21	0,289	0,26	0,024	C8-H21	0,284	0,250	0,027	C8-H20	0,288	0,259	0,031
N9-H22	0,349	0,453	0,055	N9-H22	0,349	0,054	0,054	C8-H21	0,282	0,243	0,03
N9-H23	0,348	0,451	0,054	N9-H23	0,348	0,450	0,054	N9-H22	0,349	0,451	0,057
O13-H24	0,357	0,527	0,015	O13-H24	0,356	0,526	0,015	N9-H23	0,348	0,452	0,057
								O13-H24	0,357	0,524	0,015
TIBO											
N1'-C2'	0,268	0,179	0,104	N1'-C2'	0,278	0,197	0,103	N1'-C2'	0,324	0,197	0,089
N1'-C3'	0,286	0,209	0,182	N1'-C3'	0,289	0,215	0,183	N1'-C3'	0,336	0,237	0,169
C3'-S4'	0,209	0,017	0,06	C3'-S4'	0,205	0,031	0,058	C3'-S4'	0,208	0,024	0,056
C3'-N5'	0,319	0,263	0,18	C3'-N5'	0,309	0,249	0,195	C3'-N5'	0,325	0,25	0,182
C2'-C6'	0,363	0,295	0,26	C2'-C6'	0,358	0,287	0,255	C2'-C6'	0,304	0,201	0,235
N5'-C6'	0,303	0,205	0,079	N5'-C6'	0,301	0,198	0,09	N5'-C6'	0,322	0,176	0,112
N5'-C7'	0,272	0,167	0,029	N5'-C7'	0,264	0,164	0,041	N5'-C7'	0,25	0,157	0,039
C7'-C8'	0,273	0,175	0,036	C7'-C8'	0,272	0,174	0,05	C7'-C8'	0,25	0,146	0,025
C8'-N9'	0,265	0,181	0,096	C8'-N9'	0,275	0,197	0,099	C8'-N9'	0,266	0,181	0,088
N9'-C10'	0,283	0,209	0,057	N9'-C10'	0,283	0,209	0,057	N9'-C10'	0,265	0,18	0,058
C6'-C11'	0,311	0,211	0,217	C6'-C11'	0,265	0,164	0,041	C6'-C11'	0,302	0,199	0,215
C10'-C11'	0,267	0,167	0,028	C10'-C11'	0,309	0,208	0,227	C10'-C11'	0,258	0,154	0,06
C11'-C12'	0,295	0,184	0,264	C11'-C12'	0,290	0,177	0,261	C11'-C12'	0,321	0,223	0,228
C12'-C13'	0,19	0,065	0,051	C12'-C13'	0,199	0,074	0,052	C12'-C13'	0,323	0,229	0,237
C12'-C14'	0,299	0,194	0,239	C12'-C14'	0,304	0,200	0,245	C13'-C14'	0,221	0,097	0,053
C2'-C15'	0,29	0,184	0,222	C2'-C15'	0,299	0,245	0,23	C2'-C15'	0,309	0,208	0,238
C14'-C15'	0,276	0,161	0,242	C14'-C15'	0,278	0,164	0,236	C13'-C15'	0,321	0,223	0,269
C8'-C16'	0,283	0,186	0,025	C8'-C16'	0,280	0,183	0,020	C8'-C16'	0,252	0,15	0,025
N9'-C17'	0,235	0,135	0,073	N9'-C17'	0,236	0,137	0,070	N9'-C17'	0,255	0,169	0,079
C17'-C18'	0,253	0,151	0,061	C17'-C18'	0,253	0,151	0,065	C17'-C18'	0,262	0,161	0,057
C18'-C19'	0,358	0,268	0,391	C18'-C19'	0,356	0,264	0,389	C18'-C19'	0,356	0,266	0,393
C19'-C20'	0,263	0,161	0,038	C19'-C20'	0,266	0,165	0,039	C19'-C20'	0,259	0,157	0,037
C19'-C21'	0,251	0,147	0,032	C19'-C21'	0,253	0,149	0,032	C19'-C21'	0,263	0,161	0,036
N1'-H22'	0,335	0,459	0,035	N1'-H22'	0,337	0,463	0,035	N1'-H22'	0,337	0,466	0,033
O4-H22'	0,044	-0,04	0,036	O4-H22'	0,033	-0,028	0,047	O4-H22'	0,024	-0,02	0,032
C7'-H23'	0,299	0,29	0,025	C7'-H23'	0,298	0,289	0,024	C7'-H23'	0,291	0,267	0,04
S4'-H23'	0,019	-0,015	0,389	S4'-H23'	0,019	-0,015	0,353	C7'-H24'	0,296	0,281	0,034
C7'-H24'	0,293	0,267	0,042	C7'-H24'	0,293	0,266	0,044	C8'-H25'	0,289	0,259	0,021
C8'-H25'	0,293	0,268	0,031	C8'-H25'	0,292	0,267	0,027	C10'-H26'	0,293	0,267	0,032
C10'-H26'	0,296	0,276	0,021	C10'-H26'	0,296	0,275	0,023	C10'-H27'	0,302	0,286	0,03
C113'-H26'	0,017	-0,016	0,335	C113'-H26'	0,017	-0,016	0,33	C16'-H27'	0,026	-0,026	0,133
C10'-H27'	0,288	0,255	0,031	C10'-H27'	0,289	0,257	0,032	C14'-H28'	0,293	0,272	0,027
C14'-H28'	0,295	0,28	0,026	C14'-H28'	0,296	0,280	0,026	C15'-H29'	0,293	0,272	0,029
C15'-H29'	0,295	0,278	0,029	C15'-H29'	0,294	0,276	0,027	C16'-H30'	0,285	0,251	0,006
C16'-H30'	0,282	0,243	0,004	C16'-H30'	0,281	0,242	0,005	C16'-H31'	0,281	0,244	0,005
C16'-H31'	0,278	0,236	0,005	C16'-H31'	0,278	0,235	0,003	C16'-H32'	0,287	0,253	0,008
C16'-H32'	0,285	0,249	0,006	C16'-H32'	0,289	0,256	0,006	C17'-H33'	0,285	0,25	0,032
H27'-H32'	0,015	-0,015	0,851	H27'-H32'	0,021	-0,019	0,383	C17'-H34'	0,288	0,258	0,031

