



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Earle Silva Araujo Junior

**Estudo de reações de formação de nucleotídeos – Uma investigação
teórico-computacional das propostas do RNA-World**

Manaus-AM

2025

Earle Silva Araujo Junior

**Estudo de reações de formação de nucleotídeos – Uma investigação
teórico-computacional das propostas do RNA-World**

Tese de Doutorado apresentado
ao Programa de Pós-Graduação
em Química (PPGQ) da
Universidade Federal do
Amazonas (UFAM), como
requisito para obtenção de título
de Doutor em Química, área de
concentração em Química de
Materiais e Interface.

Orientador: Prof. Dr. Kelson Mota Teixeira de Oliveira

Manaus-AM

2025

Ficha Catalográfica

Elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

A663e Araújo Junior, Earle Silva
 Estudo de reações de formação de nucleotídeos – Uma
 investigação teórico-computacional das propostas do RNA-World /
 Earle Silva Araújo Junior. - 2025.
 175 f. : il., color. ; 31 cm.

 Orientador(a): Kelson Mota Teixeira de Oliveira.
 Tese (doutorado) - Universidade Federal do Amazonas,
 Programa de Pós-Graduação em Química, Manaus, 2025.

 1. RNA-World. 2. Espontaneidade. 3. Síntese. 4. Evolução
 Química. I. Oliveira, Kelson Mota Teixeira de. II. Universidade
 Federal do Amazonas. Programa de Pós-Graduação em Química.
 III. Título



Ministério da Educação
Universidade Federal do Amazonas
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química

FOLHA DE APROVAÇÃO

**"ESTUDO DE REAÇÕES DE FORMAÇÃO DE NUCLEOTÍDEOS – UMA
INVESTIGAÇÃO TEÓRICO-COMPUTACIONAL DAS PROPOSTAS DO RNA-
WORLD."**

EARLE SILVA ARAUJO Jr

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal do Amazonas como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor(a) em Química.

Aprovada em 17 de outubro de 2025.

Banca Examinadora:

PROF. DR. KELSON MOTA TEIXEIRA DE OLIVEIRA (PPGQ/UFAM)
PRESIDENTE/ORIENTADOR(A)

PROF. DR. MARCOS NOGUEIRA EBERLIN (UPM)

MEMBRO INTERNO

PROF. DR. MARCELO HERNANDES ZALDINI (UFPE)

MEMBRO EXTERNO

PROF. DR. RAIMUNDO RIBEIRO PASSOS (PPGQ/UFAM)

MEMBRO INTERNO

PROFA. DRA. CINTIA BEATRIZ DE OLIVEIRA (UFRPE)

MEMBRO EXTERNO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS

Manaus, 17 de outubro de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **Kelson Mota Teixeira de Oliveira**, Professor do Magistério Superior, em 14/11/2025, às 16:09, conforme horário oficial de Manaus, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufam.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2793726** e o código CRC **15B8769B**.

Av. General Rodrigo Octávio, 6200 - Bairro Coroadó 1 Campus Universitário Senador Arthur Virgílio Filho, Setor Norte - Telefone: (92) (92) 3305-1181 / Ramal 2403
CEP 69080-900 Manaus/AM - ppgq@ufam.edu.br

Referência: Processo nº 23105.040744/2025-51

SEI nº 2793726

Lista de Figuras

Figura 1: Estrutura química de uma fita de RNA composto por Adenina, Guanina, Citosina e Uracila (Fonte: www.chem.ucla.edu/)	20
Figura 2: Rota reacional da formação de nucleosídeos a partir de 1,2 ciclofosfato (3) e nucleobase proposto por por Hyo-Joong Kim e Justim Kim.	23
Figura 3: Rotas reacionais de formação de nucleotídeos	24
Figura 4: Mecanismo reacional de formação de peptídeos em uma fita de RNA não canônico	28
Figura 5: Esquema de Ikehara (2024) para a formação do código genético que origina a vida.	31
Figura 6: Sistemas de muitos corpos descrito por função de onda (esquerda) e por densidade eletrônica (direita)	40
Figura 7: Estruturas desenhadas em 2D dos reagentes e produtos para o estudo da formação de nucleotídeos de RNA.	50
Figura 8: Esquema de rotação das ligações entre açúcar-nucleobase e açúcar-fosfato para caracterização de estruturas conformacionais usando PES scan.	Erro! Indicador não definido.
Figura 9: Esquema da obtenção da energia livre de reação em solução através de métodos de solvatação implícita (SMD) e explícita (DM).	53
Figura 10: Estruturas do açúcar ribose em conformação furanose e piranose nas conformações alfa e beta	59
Figura 11: Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da molécula de D-ribose em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)	60
Figura 12: Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da molécula de ácido fosfórico em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)	61
Figura 13: Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da molécula de H₂PO₄⁻ em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)	63
Figura 14: Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da molécula de HPO₄²⁻ em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)	64
Figura 15: Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da molécula de PO₄³⁻ em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)	65
Figura 16: Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da nucleobase purina Adenina em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)	68

Figura 17: Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da nucleobase purina Guanina em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)	70
Figura 18: Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da nucleobase pirimidina Uracila em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)	72
Figura 19: Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da nucleobase pirimidina Citosina em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)...	74
Figura 20: Mecanismo de reação da ribosilação mostrado por Framski e colaboradores.	86
Figura 21: Proposta de Ueda acerca das reações em nucleobases pirimídicas ..	88
Figura 22: Mecanismo de reação da formação de nucleosídeos pirimídicos. ..Erro! Indicador não definido.	
Figura 23: Rota reacional prebiótica (Figura colorida) e mecanismo de reação, através da desprotonação das nucleobases e liberação de água pela d-ribose, para a formação de nucleosídeos.	90
Figura 24: Mecanismo de reação da formação de uma ligação fosfoester	92
Figura 25: Mapa da densidade atômica de spin e valores de Parr de Eletrofilicidade ($Pk +$) e Nucleofilicidade ($Pk -$) local para as moléculas reagentes. Adenina (A), Guanina (B), Uracila (C), Citosina (D), ^(a)D-ribose (E), ^(b)D-ribose (F), D-ribose⁺ (G), H₃PO₄ (H), H₂PO₄⁻ (I), HPO₄²⁻ (J), PO₄³⁻ (K), PO₃⁻ (L) ..	96
Figura 26: Isomerização da molécula de uracila e sua desprotonação	97
Figura 27: Barreira de energia total (kCal/mol) dos sistemas: (1) D-ribose + H⁺ → D-ribose⁺ + H₂O; (2) Adenina → Adenina⁻ + H⁺; (3) Guanina → Guanina⁻ + H⁺; (4) Citosina → Citosina⁻ + H⁺; (5) Uracila → Uracila(iso)⁻ + H⁺; (6) Uracila(iso) → Uracila⁻ + H⁺; (7) D-ribose⁺ + Adenina⁻ → Adenosina; (8) D-ribose⁺ + Guanina⁻ → Guanosina; (9) D-ribose⁺ + Citosina⁻ → Citidina; (10) D-ribose⁺ + Uracila⁻ → Uridina; (11) H₂PO₄⁻ ⇌ Metafosfato (PO₃⁻) + H₂O; (12) Metafosfato (PO₃⁻) + D-ribose → D-ribose 5-fosfato; (13) D-ribose + fosfato → Ribose 5-fosfato.....	99
Figura 28: Barreira de energia total (kCal/mol) dos sistemas: (1) D-ribose + H⁺ → D-ribose⁺ + H₂O; (2) Adenina → Adenina⁻ + H⁺; (3) Guanina → Guanina⁻ + H⁺; (4) Citosina → Citosina⁻ + H⁺; (5) Uracila → Uracila(iso)⁻ + H⁺; (6) Uracila(iso) → Uracila⁻ + H⁺; (7) D-ribose⁺ + Adenina⁻ → Adenosina; (8) D-ribose⁺ + Guanina⁻ → Guanosina; (9) D-ribose⁺ + Citosina⁻ → Citidina; (10) D-ribose⁺ + Uracila⁻ → Uridina; (11) H₂PO₄⁻ ⇌ Metafosfato (PO₃⁻) + H₂O; (12) Metafosfato (PO₃⁻) + D-ribose → D-ribose 5-fosfato; (13) D-ribose + fosfato → Ribose 5-fosfato.....	99