C17'-H33'	0,285	0,254	0,028	C17'-H33'	0,285	0,254	0,028	C18'-H35'	0,298	0,275	0,028
C17'-H34'	0,289	0,261	0,031	C17'-H34'	0,287	0,256	0,031	H26'-H35'	0,021	-0,019	0,29
C18'-H35'	0,296	0,274	0,029	C18'-H35'	0,297	0,276	0,031	C20'-H36'	0,28	0,242	0,008
C20'-H36'	0,278	0,237	0,013	C20'-H36'	0,277	0,235	0,014	C20'-H37'	0,279	0,241	0,008
C20'-H37'	0,291	0,263	0,014	C20'-H37'	0,278	0,237	0,013	C20'-H38'	0,283	0,249	0,006
C20'-H38'	0,278	0,237	0,013	C20'-H38'	0,291	0,265	0,015	C21'-H39'	0,279	0,24	0,007
C21'-H39'	0,28	0,244	0,008	C21'-H39'	0,280	0,243	0,009	C21'-H40'	0,279	0,24	0,007
C21'-H40'	0,279	0,241	0,008	C21'-H40'	0,279	0,242	0,008	C21'-H41'	0,285	0,252	0,006
C21'-H41'	0,286	0,255	0,009	C21'-H41'	0,286	0,254	0,009				
H34'-H41'	0,01	-0,011	1,367								

RCP											
1	0,00338	-0,00323	-1,45381	1	0,00428	-0,00413	0,00428	1	0,012	-0,016	-132,808
2	0,0461	-0,09251	-1,25964	2	-0,09242	-0,09242	-1,25605	2	0,004	-0,004	-125,366
3	0,01741	-0,02174	-1,80259	3	0,01699	-0,02119	-1,76937	3	0,052	-0,103	-126,563
4	0,01259	-0,01892	-1,1114	4	0,01148	-0,01689	-1,06341	4	0,011	-0,015	-127,953
5	0,01426	-0,01853	-2,11061	5	-0,03715	-0,03715	-1,19248	5	0,022	-0,032	-180,184
6	0,01949	-0,03711	-1,20121	6	0,01511	-0,02051	-1,68922	6	0,02	-0,04	-118,232
7	0,01498	-0,02021	-1,68921	7	-0,02507	-0,02507	-1,59804	7	0,015	-0,022	-152,833
8	0,00989	-0,01216	-2,64716								

Tabela S45: Propriedades de ligação para os monômeros Y188. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).

Y188 (S)				Y188 (M)				Y188 (9Cl)			
Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ
BCP											
N1-C2	0,264	0,180	0,051	N1-C2	0,270	0,191	0,052	N1-C2	0,270	0,189	0,071
C2-C3	0,260	0,163	0,029	C2-C3	0,275	0,183	0,029	C2-C3	0,259	0,163	0,047
C3-O4	0,409	-0,003	0,099	C3-O4	0,402	0,021	0,100	C3-O4	0,398	0,036	0,110
C2-C5	0,245	0,141	0,025	C2-C5	0,259	0,157	0,024	C2-C5	0,247	0,141	0,021
C5-C6	0,253	0,149	0,034	C5-C6	0,264	0,162	0,031	C5-C6	0,254	0,150	0,032
C6-C7	0,317	0,220	0,201	C6-C7	0,310	0,209	0,200	C6-C7	0,314	0,214	0,208
C6-C8	0,309	0,206	0,216	C6-C8	0,316	0,216	0,217	C6-C8	0,311	0,209	0,211
C7-C9	0,319	0,222	0,212	C7-C9	0,316	0,218	0,216	C7-C9	0,311	0,211	0,216
C8-C10	0,315	0,216	0,220	C8-C10	0,321	0,226	0,219	C8-C10	0,309	0,208	0,219
C9-C11	0,318	0,226	0,242	C9-C11	0,313	0,219	0,241	C9-C11	0,320	0,228	0,244
C10-C11	0,318	0,222	0,253	C10-C11	0,321	0,226	0,254	C10-C11	0,318	0,222	0,250
C11-O12	0,272	0,099	0,009	C11-O12	0,277	0,089	0,012	C11-O12	0,275	0,095	0,009
N1-H13	0,349	0,457	0,056	N1-H13	0,350	0,458	0,057	N1-H13	0,351	0,460	0,061
N1-H14	0,348	0,456	0,055	N1-H14	0,348	0,456	0,056	N1-H14	0,349	0,458	0,059
C2-H15	0,296	0,276	0,020	C2-H15	0,296	0,275	0,019	C2-H15	0,296	0,275	0,020
C3-O16	0,302	0,090	0,040	C3-O16	0,301	0,090	0,042	C3-O16	0,305	0,089	0,023
C5-H17	0,286	0,252	0,011	C5-H17	0,287	0,253	0,009	C5-H17	0,283	0,246	0,006
C5-H18	0,285	0,252	0,007	C5-H18	0,285	0,251	0,004	C5-H18	0,286	0,253	0,005
C7-H19	0,298	0,285	0,014	C7-H19	0,297	0,283	0,014	C7-H19	0,294	0,273	0,016
N1-H19	0,013	-0,010	0,134	N1-H19	0,011	-0,009	0,275	C8-H20	0,293	0,271	0,016
C8-H20	0,292	0,269	0,017	C8-H20	0,292	0,269	0,016	C9-H21	0,294	0,275	0,021
C9-H21	0,294	0,274	0,021	C9-H21	0,294	0,275	0,022	C10-H22	0,290	0,265	0,024
C10-H22	0,290	0,263	0,025	C10-H22	0,289	0,263	0,025	O12-H23	0,366	0,527	0,022
O12-H23	0,366	0,525	0,023	O12-H23	0,367	0,528	0,022	O16-H24	0,357	0,526	0,015
O16-H24	0,357	0,523	0,015	O16-H24	0,358	0,524	0,015				
RCP											
1	0,009	-0,011	-1.327	1	0,009	-0,010	-1.411	1	0,020	-0,040	-1.190
2	0,021	-0,041	-1.190	2	0,021	-0,041	-1.185				

Tabela S46: Propriedades de ligação para os dímeros TIBO/tirosina188. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).

8 Cl/Y188 (S)				8 Cl/Y188 (M)				9 Cl/Y188			
Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ
BCP											
				Y188							
N1-C2	0,264	0,179	0,052	N1-C2	0,270	0,191	0,051	N1-C2	0,270	0,189	0,071
C2-C3	0,260	0,163	0,029	C2-C3	0,275	0,183	0,029	C2-C3	0,259	0,163	0,047
C3-O4	0,409	-0,003	0,099	C3-O4	0,402	0,020	0,103	C3-O4	0,398	0,036	0,108
C2-C5	0,245	0,141	0,025	C2-C5	0,259	0,157	0,022	C2-C5	0,247	0,141	0,021
C5-C6	0,253	0,149	0,036	C5-C6	0,264	0,162	0,035	C5-C6	0,254	0,150	0,032

C6-C7	0,317	0,219	0,201	C6-C7	0,310	0,208	0,205	C6-C7	0,314	0,214	0,207
C6-C8	0,309	0,205	0,217	C6-C8	0,315	0,215	0,219	C6-C8	0,311	0,209	0,212
C7-C9	0,319	0,222	0,211	C7-C9	0,316	0,217	0,217	C7-C9	0,311	0,211	0,215
C8-C10	0,314	0,215	0,220	C8-C10	0,321	0,225	0,216	C8-C10	0,309	0,208	0,220
C9-C11	0,318	0,226	0,240	C9-C11	0,313	0,218	0,241	C9-C11	0,320	0,228	0,244
C10-C11	0,318	0,222	0,253	C10-C11	0,321	0,227	0,250	C10-C11	0,318	0,222	0,250
C11-O12	0,272	0,100	0,009	C11-O12	0,277	0,091	0,012	C11-O12	0,275	0,095	0,008
N1-H13	0,349	0,458	0,056	N1-H13	0,350	0,458	0,057	N1-H13	0,351	0,460	0,062
N1-H14	0,348	0,456	0,055	N1-H14	0,348	0,456	0,056	N1-H14	0,349	0,458	0,059
C2-H15	0,296	0,276	0,019	C2-H15	0,296	0,275	0,019	C2-H15	0,296	0,275	0,020
C3-O16	0,303	0,088	0,039	C3-O16	0,303	0,087	0,040	C3-O16	0,306	0,088	0,024
C5-H17	0,288	0,255	0,010	C5-H17	0,292	0,263	0,006	C5-H17	0,285	0,249	0,005
C5-H18	0,286	0,253	0,006	C5-H18	0,286	0,253	0,004	C5-H18	0,286	0,254	0,005
C7-H19	0,298	0,285	0,013	C7-H19	0,297	0,283	0,014	C7-H19	0,294	0,274	0,016
N1-H19	0,013	-0,010	0,135	N1-H19	0,011	-0,009	0,276	C8-H20	0,293	0,270	0,017
C8-H20	0,299	0,283	0,017	C8-H20	0,304	0,291	0,014	C9-H21	0,294	0,275	0,021
C113'-H20	0,010	-0,009	0,084	C113'-H20	0,011	-0,010	0,591	C10-H22	0,290	0,264	0,024
C9-H21	0,294	0,274	0,020	C9-H21	0,294	0,275	0,022	O12-H23	0,365	0,527	0,022
C10-H22	0,290	0,265	0,024	C10-H22	0,291	0,266	0,023	O16-H24	0,357	0,525	0,015
O12-H23	0,365	0,525	0,022	C113'-H22	0,006	-0,006	0,374				
O16-H24	0,357	0,523	0,015	O12-H23	0,366	0,528	0,022				
				O16-H24	0,357	0,524	0,015				