Figura 29: Fração das espécies molares da reação de desprotonação da molécula de adenina ao longo do pH. Resultados obtidos através da solvatação explícita por SMD com os funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p). 105

Figura 30: Fração das espécies molares da reação de desprotonação da molécula de guanina ao longo do pH. Resultados obtidos através da solvatação explícita por SMD com os funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p). 105

Figura 31: Fração das espécies molares da reação de desprotonação da molécula de citosina ao longo do pH. Resultados obtidos através da solvatação explícita por SMD com os funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p). 106

Figura 32: Fração das espécies molares da reação de desprotonação da molécula de uracila ao longo do pH. Resultados obtidos através da solvatação explícita por SMD com os funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p). 106

Figura 33: Fração das espécies molares da reação de desprotonação da molécula de H_3PO_4 ao longo do pH. Resultados obtidos através da solvatação explícita por SMD com os funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p). 107

Lista de Tabelas

Tabela 1: Distâncias e ângulos de ligação da estrutura de D-ribose. resultados em DFT B3LYP/6-311+G (2d,p).....	60
Tabela 2: Distâncias e ângulos de ligação da estrutura de ácido fosfórico. resultados em DFT B3LYP/6-311+G (2d,p).....	62
Tabela 3: Distâncias e ângulos de ligação da estrutura de H₂PO₄-. resultados em DFT B3LYP/6-311+G (2d,p).....	63
Tabela 4: Distâncias e ângulos de ligação da estrutura de HPO₄²⁻. resultados em nível DFT B3LYP/6-311+G (2d,p).....	64
Tabela 5: Distâncias e ângulos de ligação da estrutura de PO₄³⁻. resultados em nível DFT B3LYP/6-311+G (2d,p).....	65
Tabela 6: Distâncias e ângulos de ligação da estrutura da nucleobase purina Adenina. resultados em DFT B3LYP/6-311+G (2d,p).....	68
Tabela 7: Distâncias e ângulos de ligação da estrutura da nucleobase purina Guanina. resultados em DFT B3LYP/6-311+G (2d,p).....	69
Tabela 8: Distâncias e ângulos de ligação da estrutura da nucleobase pirimidina Uracila. resultados em DFT B3LYP/6-311+G (2d,p).....	71
Tabela 9: Distâncias e ângulos de ligação da estrutura da nucleobase pirimidina Citosina. Resultados em DFT B3LYP/6-311+G (2d,p).....	73
Tabela 10: Resultados teóricos de Energia livre de Gibbs de reação ($\Delta_r G$) em fase gás e em solução aquosa, a 298 K e 1 atm, para a síntese de nucleosídeos e nucleotídeos, através dos funcionais B3LYP e M06-2X na base de cálculo 6-311+G(2d,p). Valores se encontram em kJ/mol.	76
Tabela 11: Índices de reatividade química das moléculas de D-ribose, Adenina e Guanina obtidos pelo método DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G(2d,p). Valores em eV.....	84
Tabela 12: Índices de reatividade química das moléculas de D-ribose, Uracila e Citosina, obtidos pelo método DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p). Valores em eV.....	87
Tabela 13: Índices de reatividade química das moléculas de D-ribose, ácido fosfórico e fosfatos, obtidos pelo método DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p). Valores em eV.....	91

Tabela 14: Resultados das Barreiras de energia total das etapas reacionais de formação de nucleotídeos e nucleosídeos, através do método DFT B3LYP e M06-2X com funcional e base 6-311+G (2d,p), em fase gás (gás) e em solução aquosa (aq). Valores obtidos em kCal/mol.. 98

Tabela 15: Valores teóricos e experimentais de pKa para as desprotonações das nucleobases adenina, guanina, citosina e uracila e da molécula de H₃PO₄. Resultados obtidos em nível DFT com os funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p), solvatação por SMD e MD..... 103

Lista de Abreviatura

2'AMP - 2'-adenosina monofosfato.

2',3'AMP - adenosina monofosfato-2', 3'-cíclico

2',3'AMP - adenosina monofosfato-3',5'-cíclico

3'AMP - 3'-adenosina monofosfato

5'AMP - 5'-adenosina monofosfato

DFT - Teorida do Funcional de Densidade, do inglês *Density Functional Theory*.

DM - Dinâmica Molecular.

DNA - Ácido DesoxiRibonucleico, do inglês *DeoxyRibonucleic Acid*.

GGA - Aproximações de Gradiente Generalizado, do inglês *Generalized Gradient Approximation*.

GTO - Orbitais do Tipo Gaussiana, do inglês *Gaussian Type Orbitals*.

HF - Hartree-Fock.

LCAO - Combinação Linear de Orbitais Atômicos, do inglês *Linear Combination of Atomic Orbitals*.

LDA - Aproximação de Densidade Local do inglês *Local Density Approximation*.

MDPs - Argilas dopadas com metais do inglês *Metal-doped clays*.

RdDp - RNA polimerase dependente de DNA.

RdRP - RNA polimerase dependente de RNA ou RNA-replicase.

RNA - Ácido RiboNucleico, do inglês *RiboNucleic Acid*.

SMD - Modelo de Solvatação baseado na Densidade, do inglês *Solvation Model based on Density*.

STO - Orbitais do Tipo Slater, do inglês *Slater Orbital Type*.

TD-DFT - Teoria do Funcional de Densidade Dependente do Tempo, inglês *Time-Dependent -Densisty Functional Theory*.

Dedico este trabalho ao meu pai Earle da Silva Araujo e mãe Maria Zeraíta Farias Printes. Dedico também a todos que não desistiram da vida em tempos difíceis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida e ter permitido conhecer pessoas maravilhosas ao longo desse Doutorado. Agradeço ao meu Orientador Dr. Kelson Mota Teixeira de Oliveira pelos ensinamentos, conselhos e amizade. Agradeço aos meus colegas do grupo de pesquisa, aos amigos queridos que sempre me animaram em dias difíceis. Aos meus familiares pelo apoio incondicional.

Agradeço aos órgãos financiadores de pesquisas CAPES, CNPq e FAPPEAM por estar contribuindo financeiramente com muitos trabalhos promissores, incluindo o meu, objetivando o desenvolvimento de nossa região e país.

RESUMO

A origem da vida na Terra é um tema interdisciplinar amplamente debatido, cuja hipótese central está associada à evolução química. Essa proposta sugere que a vida teria emergido a partir de reações entre compostos presentes na Terra primitiva, ao longo do tempo. No entanto, na tentativa de responder como a vida surgiu, essa hipótese levanta novas questões fundamentais, como a do aparecimento do código genético. Nesse contexto, a teoria do RNA-World se apresenta como a mais promissora para explicar a origem genética, postulando que reações prebióticas levaram à formação de fitas rudimentares de RNA a partir de nucleotídeos, que posteriormente evoluíram para estruturas mais complexas. Apesar de seu potencial, essa teoria enfrenta críticas relacionadas ao baixo rendimento na formação de nucleotídeos e à instabilidade de suas reações em meio aquoso, considerando o sistema reacional com seus blocos fundamentais, nucleobases (adenina, guanina, citosina e uracila), fosfatos (H_3PO_4 , H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-}) e o açúcar D-ribose. Diante dessas limitações, trabalhos teóricos têm buscado explorar as propriedades energéticas das reações envolvidas na síntese de nucleotídeos, propondo novos caminhos reacionais para a origem da vida prebiótica. Inserido nesse cenário, o presente estudo tem como objetivo investigar a espontaneidade das reações de formação de nucleotídeos a partir de seus blocos fundamentais, tanto em fase gasosa quanto em solução aquosa. Para isso, foram empregados os funcionais B3LYP e M06-2X, com a base 6-311+G(2d,p), visando caracterizar as estruturas moleculares, propriedades termodinâmicas e cinéticas, e avaliar a viabilidade das reações em ambos os meios. Além disso, foram explorados índices de reatividade química e as funções de Parr, a fim de identificar mecanismos reacionais plausíveis. Os resultados confirmam a instabilidade das reações em solução aquosa, evidenciada pela redução do número de processos possíveis em comparação à fase gasosa e pelas elevadas barreiras cinéticas observadas em presença de água. Embora algumas formações de nucleotídeos de adenina, guanina, citosina e uracila mostre-se espontânea na fase gasosa, persiste a dificuldade em explicar a presença de seus reagentes nesse ambiente. Quanto aos mecanismos, as

reações entre nucleobases e D-ribose tendem a seguir uma via S_N1 , na qual a perda de água pela ribose gera um cátion oxocarbênio. Já as reações entre D-ribose e fosfatos podem ocorrer tanto por uma via S_N1 , com formação de um intermediário metafosfato, quanto por uma via S_N2 , caracterizada por ataque direto entre os reagentes. O pH ideal para tais reações varia de ligeiramente ácido a básico.

Palavras-chave: RNA-World, espontaneidade, síntese, evolução química.

ABSTRACT

The origin of life on Earth is a widely debated interdisciplinary topic, whose central hypothesis is associated with chemical evolution. This proposal suggests that life may have emerged from reactions among compounds present on the primitive Earth over time. However, in attempting to answer how life arose, this hypothesis raises new fundamental questions, such as the emergence of the genetic code. In this context, the RNA World theory appears as the most promising explanation for genetic origins, postulating that prebiotic reactions led to the formation of rudimentary RNA strands from nucleotides, which later evolved into more complex structures. Despite its potential, this theory faces criticism related to the low yield of nucleotide formation and the instability of their reactions in aqueous medium, considering the reactional system with its fundamental building blocks, nucleobases (adenine, guanine, cytosine, and uracil), fosfatos (H_3PO_4 , H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-}), and the sugar D-ribose. In light of these limitations, theoretical studies have sought to explore the energetic properties of the reactions involved in nucleotide synthesis, proposing new reaction pathways for the prebiotic origin of life. Within this framework, the present study aims to investigate the spontaneity of nucleotide formation reactions from their fundamental building blocks, both in the gas phase and in aqueous solution. For this purpose, the B3LYP and M06-2X functionals were employed, with the 6-311+G(2d,p) basis set, in order to characterize molecular structures, thermodynamic and kinetic properties, and to assess the feasibility of the reactions in both environments. Additionally, chemical reactivity indices and Parr functions were explored to identify plausible reaction mechanisms. The results confirm the instability of reactions in aqueous solution, evidenced by the reduction in the number of possible processes compared to the gas phase and by the high kinetic barriers observed in the presence of water. Although some nucleotide formations of adenine, guanine, cytosine, and uracil appear to be spontaneous in the gas phase, the difficulty in explaining the presence of their reagents in this environment persists. As for the mechanisms, reactions between nucleobases and D-ribose tend to follow an $\text{S}_{\text{N}}1$ pathway, in which water loss from ribose generates an oxocarbenium

cation. Meanwhile, reactions between D-ribose and fosfatos may occur either through an S_N1 pathway, with the formation of a metafosfato intermediate, or through an S_N2 pathway, characterized by direct attack between the reactants. The ideal pH for such reactions ranges from slightly acidic to basic.

Keywords: RNA World, spontaneity, synthesis, chemical evolution.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1 RNA-WORLD	18
2.2 APÓS A FORMAÇÃO DO RNA, VEIO O DNA OU PROTEÍNA?.....	26
2.3 TEORIA QUE CONTRAPÕE O RNA-WORLD.....	30
2.4 PESQUISAS ATUAIS SOBRE A ORIGEM DA VIDA.....	32
2.5 QUÍMICA TEÓRICA - PESQUISAS SOBRE A ORIGEM DA VIDA	34
2.5 TEORIA DO FUNDACIONAL DE DENSIDADE (DFT).....	38
2.5.1 FUNÇÕES DE BASE	46
3 OBJETIVOS.....	48
3.1 Objetivo geral:.....	48
3.2 Objetivo Específico:	48
4 METODOLOGIA	49
4.1 SOFTWARES UTILIZADOS	49
4.2 HARDWARES UTILIZADOS.....	49
4.3 CÁLCULOS TEÓRICOS REALIZADOS	49
4.3.1 Estudo da reação, otimização e Varredura de Energia Potencial.	49
4.3.2 Energia livre de Gibbs de reação em fase gás	51
4.3.3 Energia livre de Gibbs de reação em solução aquosa, pKa da desprotonação das nucleobases e suas frações molares ao longo do pH. 52	
4.3.4 Estado de Transição (TS).....	55
4.3.5 IRC (Coordenadas de reação intrínseca)	55
4.3.6 Índices de reatividade química e funções de Parr.	56
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	57
5.1 ESTRUTURAS CALCULADAS, MAPAS DE POTENCIAL ELETROSTÁTICO E DADOS FÍSICO-QUÍMICOS DOS REAGENTES DE SÍNTESE DE NUCLEOSÍDEOS E NUCLEOTÍDEOS.....	57
5.3.1 D-RIBOSE	57
5.3.2 ÁCIDO FOSFÓRICO (H_3PO_4) E FOSFATOS ($H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} E PO_4^{3-})	61
5.3.3 NUCLEOBASES PURINAS - ADENINA	66
5.3.4 NUCLEOBASES PURINAS - GUANINA.....	68
5.3.5 NUCLEOBASES PIRIMIDINAS-URACILA	70
5.3.6 NUCLEOBASES PIRIMIDINAS-CITOSINA	72

5.2 RESULTADOS TERMODINÂMICOS DE ENERGIA LIVRE DE GIBBS DE REAÇÃO EM FASE GÁS E EM SOLUÇÃO AQUOSA	75
5.3 ÍNDICES DE REATIVIDADE QUÍMICA	84
5.4 BARREIRA DE ENERGIA TOTAL DAS REAÇÕES DE FORMAÇÃO DE NUCLEOSÍDEOS E NUCLEOTÍDEOS	97
5.5 INFLUÊNCIA DO pH.....	102
6 CONCLUSÃO	108
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111
8. MATERIAL SUPLEMENTAR.....	125

1. INTRODUÇÃO

A origem da vida é um tema amplamente debatido dentro da comunidade científica, tema este que gera algumas polêmicas acerca dos pontos de vistas que ainda são consideradas como pseudociência. Entre as várias propostas que tenta explicar este caso, a mais aceita e difundida trata a temática a partir de uma evolução química. Segundo essa teoria, reações entre compostos simples teriam dado origem a sistemas químicos mais complexos, possibilitando assim o surgimento da vida. Essa ideia sugere uma transição do meio inorgânico para o biológico através do tempo.

Hoje, observamos uma imensa complexidade de vida em nosso planeta, com mecanismos e maquinários biológicos que trabalham constantemente para a manutenção da vida, respeitando sempre os ciclos vitais. Toda a informação que sustenta essa complexidade orgânica está contida no código genético, que deveria ter surgido nas condições prebióticas, um ambiente sem vida, conforme proposto pela evolução química.

Dentro dessa abordagem, existem várias teorias que advoga sobre o surgimento do código genético presente em todos os seres vivos. A mais aceita pela comunidade científica é a Teoria do RNA-World, que propõe a formação de fitas de RNA rudimentares como o ponto inicial para a formação do nosso código genético. Essas fitas de RNA poderiam ter se formado a partir de reações entre açúcares como a ribose, nucleobases e fosfato, resultando primeiramente na formação de nucleosídeos e nucleotídeos antes da construção de uma fita de RNA primitiva, uma proposta “tradicional” em comparação com outras teorias.

No entanto, alguns trabalhos laboratoriais sobre esse tema apontam dificuldades na formação de nucleosídeos e nucleotídeos em condições propostas para um modelo de Terra prebiótica. Esses dois compostos são fundamentais para essa teoria, pois são os principais constituintes do código genético. Portanto, este trabalho tem como objetivo apresentar uma visão teórica sobre o assunto, simulando ambientes reacionais tanto em fase gasosa, como ocorreria numa atmosfera, quanto em solução aquosa, como em rios,

lagos e mares. O foco deste trabalho está nos parâmetros termodinâmicos e cinéticos, para avaliar a espontaneidade da formação de uma fita de RNA prebiótico e suas dificuldades envolvidas nesse processo. Outro aspecto importante é analisar os mecanismos que podem ocorrer durante o processo reacional.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 RNA-WORLD

A hipótese chave, e antiga, que tenta satisfazer o mistério da origem da vida na Terra se dá a partir de uma evolução química em um ambiente inorgânico (Oparin, 1955). Essa teoria diz que todos os compostos importantes para o surgimento da vida vieram de processos reacionais que ocorreram em um ambiente chamado de sopa primordial, na qual o tempo é mais um ingrediente precioso para que essas reações possam ocorrer, tempo este que dizem ser cerca de milhões de anos. Sendo assim, essa é uma possibilidade remota do salto inorgânico para o biológico acontecer, para quem crê.