TIBO

N1'-C2'	0,265	0,177	0,099	N1'-C2'	0,275	0,193	0,098	N1'-C2'	0,322	0,185	0,086
N1'-C3'	0,283	0,210	0,163	N1'-C3'	0,286	0,215	0,167	N1'-C3'	0,334	0,224	0,156
C3'-S4'	0,208	0,011	0,050	C3'-S4'	0,203	0,024	0,046	C3'-S4'	0,207	0,020	0,047
C3'-N5'	0,319	0,265	0,186	C3'-N5'	0,310	0,250	0,201	C3'-N5'	0,326	0,252	0,184
C2'-C6'	0,363	0,295	0,266	C2'-C6'	0,358	0,287	0,261	C2'-C6'	0,304	0,201	0,237
N5'-C6'	0,304	0,210	0,081	N5'-C6'	0,302	0,203	0,090	N5'-C6'	0,323	0,180	0,113
N5'-C7'	0,271	0,157	0,034	N5'-C7'	0,262	0,154	0,043	N5'-C7'	0,249	0,153	0,038
C7'-C8'	0,273	0,175	0,035	C7'-C8'	0,272	0,173	0,050	C7'-C8'	0,250	0,146	0,025
C8'-N9'	0,265	0,181	0,099	C8'-N9'	0,274	0,197	0,102	C8'-N9'	0,266	0,181	0,086
N9'-C10'	0,284	0,208	0,062	N9'-C10'	0,284	0,208	0,062	N9'-C10'	0,266	0,179	0,061
C6'-C11'	0,311	0,211	0,214	C6'-C11'	0,309	0,208	0,225	C6'-C11'	0,302	0,199	0,214
C10'-C11'	0,267	0,167	0,028	C10'-C11'	0,265	0,164	0,041	C10'-C11'	0,258	0,154	0,059
C11'-C12'	0,295	0,185	0,260	C11'-C12'	0,290	0,178	0,258	C11'-C12'	0,321	0,223	0,226
C12'-C13'	0,190	0,065	0,050	C12'-C13'	0,199	0,074	0,052	C12'-C13'	0,323	0,229	0,238
C12'-C14'	0,299	0,194	0,239	C12'-C14'	0,304	0,200	0,245	C13'-C14'	0,221	0,097	0,053
C2'-C15'	0,290	0,183	0,229	C2'-C15'	0,298	0,194	0,236	C2'-C15'	0,308	0,208	0,243
C14'-C15'	0,276	0,161	0,242	C14'-C15'	0,278	0,164	0,236	C13'-C15'	0,321	0,223	0,269
C8'-C16'	0,283	0,186	0,023	C8'-C16'	0,281	0,183	0,018	C8'-C16'	0,252	0,149	0,023
N9'-C17'	0,234	0,134	0,068	N9'-C17'	0,235	0,136	0,068	N9'-C17'	0,254	0,169	0,078
C17'-C18'	0,253	0,150	0,062	C17'-C18'	0,253	0,150	0,068	C17'-C18'	0,262	0,161	0,057
C18'-C19'	0,358	0,268	0,389	C18'-C19'	0,356	0,264	0,385	C18'-C19'	0,356	0,265	0,394
C19'-C20'	0,264	0,161	0,037	C19'-C20'	0,266	0,164	0,039	C19'-C20'	0,259	0,157	0,037
C19'-C21'	0,251	0,147	0,032	C19'-C21'	0,253	0,149	0,031	C19'-C21'	0,263	0,161	0,035
N1'-H22'	0,352	0,481	0,045	N1'-H22'	0,353	0,482	0,044	N1'-H22'	0,353	0,486	0,039
C7'-H23'	0,299	0,291	0,026	C7'-H23'	0,299	0,290	0,025	C7'-H23'	0,291	0,267	0,040
S4'-H23'	0,019	-0,015	0,399	S4'-H23'	0,019	-0,015	0,363	C7'-H24'	0,297	0,282	0,034
C7'-H24'	0,293	0,268	0,043	C7'-H24'	0,293	0,267	0,045	C8'-H25'	0,289	0,261	0,022
C8'-H25'	0,292	0,268	0,032	C8'-H25'	0,292	0,267	0,028	C10'-H26'	0,295	0,271	0,031
C10'-H26'	0,300	0,282	0,021	C10'-H26'	0,305	0,291	0,023	C8-H26'	0,006	-0,005	0,608
C113'-H26'	0,017	-0,016	0,344	C113'-H26'	0,017	-0,017	0,345	C10'-H27'	0,302	0,285	0,030
H17-H26'	0,005	-0,005	0,521	C10'-H27'	0,289	0,256	0,032	C16'-H27'	0,026	-0,026	0,268
H20-H26'	0,012	-0,010	0,119	H20-H26'	0,022	-0,014	0,034	H17-H27'	0,006	-0,006	0,658
C10'-H27'	0,288	0,255	0,030	C14'-H28'	0,296	0,281	0,026	C12'-H28'	0,293	0,272	0,027
C14'-H28'	0,296	0,281	0,025	C15'-H29'	0,294	0,275	0,028	C15'-H29'	0,292	0,271	0,030
C15'-H29'	0,294	0,277	0,030	C16'-H30'	0,292	0,265	0,009	C16'-H30'	0,287	0,255	0,008
C16'-H30'	0,284	0,248	0,007	O4-H30'	0,018	-0,017	0,229	O4-H30'	0,004	-0,004	0,219
H18-H30'	0,003	-0,003	0,750	H17-H30'	0,007	-0,006	0,659	H17-H30'	0,006	-0,005	0,224
C16'-H31'	0,278	0,235	0,007	C16'-H31'	0,277	0,234	0,008	C16'-H31'	0,281	0,244	0,005
C16'-H32'	0,288	0,256	0,010	C16'-H32'	0,288	0,253	0,010	C16'-H32'	0,286	0,252	0,009
O4-H32'	0,010	-0,009	0,341	H27'-H32'	0,021	-0,019	0,375	C17'-H33'	0,284	0,250	0,032
H17-H32'	0,003	-0,003	1,416	C17'-H33'	0,284	0,251	0,034	C17'-H34'	0,288	0,258	0,031
H27'-H32'	0,014	-0,015	0,980	C17'-H34'	0,310	0,301	0,033	C18'-H35'	0,298	0,277	0,028
C17'-H33'	0,285	0,253	0,030	C5-H34'	0,020	-0,021	1,083	H26'-H35'	0,021	-0,019	0,286
C17'-H34'	0,298	0,279	0,031	C18'-H35'	0,296	0,273	0,031	C20'-H36'	0,279	0,241	0,008
C8-H34'	0,011	-0,009	1,033	C20'-H36'	0,276	0,234	0,014	C20'-H37'	0,280	0,244	0,007
C18'-H35'	0,296	0,272	0,029	C20'-H37'	0,292	0,265	0,015	C20'-H38'	0,284	0,251	0,006
C20'-H36'	0,277	0,236	0,013	C20'-H38'	0,277	0,235	0,014	C11-H38'	0,004	-0,003	1,903
C20'-H37'	0,290	0,263	0,014	C21'-H39'	0,278	0,239	0,009	C21'-H39'	0,279	0,240	0,007
C20'-H38'	0,278	0,237	0,013	C21'-H40'	0,291	0,264	0,009	C21'-H40'	0,279	0,240	0,007
C21'-H39'	0,282	0,245	0,009	C6-H40'	0,010	-0,008	1,831	C21'-H41'	0,285	0,252	0,006