A evolução química ganhou muito destaque após o famoso experimento de Stanley Miller. Buscando meios de consolidar a possibilidade da vida ter surgido através da química, Miller deixou reagindo os gases CH_4 , NH_3 , H_2 e vapor de H_2O por uma semana, sob fortes descargas elétricas, com o intuito de identificar quais compostos foram formados posteriormente, utilizando para tanto a limitada cromatografia da época. O resultado do experimento foi uma pasta preta, na qual Miller conseguiu identificar os compostos de glicina, α -alanina, β -alanina, ácido aspártico e α -amino-n-ácido butírico, em quantidades traço (Miller, 1953).

O fato de Miller ter obtido amino ácidos através de um experimento simples, possibilitou à comunidade científica a buscar propostas reacionais para as demais moléculas que são de grande importância. Assim, seu experimento impulsionou pesquisadores a explicar a origem da vida pelas reações químicas, através de síntese de nucleobases, amino ácidos, fosfatos, açúcares, lipídios etc. A compilação de trabalhos publicados com mais de 50

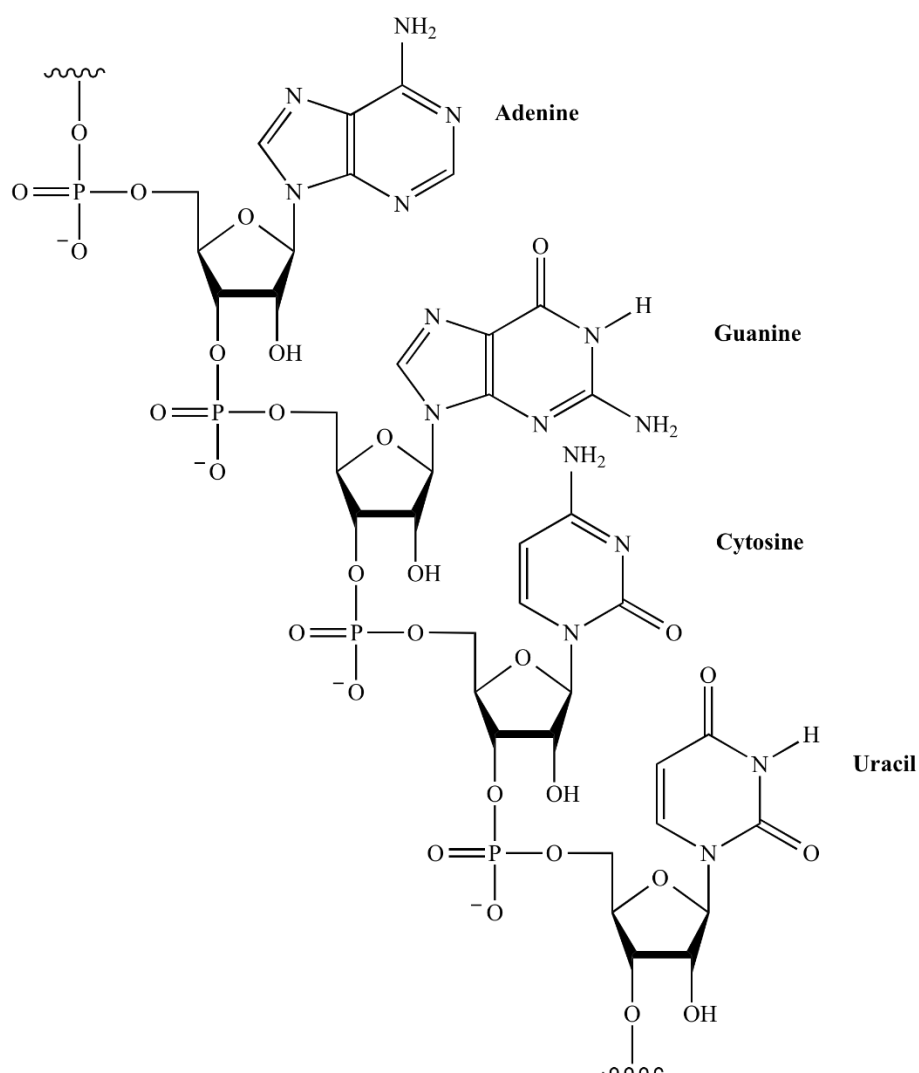
anos por pesquisadores renomados mostra com quais reagentes, concentrações, temperaturas e pHs são possíveis de sintetizar essas moléculas (Kitadai; Maruyama, 2018). Nestes trabalhos, são consideradas condições extremas ou alto grau de pureza dos compostos, e suas conclusões tentam transpor o experimento do laboratório para uma Terra primitiva. Mesmo que demonstrado laboratorialmente a possibilidade de síntese de compostos orgânicos de forma prebiótica em condições controladas, houve uma questão complexa primordial que deveria ser explicado a partir da evolução química.

Com os conhecimentos atuais que a ciência nos proporcionou, é sabido que todos os seres vivos possuem uma espécie de linguagem genômica que carrega toda a informação acerca do ser, o que chamamos de código genético. Este código é repassado de um ser vivo para seus descendentes dentro de uma linhagem de vida. Atualmente, sabemos que toda informação genética está armazenada no DNA, chamada de DNA-proteína World (Ayukawa; Enomoto; Kiga, 2019) enquanto as atividades catalíticas são realizadas por enzimas proteicas. Sem as atividades enzimáticas das proteínas, as mesmas não podem ser produzidas a partir da informação genética. Sem as características do código genético, a vida não conseguiria se manter no planeta Terra.

Para a síntese proteica ocorrer é necessário a formação do RNA a partir do DNA em uma etapa chamada de transcrição gênica. Na transcrição, a molécula de DNA serve como um molde para a produção de uma fita complementar de RNA. Para esse processo, é necessária uma enzima fundamental, a RNA polimerase. Após o processo de transcrição do DNA, entra a etapa de tradução do código genético, que viabiliza a síntese de proteínas que ocorrem nos ribossomos. Portanto, atualmente o fluxo de informação genética possui o seguinte sentido: DNA → RNA → proteína (Deacon, 2021). Ao pensar na criação da vida em uma Terra prebiótica, nos deparamos com à seguinte questão: Quem veio primeiro? DNA, RNA ou proteína? Este é o paradoxo do “ovo e da galinha” em que pesquisadores tentam responder por meios de experimentos laboratoriais, evidências na natureza e nos levantamentos de hipóteses.

Foi reconhecido por Crick, Orgel e outros pesquisadores renomados que o RNA tem ambas as características fenotípicas e genotípicas, fazendo com que um sistema inicial baseado nele fosse o precursor mais plausível (Higgs; Lehman, 2015). O RNA é uma molécula formada por ribonucleotídeos a partir de uma sequência de nucleotídeos (Figura 1). Esses nucleotídeos têm como componentes estrutural o fosfato, ribose e uma base nitrogenada, podendo ser Adenina, Guanina, Citosina e Uracila.

Figura 1 - Estrutura química de uma fita de RNA composto por Adenina, Guanina, Citosina e Uracila.



Fonte: www.chem.ucla.edu

Walter Gilbert, considerado o formulador da teoria do RNA World, foi um dos primeiros a defender que a evolução teria começado a partir de moléculas de RNA, já que estas apresentam capacidade de autocatálise (Gilbert, 1986). Para ele, o RNA funcionaria tanto como reservatório de informações quanto como elemento central em um ciclo primitivo de replicação, no qual proteínas desempenhariam a função catalítica necessária para gerar cópias de RNA a partir de uma “sopa” de aminoácidos e nucleotídeos. No entanto, os trabalhos de Frank Westheimer, ao associarem atividades enzimáticas ao próprio RNA, reforçaram a possibilidade de um cenário em que o mundo de RNA fosse composto exclusivamente por moléculas capazes de se autocatalisar, sem a necessidade inicial de proteínas (Westheimer, 1986).