C21'-H40'	0,278	0,239	0,008	C21'-H41'	0,283	0,249	0,009				
C21'-H41'	0,291	0,266	0,009	C11-H41'	0,006	-0,005	1,389				
C8-H41'	0,009	-0,007	1,192								
H34'-H41'	0,010	-0,011	1,948								
RCP											
1	0,003	-0,003	-2,793	1	0,006	-0,006	-1,640	1	0,003	-0,003	-1,408
2	0,009	-0,011	-1,329	2	0,009	-0,010	-1,418	2	0,021	-0,040	-1,192
3	0,005	-0,004	-1,549	3	0,021	-0,041	-1,188	3	0,015	-0,022	-1,524
4	0,021	-0,041	-1,192	4	0,018	-0,025	-1,594	4	0,022	-0,032	-1,802
5	0,014	-0,018	-2,245	5	0,011	-0,017	-1,066	5	0,051	-0,102	-1,268
6	0,013	-0,019	-1,108	6	0,008	-0,008	-1,448	6	0,004	-0,003	-1,416
7	0,006	-0,006	-1,409	7	0,015	-0,021	-1,659	7	0,011	-0,015	-1,278
8	0,015	-0,020	-1,670	8	0,006	-0,005	-1,428	8	0,001	-0,001	-1,665
9	0,003	-0,003	-1,178	9	0,046	-0,092	-1,255	9	0,005	-0,004	-1,597
10	0,046	-0,092	-1,260	10	0,017	-0,021	-1,777	10	0,002	-0,002	-1,531
11	0,018	-0,022	-1,812	11	0,010	-0,010	-2,053	11	0,020	-0,040	-1,182
12	0,003	-0,003	-1,726	12	0,005	-0,006	-1,684				
13	0,007	-0,005	-1,361	13	0,019	-0,037	-1,194				
14	0,009	-0,008	-1,518	14	0,007	-0,006	-1,616				
15	0,020	-0,037	-1,202	15	0,004	-0,004	-1,640				
16	0,003	-0,002	-1,162	16	0,005	-0,005	-2,435				
17	0,010	-0,012	-3,137								
18	0,005	-0,004	-1,204								
CCP											
1	0,003	-0,002	-0,843	1	0,004	-0,004	-0,506	1	0,001	-0,001	-0,475
2	0,005	-0,004	-0,607								