Por meio dessa autocatálise e da formação de padrões autorreplicantes, as moléculas de RNA poderiam sofrer mutações e adaptar-se a novos ambientes, iniciando um processo evolutivo. Nesse contexto, o passo seguinte na evolução seria a síntese de proteínas (Gilbert, 1986). Embora Gilbert não tivesse inicialmente como foco principal a origem da vida, sua contribuição foi decisiva para a consolidação da hipótese do RNA World, da qual acabou tornando-se o proponente mais influente (Sankaran, 2016).

Então como uma molécula de RNA poderia ter se formado prebioticamente? O pensamento 'tradicional' para a síntese do RNA prebiótico era que se alguém pudesse reagir um açúcar ribose, uma nucleobase e um fosfato, então um nucleotídeo poderia surgir através da formação de uma ligação glicosídica e uma ligação fosfodiéster entre esses componentes. Se os nucleotídeos fossem ativados quimicamente de alguma forma, eles poderiam polimerizar em uma cadeia de RNA. Essa ideia, apesar de ser clara e simples, contou com alguns obstáculos. Uma das dificuldades com a formação do RNA é que as nucleobases (purinas e as pirimidinas) relutam em formar espontaneamente uma ligação com o açúcar ribose (Hud; Fialho, 2019).

Alguns trabalhos laboratoriais tentam reproduzir a formação de nucleotídeos e nucleosídeos prebioticamente. A diferença entre eles é que o nucleosídeo não possui o grupo fosfato na molécula, apenas o açúcar e a nucleobase. A reação entre ribose e nucleobases purinas, foram investigadas inicialmente por Fuller e colaboradores em 1972 (Fuller; Sanchez; Orgel, 1972).

Os autores ressaltam em seu artigo que a tentativa de síntese de Adenosina em solução aquosa não se obteve sucesso, mesmo conduzindo o experimento com luz ultravioleta (275 nm e 350 nm), agentes condensadores (cianato, cianamida, ureia, cianoacetileno, cianogênio, polifosfato), argilas e minerais.

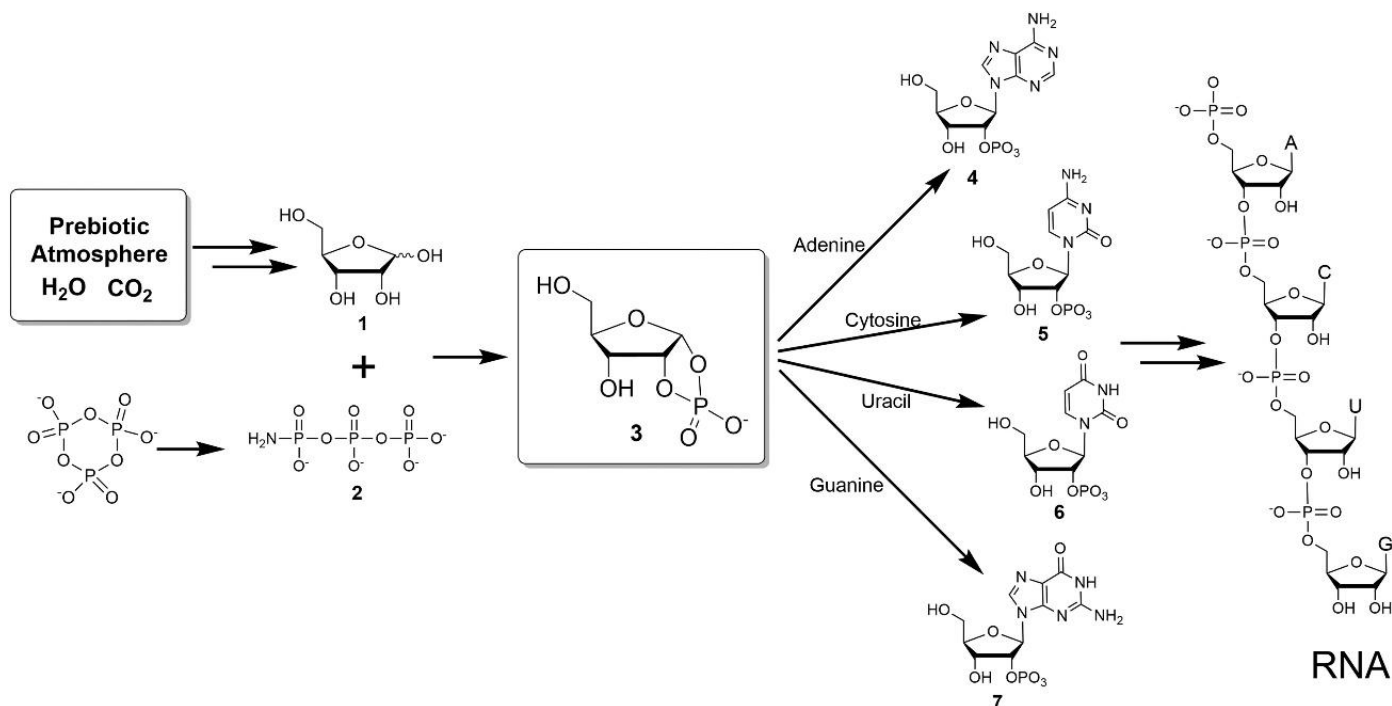
A mesma insatisfação ocorreu na síntese de Guanosina em meio aquoso. Porém, as reações ocorrendo em fase seca e na presença de sais como o trimetafosfato de sódio e cloreto de magnésio, inoculados em fibra de vidro e em pH 7, foi possível a síntese de Adenosina e Guanosina, ambos em alfa e beta. Os autores destacam que o mecanismo de reação para a formação da molécula de Adenosina é desconhecido, informando, também, que o tempo de meia vida do composto β -Guanosina em pH 1, 6 e 12 são de aproximadamente 12 minutos, 2 horas e 20 minutos (Fuller; Sanchez; Orgel, 1972).

Um outro estudo acerca das reações entre açúcares e nucleobases foi investigado por Nam e colaboradores, usando microgotículas aquosa contendo D-ribose, ácido fosfórico e nucleobases (uracila, adenina, citosina ou hipoxantina), sendo utilizado o íon Mg^{2+} como catalisador da reação. Através do espectro de massas utilizado pelos autores, foi evidenciado a formação dos ribonucleotídeos com rendimento de 2,5% de Uridina, 2,5% de Adenosina, 0,7% de Citidina e 1,7% de Inosina, em que, no caso da Uridina, não foi necessário meios catalíticos. Os autores justificam que as microgotículas fazem uma espécie de organização molecular e alinhamento dos reagentes, facilitando a reação desejada acontecer, o que seria um processo custoso em uma solução geral (Nam et al., 2017).

Uma outra via de reação que gera a ligação entre o açúcar e a nucleobase foi estudado por Hyo-Joong Kim e Justim Kim (Kim; Kim, 2019). Em seu trabalho é exibido a reação entre 1,2-ciclo fosfato (5 μ L, 15 mM) e nucleobases (20 μ L, 3,75 mM na proporção 1:1) e cloreto de cálcio (8 μ L, 15 mM) em solução aquosa e pH 6,5. A mesma solução foi aquecida até toda água ser evaporada. O resíduo gerado foi aquecido entre 100 e 125 °C por 3-96 horas, sendo levado posteriormente ao HPLC para a análise dos constituintes químicos. De seus resultados, foi obtido um rendimento de aproximadamente 7% de Citidina enquanto os compostos de Uridina e

Guanosina tiveram um rendimento menor que 1% (Kim; Kim, 2019). A figura 2 a seguir sumariza o caminho reacional para a formação dos nucleosídeos, em que, o composto 3 é o 1,2 ciclo fosfato encontrado em seu artigo.