Tabela S47: Propriedades de ligação para os monômeros do aminoácido H235. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).

H235 (S)				H235 (M)				H235 (9CI)			
Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ
BCP											
N1-C2	0,270	0,183	0,074	N1-C2	0,276	0,194	0,071	N1-C2	0,268	0,185	0,075
C2-C3	0,237	0,136	0,079	C2-C3	0,252	0,154	0,055	C2-C3	0,252	0,154	0,086
C3-O4	0,400	0,021	0,098	C3-O4	0,404	0,010	0,101	C3-O4	0,400	0,025	0,105
C2-C5	0,239	0,133	0,024	C2-C5	0,241	0,135	0,025	C2-C5	0,243	0,137	0,018
C5-C6	0,254	0,152	0,040	C5-C6	0,253	0,150	0,048	C5-C6	0,258	0,157	0,038
C6-N7	0,320	0,252	0,143	C6-N7	0,317	0,250	0,132	C6-N7	0,319	0,252	0,137
C6-C8	0,337	0,241	0,350	C6-C8	0,340	0,245	0,354	C6-C8	0,338	0,242	0,347
N7-C9	0,364	0,289	0,282	N7-C9	0,365	0,290	0,283	N7-C9	0,364	0,289	0,281
C8-N10	0,302	0,139	0,204	C8-N10	0,300	0,145	0,199	C8-N10	0,301	0,140	0,209
C9-N10	0,337	0,126	0,216	C9-N10	0,339	0,125	0,208	C9-N10	0,338	0,124	0,213
N1-H11	0,352	0,464	0,056	N1-H11	0,353	0,463	0,053	N1-H11	0,352	0,460	0,063
N1-H12	0,350	0,465	0,055	N1-H12	0,350	0,464	0,052	N1-H12	0,350	0,462	0,060
O4-H12	0,025	-0,025	0,377	C2-H13	0,296	0,276	0,019	C2-H13	0,294	0,273	0,025
C2-H13	0,293	0,270	0,026	C3-O14	0,304	0,090	0,028	C3-O14	0,306	0,090	0,022
C3-O14	0,307	0,085	0,025	C5-H15	0,284	0,249	0,011	C5-H15	0,287	0,258	0,003
C5-H15	0,284	0,250	0,009	C5-H16	0,287	0,256	0,003	C5-H16	0,297	0,282	0,058
C5-H16	0,288	0,260	0,004	C8-H17	0,297	0,283	0,056	C8-H17	0,285	0,252	0,007
C8-H17	0,297	0,283	0,055	C9-H18	0,302	0,300	0,056	C9-H18	0,302	0,300	0,057
C9-H18	0,302	0,300	0,057	N10-H19	0,356	0,483	0,037	N10-H19	0,356	0,484	0,036
N10-H19	0,356	0,484	0,036	O14-H20	0,358	0,525	0,015	O14-H20	0,357	0,526	0,015
O14-H20	0,357	0,525	0,015								
RCP											
1	0,023	-0,035	-1,799	1	0,056	-0,114	-1,288	1	0,057	-0,115	-1,291
2	0,056	-0,114	-1,289								

Tabela S48: Propriedades de ligação para os dímeros TIBO/H235. ρ_r e $L(r)$ são dados em unidades atômicas (u.a.).

8 CI/H235 (S)				8 CI/H235 (M)				9 CI/H235			
Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ	Ligação	ρ_r	$L(r)$	ϵ
BCP											
H235											
N1-C2	0,270	0,184	0,076	N1-C2	0,276	0,194	0,070	N1-C2	0,267	0,184	0,077
C2-C3	0,238	0,137	0,077	C2-C3	0,252	0,154	0,055	C2-C3	0,252	0,154	0,086
C3-O4	0,399	0,022	0,099	C3-O4	0,404	0,010	0,099	C3-O4	0,400	0,023	0,112