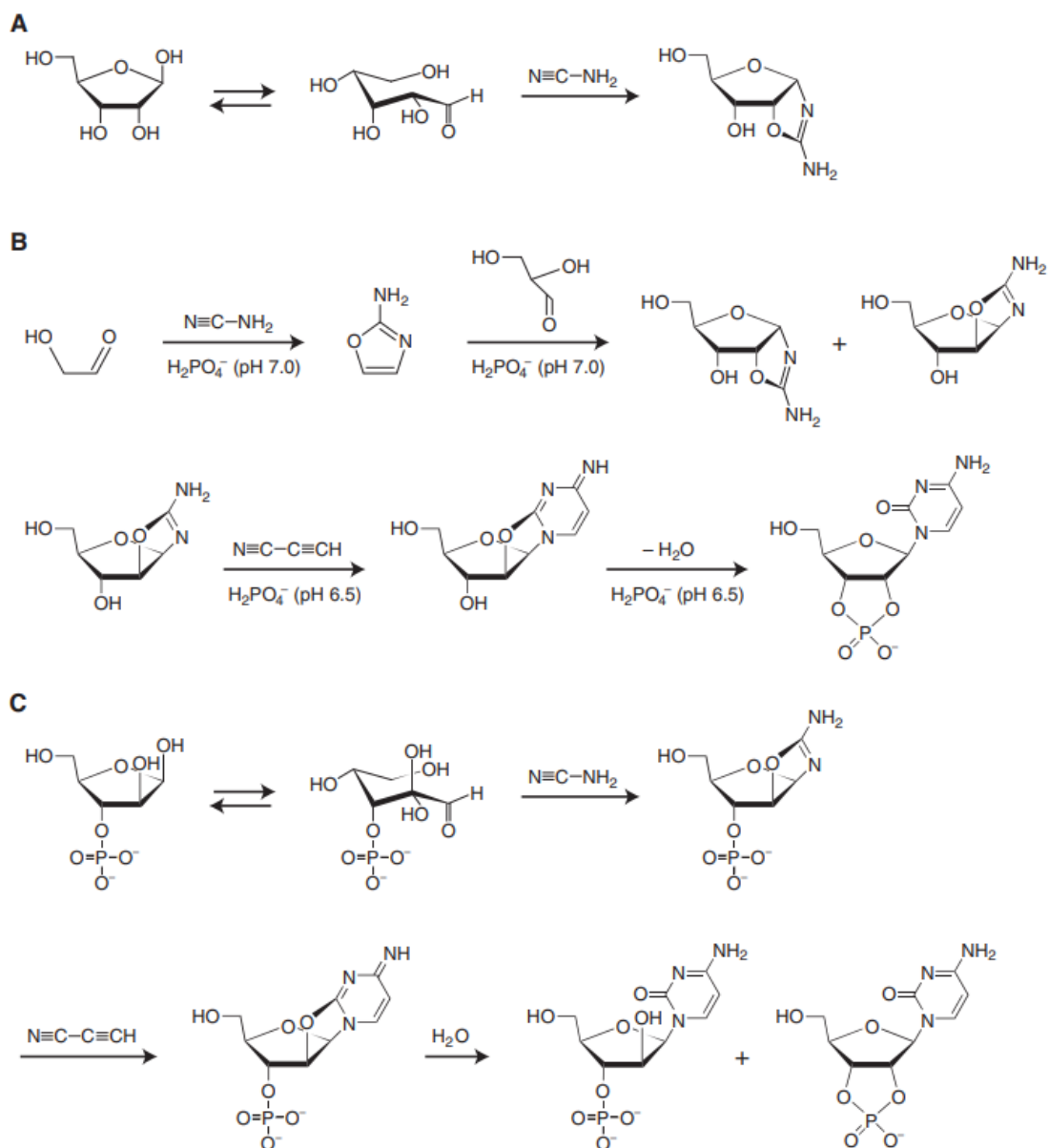
Figura 2 - Rota reacional da formação de nucleosídeos a partir de 1,2 ciclofosfato (3) e nucleobase proposto por por Hyo-Joong Kim e Justim Kim.



Fonte: Kim; Kim, 2019

Os trabalhos científicos, sendo alguns citados anteriormente, relatam rendimentos baixos da formação de nucleosídeos, mostrando que a ligação açúcar-nucleobase é realmente difícil de ser feita. Contudo, é especulado outras rotas reacionais que aparentam ser mais viáveis, em que a base pirimidina ou purina é construído junto com a ribose de forma concertada, como apresentado num mecanismo mostrado na figura 3 abaixo (Joyce; Szostak, 2018).

Figura 3 - Rotas reacionais de formação de nucleotídeos



Fonte: Joyce; Szostak, 2018

Uma vez formados os nucleosídeos de adenosina, guanosina, citidina e uridina em um meio reacional, uma das etapas posteriores são suas reações com o fosfato, levando a formação de nucleotídeos. Quando nucleosídeos são tratados com formamida na presença de uma fonte de fosfato, ou por vários minerais de fosfatos, os nucleotídeos são formados ativamente (Saladino et al., 2009). Dentro do trabalho de Saladino e colaboradores, é observado também a monofosforilação de adenosina na água em qualquer posição possível, dando os produtos 2'-adenosina monofosfato (2'AMP), 3'-adenosina monofosfato

(3'AMP), 5-adenosina monofosfato (5'AMP) e as formas cíclicas adenosina monofosfato-2', 3'-cíclico (2',3'-cAMP) e adenosina monofosfato-3',5'-cíclico (3',5'-cAMP). A reação é bastante ineficiente e a soma total de nucleotídeos formados é no máximo de 7,5% do nucleosídeo de entrada. No entanto, esse valor é uma estimativa mínima devido às meias-vidas das formas abertas de 2'AMP, 3'AMP e 5'AMP, que são respectivamente de 15, 23 e 35 horas a 90 °C em pH = 6,1 em água. Nas mesmas condições, as formas cíclicas são mais estáveis, 2',3'-cAMP e 3',5'-c-AMP com meias vidas de 165 e 450 horas (Saladino et al., 2009).

Cada um desses eventos sintéticos representa enormes obstáculos para a Terra prébiótica, sem mencionar a crítica muitas vezes invocada da instabilidade inerente do RNA em uma solução aquosa (Neveu; Kim; Benner, 2013). Para tentar acomodar os tantos meios reacionais que geram os nucleotídeos em uma Terra prebiótica, foi proposto ciclos reacionais como o ciclo úmido-seco, que concatena etapas reacionais com e sem a presença de água. Alguns estudos dentro dessa linha de pensamento mostram resultados que endossam a formação de nucleotídeos de uma forma prebiótica.

Um dos trabalhos que destaca a importância do ciclo úmido-seco é o de Becker e colaboradores. Em seu artigo é notificado a formação e isolamento de compostos de formamidopirimidinas (FaPy), através de compostos nitroso-pirimidinas em condições ácidas na presença de Ni e Fe. Esses compostos sofreram rápida e regioseletiva condensação com a ribose quando eles se encontram em ambientes seco, levando a formação dos FaPy-ribosídeos. Após a dissolução dos FaPy-ribosídeos em água e com aquecimento sob condições básicas, os nucleotídeos canônicos e não-canônicos são obtidos (Becker et al., 2018). Os resultados desse estudo endossam o argumento de que a síntese de nucleotídeos em meio aquoso é inviável, porém, em meio “seco” se torna mais favorável, mostrando a importância de ciclos úmidos e secos dentro de etapas reacionais para a teoria prebiótica da vida.

Paul Higgs, usando simulações computacionais, mostrou que as condições de ciclagem ajudam na polimerização de nucleotídeos por razões cinéticas e não de equilíbrio termodinâmico, apontando que os resultados após ciclos repetidos, como o ciclo úmido-seco, são mais favoráveis do que sistemas

ocorrendo em uma única fase. O autor ressalta que a fase úmida, mesmo sendo um impeditivo para reações importantes ocorrerem, tem forte contribuição no aumento da complexidade da vida (Higgs, 2016).

Esses experimentos estimulam ideias acerca dos ambientes e das condições da Terra que poderiam ocorrer tais sínteses dos nucleotídeos. Contudo, tem que ser posto que, segundo o comentário de Paul Higgs, que a Terra não é um laboratório químico onde os compostos relevantes são montados passo a passo sob controle rígido de condições. Mesmo que as reações em laboratório ocorram, o isolamento e purificação de compostos intermediários é um cenário improvável para a síntese química sob as condições da Terra primitiva (Becker et al., 2018).

A teoria do RNA-World veio para explicar a formação do código genético dado como a percussoras que evoluiu para maquinária genética que temos hoje. Dado o início com o RNA, precisamos discutir de que forma as outras biomoléculas surgiram do meio prebiótico, que será citado no próximo tópico.

2.2 APÓS A FORMAÇÃO DO RNA, VEIO O DNA OU PROTEÍNA?

A teoria do RNA-World aponta a possibilidade de o código genético iniciar com uma fita de RNA rudimentar, que foi evoluindo com o passar do tempo. Contudo, não é somente o RNA que possui importância para a formação do código genético, e por consequência, a origem da vida, pois, o DNA e as proteínas têm protagonismo igual. Portanto fica o questionamento à ciência: Uma vez aceito a formação inicial do RNA, quem veio depois dele, o DNA ou a proteína? A seguir será mostrado o que dizem as pesquisas sobre o assunto.

O autor Forster se indaga sobre como sistemas complexos poderiam surgir após o mundo RNA através de reações prebióticas, como exemplo as estruturas de membranas, enzimas com sítios ativos, e poros. Para explicar mais sobre o assunto, o autor vai ao centro estrutural do RNA, apontando grupos químicos e possibilidades de reação com eles. É argumentado em seu

trabalho que o RNA possui uma alta carga, devido a presença do grupo fosfato, e isso traria dificuldade ou até impediria as formações de sistemas hidrofóbicos (Forster, 2022). O grupo fosfodiester é um dos únicos grupos presentes no RNA que não foram modificados durante a evolução. Esse grupo possui cargas deslocizadas e a remoção dela faz com que o grupo fosfodiester sofra um ataque nucleófilo da hidroxila vicinal presente na ribose, o que levaria a formação de um grupo fosfotriester, que é instável no RNA.

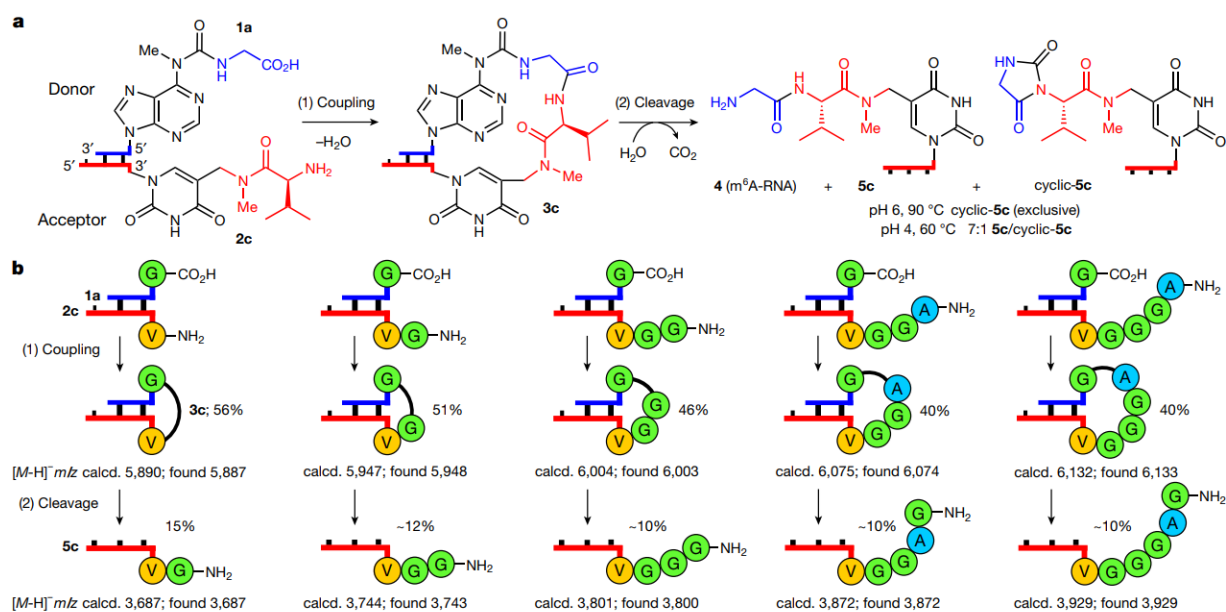
Os grupos fosfotriester são mais estáveis no DNA do que no RNA. Portanto, se o DNA viesse após o RNA existiria um salto muito curto de evolução para criar mecanismos como, por exemplo, as DNases, ou Desoxirribonuclease, que retiram cargas do grupo fosfodiester para permitir grandes núcleos hidrofóbicos (Forster, 2022). De acordo com seus argumentos embasados em outras pesquisas científicas, Forster dá mais credibilidade às proteínas em segundo plano do que uma evolução direta do RNA para o DNA.

Se as proteínas vieram em segundo plano, a ciência tem que explicar como tal existência ocorreu após a formação do RNA prebiótico. É sabido que, para a formação de proteínas é necessário a formação de peptídeos anteriormente, o que deixa o questionamento de como o RNA aprendeu a instruir a síntese de tais peptídeos. Da perspectiva do RNA-World, em algum momento o RNA deve ter adquirido a capacidade de instruir e catalisar a síntese de, inicialmente, apenas pequenos peptídeos, dando início à um mundo de RNA-peptídeo a partir do RNA-World. Nesse mundo de RNA-peptídeo, ambas as espécies moleculares poderiam ter coevoluído para ganhar a eficiência crescente de 'tradução' e replicação (Müller et al., 2022).

Para investigar a possibilidade de síntese de peptídeos, Muller e colaboradores sintetizaram duas fitas complementares de RNA, uma delas sendo doadora e a outra complementar, a aceitadora. Essas fitas de RNA (proporção de 1;1, 5 nanomol de cada fita) foram preparadas com NaCl por aquecimento a 95°C por 4 minutos, seguido de resfriamento lento até a temperatura ambiente. Após esse processo, foi utilizado o tampão MES pH 6 e NaCl, além de ácido carboxílico ou ativador de nitrila. A reação de acoplamento peptídico foi incubada a 25 °C por 24 horas. As misturas de reação foram analisadas por HPLC e espectrometria de massas.

Dos resultados, Müller demonstrou que os peptídeos podem crescer numa fita de RNA a partir de um mecanismo demonstrado na figura 4 abaixo, onde é exibido um acoplamento entre os pares doador e aceptor, que, logo em seguida, sofre uma clivagem.

Figura 4 - Mecanismo reacional de formação de peptídeos em uma fita de RNA não canônico



Fonte: Müller et al., 2022

Em sua discussão, os autores pontuam que as fitas não-canônicas de RNA são capazes de se autodecorar com peptídeos, podendo construir estruturas quiméricas e estruturas mais complexas, ou sofisticadas, de RNA peptídeo. Curiosamente, na etapa de acoplamento foi observado diferenças nas constantes de velocidades, sugerindo que o sistema tem um potencial para gerar preferencialmente certos peptídeos. Porém, os autores deixam claro acerca da dificuldade de imaginar um mundo RNA ter surgido sem a ajuda de proteínas e de como o mundo RNA transita para o moderno mundo dualístico de RNA e preteína, no qual o RNA codifica as informações enquanto as proteínas são as principais catalisadores da vida.