C2-C5	0,239	0,133	0,025	C2-C5	0,241	0,135	0,025	C2-C5	0,243	0,137	0,018
C5-C6	0,254	0,152	0,039	C5-C6	0,253	0,150	0,048	C5-C6	0,258	0,157	0,037
C6-N7	0,320	0,252	0,142	C6-N7	0,317	0,250	0,133	C6-N7	0,319	0,251	0,137
C6-C8	0,337	0,241	0,351	C6-C8	0,340	0,245	0,355	C6-C8	0,338	0,242	0,347
N7-C9	0,364	0,289	0,282	N7-C9	0,364	0,289	0,283	N7-C9	0,364	0,289	0,281
C8-N10	0,302	0,140	0,204	C8-N10	0,300	0,145	0,199	C8-N10	0,301	0,140	0,209
C9-N10	0,337	0,126	0,215	C9-N10	0,339	0,125	0,209	C9-N10	0,338	0,124	0,213
N1-H11	0,353	0,464	0,054	N1-H11	0,352	0,461	0,053	N1-H11	0,353	0,461	0,065
N1-H12	0,350	0,463	0,056	N1-H12	0,350	0,464	0,050	N1-H12	0,350	0,463	0,061
O4-H12	0,022	-0,024	0,645	C2-H13	0,296	0,276	0,019	C2-H13	0,294	0,273	0,026
C2-H13	0,294	0,271	0,024	C3-O14	0,304	0,089	0,028	C3-O14	0,306	0,088	0,019
C3-O14	0,308	0,085	0,021	C5-H15	0,284	0,249	0,011	C5-H15	0,287	0,257	0,003
C5-H15	0,284	0,249	0,010	C5-H16	0,287	0,255	0,004	C5-H16	0,285	0,253	0,007
C5-H16	0,288	0,259	0,003	C8-H17	0,297	0,283	0,055	C8-H17	0,297	0,282	0,058
C8-H17	0,297	0,283	0,055	C9-H18	0,302	0,300	0,056	C9-H18	0,302	0,300	0,057
C9-H18	0,302	0,300	0,057	N10-H19	0,356	0,483	0,037	N10-H19	0,356	0,483	0,036
N10-H19	0,356	0,484	0,036	O14-H20	0,357	0,525	0,015	O14-H20	0,358	0,526	0,015
O14-H20	0,357	0,525	0,015								

TIBO											
N1'-C2'	0,265	0,177	0,097	N1'-C2'	0,275	0,193	0,096	N1'-C2'	0,322	0,183	0,085
N1'-C3'	0,284	0,209	0,166	N1'-C3'	0,286	0,215	0,170	N1'-C3'	0,334	0,224	0,160
C3'-S4'	0,208	0,012	0,051	C3'-S4'	0,204	0,025	0,047	C3'-S4'	0,207	0,021	0,047
C3'-N5'	0,319	0,265	0,186	C3'-N5'	0,310	0,250	0,202	C3'-N5'	0,326	0,252	0,186
C2'-C6'	0,363	0,294	0,269	C2'-C6'	0,358	0,287	0,264	C2'-C6'	0,304	0,201	0,240
N5'-C6'	0,303	0,206	0,079	N5'-C6'	0,301	0,199	0,089	N5'-C6'	0,322	0,177	0,114
N5'-C7'	0,272	0,163	0,032	N5'-C7'	0,263	0,160	0,044	N5'-C7'	0,250	0,156	0,039
C7'-C8'	0,273	0,175	0,036	C7'-C8'	0,272	0,174	0,050	C7'-C8'	0,250	0,146	0,025
C8'-N9'	0,265	0,181	0,096	C8'-N9'	0,275	0,197	0,099	C8'-N9'	0,267	0,181	0,088
N9'-C10'	0,283	0,209	0,057	N9'-C10'	0,283	0,209	0,057	N9'-C10'	0,265	0,180	0,058
C6'-C11'	0,311	0,211	0,217	C6'-C11'	0,309	0,207	0,228	C6'-C11'	0,302	0,199	0,216
C10'-C11'	0,267	0,167	0,028	C10'-C11'	0,265	0,164	0,041	C10'-C11'	0,258	0,154	0,060
C11'-C12'	0,296	0,185	0,261	C11'-C12'	0,290	0,178	0,258	C11'-C12'	0,321	0,223	0,228
C12'-C13'	0,191	0,065	0,049	C12'-C13'	0,199	0,074	0,051	C12'-C13'	0,323	0,229	0,234
C12'-C14'	0,299	0,194	0,233	C12'-C14'	0,304	0,201	0,239	C13'-C114'	0,221	0,096	0,053
C2'-C15'	0,290	0,183	0,226	C2'-C15'	0,298	0,195	0,234	O4-C114'	0,012	-0,012	0,073
C14'-C15'	0,276	0,161	0,236	C14'-C15'	0,278	0,165	0,231	C2'-C15'	0,308	0,208	0,241
C8'-C16'	0,283	0,186	0,024	C8'-C16'	0,280	0,183	0,019	C14'-C15'	0,321	0,224	0,264
N9'-C17'	0,235	0,135	0,072	N9'-C17'	0,236	0,137	0,069	C8'-C16'	0,252	0,150	0,025
C17'-C18'	0,253	0,150	0,061	C17'-C18'	0,253	0,150	0,066	N9'-C17'	0,255	0,169	0,079
C18'-C19'	0,358	0,268	0,391	C18'-C19'	0,356	0,264	0,389	C17'-C18'	0,262	0,161	0,057
C19'-C20'	0,263	0,161	0,038	C19'-C20'	0,266	0,165	0,038	C18'-C19'	0,356	0,266	0,393
C19'-C21'	0,252	0,147	0,032	C19'-C21'	0,253	0,149	0,033	C19'-C20'	0,259	0,157	0,037
N1'-H22	0,353	0,481	0,045	N1'-H22	0,353	0,482	0,044	C19'-C21'	0,263	0,161	0,036
C7'-H23'	0,299	0,291	0,025	C7'-H23'	0,299	0,290	0,024	N1'-H22	0,353	0,486	0,039
S4'-H23'	0,019	-0,015	0,392	S4'-H23'	0,019	-0,015	0,357	C7'-H23'	0,291	0,266	0,040
C7'-H24'	0,293	0,268	0,043	C7'-H24'	0,293	0,267	0,044	C7'-H24'	0,296	0,281	0,034
C8'-H25'	0,293	0,269	0,031	C8'-H25'	0,293	0,268	0,027	C8'-H25'	0,289	0,259	0,021
C10'-H26'	0,297	0,277	0,021	C10'-H26'	0,296	0,276	0,023	C10'-H26'	0,293	0,267	0,032
C113'-H26	0,017	-0,016	0,332	C113'-H26	0,017	-0,016	0,327	C10'-H27'	0,302	0,286	0,030
C10'-H27'	0,288	0,255	0,031	C10'-H27'	0,289	0,257	0,032	C16-H27'	0,026	-0,026	0,132
C14'-H28	0,296	0,284	0,024	C14'-H28	0,296	0,284	0,025	C12'-H28'	0,293	0,272	0,027
O4-H28'	0,002	-0,002	0,209	O4-H28'	0,001	-0,001	0,376	C15'-H29'	0,293	0,272	0,029
C15'-H29'	0,295	0,279	0,029	N1-H28	0,001	-0,001	0,288	C16'-H30'	0,285	0,251	0,006
C16'-H30'	0,282	0,243	0,004	C15'-H29'	0,294	0,276	0,027	C16'-H31'	0,281	0,244	0,005
C16'-H31'	0,278	0,236	0,005	C16'-H30'	0,281	0,242	0,005	C16'-H32'	0,287	0,253	0,008
C16'-H32'	0,285	0,249	0,006	C16'-H31'	0,278	0,235	0,003	C17'-H33'	0,285	0,250	0,032
H27'-H32'	0,015	-0,015	0,857	C16'-H32'	0,289	0,256	0,006	C17'-H34'	0,287	0,258	0,030
C17'-H33'	0,285	0,254	0,028	H27'-H32'	0,021	-0,019	0,384	C18'-H35'	0,298	0,276	0,028
C17'-H34'	0,289	0,261	0,031	C17'-H33'	0,285	0,254	0,028	H26'-H35'	0,021	-0,019	0,290
C18'-H35'	0,296	0,274	0,029	C17'-H34'	0,287	0,256	0,032	C20-H36'	0,280	0,242	0,007
C20-H36'	0,278	0,237	0,013	C18'-H35'	0,297	0,275	0,031	C20-H37'	0,279	0,241	0,008
C20-H37'	0,291	0,263	0,014	C20-H36'	0,277	0,235	0,014	C20-H38'	0,283	0,249	0,006
C20-H38'	0,278	0,237	0,013	C20-H37'	0,278	0,238	0,013	C21'-H39'	0,279	0,240	0,007
C21'-H39'	0,281	0,244	0,008	C20-H38'	0,291	0,264	0,015	C21'-H40'	0,279	0,240	0,006
C21'-H40'	0,279	0,241	0,008	C21'-H39'	0,280	0,243	0,009	C21'-H41'	0,285	0,252	0,006
C21'-H41'	0,286	0,255	0,009	C21'-H40'	0,280	0,242	0,008				
H34'-H40'	0,010	-0,011	1,384	C21'-H41'	0,286	0,254	0,009				

RCP											
1	0,021	-0,032	-2,032	1	0,056	-0,114	-1,288	1	0,057	-0,115	-1,291
2	0,056	-0,114	-1,289	2	0,001	-0,001	-2,014	2	0,051	-0,102	-1,268
3	0,046	-0,092	-1,260	3	0,046	-0,092	-1,256	3	0,011	-0,015	-1,279
4	0,013	-0,019	-1,116	4	0,017	-0,021	-1,770	4	0,020	-0,040	-1,182

5	0,018	-0,022	-1,804	5	0,011	-0,017	-1,062	5	0,022	-0,032	-1,802
6	0,020	-0,037	-1,203	6	0,019	-0,037	-1,194	6	0,015	-0,022	-1,528
7	0,015	-0,020	-1,686	7	0,015	-0,021	-1,687				
8	0,014	-0,019	-2,116	8	0,017	-0,025	-1,599				
9	0,010	-0,012	-2,664								