Um dos motivos de as proteínas virem em segundo plano é a sua importância na formação das enzimas, que podem auxiliar em síntese agindo como um catalisador, como a polimerase, que catalisa a reação de

polimerização de ácidos nucleicos partindo de monômeros. Muitos autores sugeriram que a primeira polimerase a aparecer foi a RNA polimerase dependente de RNA (RdRP ou RNA-replicase) (Pereira dos Santos Junior; José; Torres de Farias, 2021). A partir do surgimento da RdRp, foram exploradas duas rotas de diversificação funcional, a primeira deu origem à RdDp (RNA polimerase dependente de DNA) e ao mesmo tempo deu origem à DdRp (DNA polimerase dependente de RNA). Este resultado está de acordo com a proposta de que as polimerases de RNA e as polimerases de DNA replicativas evoluíram de um ancestral comum que funcionou como uma polimerase de RNA dependente de RNA no mundo das proteínas de RNA que antecedeu o advento da replicação do DNA (Koonin et al., 2020). Para uma explicação mais sucinta de como pode ter surgido o DNA, segue as palavras de Ariosvaldo em seu artigo:

“Sugerimos que esse primeiro estágio de diversificação deva ter ocorrido na idade do progenitor, antes do surgimento das células. Nesta fase, devido à ausência de uma DNA polimerase dependente de DNA, o DNA funcionou como uma molécula informativa provisória. Assim, o surgimento do RdDP possibilitou que as informações contidas nas moléculas de RNA fossem registradas provisoriamente nas moléculas de DNA. Nesse contexto, o surgimento do DdRp permitiu que as informações temporariamente contidas na molécula de DNA fossem novamente convertidas em RNA e processadas pela maquinaria molecular. Após o surgimento das células, surgiu uma nova categoria de enzimas que possibilitaram a transição e fixação da molécula de DNA como a principal molécula informativa. Sugerimos que nesta etapa, de forma independente, duas vias levaram ao surgimento de enzimas, a partir do RdRp, para replicar o DNA.”

Diante do exposto neste tópico, observa-se que as teorias que buscam explicar o código genético prebiótico e o fluxo de informação ainda apresentam inúmeras lacunas. Entre elas, destacam-se as incertezas quanto às reações envolvidas em sua formação, às condições ambientais em que ocorreram, aos mecanismos plausíveis que descrevem os caminhos reacionais e, sobretudo, à origem do RNA sem o suporte de sistemas prévios de armazenamento de informação ou de proteínas com função catalítica. É importante ressaltar que, por se tratar de um evento que possivelmente ocorreu há milhões de anos, grande parte do conhecimento disponível depende de hipóteses e de intensa

investigação científica na tentativa de reconstruir o passado da Terra primitiva. Assim, a teoria do RNA-World permanece, em grande medida, no campo das ideias. Diante dessas questões, recorreremos à literatura científica para identificar quais teorias vêm sendo propostas com o objetivo de explicar a formação do código genético prebiótico.

2.3 TEORIA QUE CONTRAPÕE O RNA-WORLD

Apesar da ampla aceitação da hipótese de que o código genético teria se originado a partir do RNA prebiótico, existe uma teoria alternativa proposta pelo bioquímico japonês Kenji Ikehara, conhecida como hipótese do GADV-*protein-world*.

O principal argumento de Ikehara contra o RNA-*World* é a dificuldade de se conceber que genes capazes de codificar proteínas funcionais, em sua forma estrutural terciária, denominada “madura”, pudessem surgir na ausência prévia de proteínas. Para ele, embora estruturas primárias de proteínas possam se dobrar de modo relativamente espontâneo, é improvável que apenas moléculas de RNA tenham originado a informação genética unidimensional necessária à síntese proteica. Nesse sentido, a autorreplicação do RNA, por si só, não implicaria na aquisição de informação genética (Ikehara, 2024).

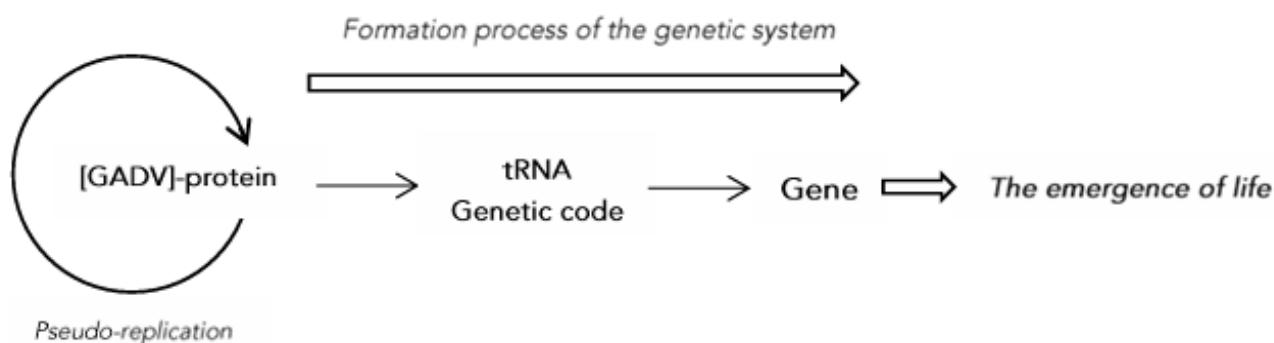
Outro ponto destacado por Ikehara refere-se aos experimentos laboratoriais sobre a origem da vida. Ele argumenta que tais estudos dificilmente podem reproduzir as condições reais da Terra primitiva, cerca de 4 bilhões de anos atrás. Segundo o autor, as sínteses experimentais de nucleotídeos utilizam concentrações e purezas de reagentes que não correspondem ao ambiente prebiótico natural (Ikehara, 2022).

Com base nessas críticas, Ikehara propôs o modelo GADV, no qual as proteínas rudimentares teriam surgido antes dos ácidos nucleicos. O acrônimo GADV deriva dos quatro aminoácidos mais simples e abundantes em cenários prebióticos: glicina (G), alanina (A), ácido aspártico (D) e valina (V).

De acordo com a sua hipótese, sequências aleatórias desses quatro aminoácidos teriam originado proteínas GADV, caracterizadas por serem

solúveis em água e estruturalmente flexíveis. Essas proteínas “imaturas” teriam desempenhado papéis catalíticos primitivos e permitido a emergência da primeira forma de vida através de um processo de pseudo-replicação (Ikehara, 2024). Em seus trabalhos, o autor apresenta inclusive um esquema representativo da formação do primeiro código genético, ilustrado na Figura 5.

Figura 5 - Esquema de Ikehara (2024) para a formação do código genético que origina a vida.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

A hipótese de Ikehara propõe que as proteínas tenham se formado em primeiro lugar, a partir de uniões aleatórias de aminoácidos, configurando um modelo em “*bottom-up manner*”, por partir de um sistema rudimentar em direção à origem do código genético. Um dos pontos centrais é que essas proteínas primitivas, denominadas GADV-proteínas, seriam solúveis em água, o que representaria uma vantagem significativa em relação ao RNA world, cuja principal limitação está na instabilidade química do RNA em meio aquoso. Embora os trabalhos mais recentes datem de 2022 a 2024, a hipótese remonta a 2002, quando o autor iniciou suas investigações sobre a origem do gene.

No tópico seguinte, serão apresentadas pesquisas atuais sobre a origem da vida de modo geral, destacando as perspectivas contemporâneas acerca do tema.

2.4 PESQUISAS ATUAIS SOBRE A ORIGEM DA VIDA

Mesmo após décadas de pesquisas científicas sobre a origem da vida, novos trabalhos experimentais e teóricos continuam surgindo, seja para refinar hipóteses existentes, propor novas rotas reacionais ou apontar obstáculos nos cenários já descritos. Atualmente, o tema tornou-se ainda mais complexo, extrapolando os limites da Terra primitiva e incorporando a perspectiva cosmológica, na qual planetas, satélites, cometas, asteroides e outros corpos celestes passam a ser considerados potenciais protagonistas de eventos relacionados à gênese da vida.

Evidências provenientes da astroquímica e da astrobiologia têm fortalecido essa visão. Pesquisas que identificaram compostos orgânicos em meteoritos sustentam a hipótese de que moléculas precursoras essenciais possam ter se originado no espaço ou, ao menos, terem sido transportadas por corpos celestes, atuando inclusive como catalisadores em reações prebióticas. Um exemplo clássico é o meteorito Murchison, que caiu na Austrália em 28 de setembro de 1969. Analisado por Kvenvolden e colaboradores seis meses após o impacto, foi revelado a presença de aminoácidos como alanina, ácido glutâmico, prolina e sarcosina no meteorito (Kvenvolden et al., 1970). O autor concluiu que esses compostos se formaram antes da queda, embora não tenha descartado a possibilidade de contaminação terrestre. Steele e colaboradores reforçaram essa ressalva, afirmando que longos períodos de exposição ao ambiente terrestre, como no caso do Murchison, aumentam significativamente a probabilidade de contaminação (Steele; Toporski; Mckay, 2001).

Além da entrega direta de compostos orgânicos, os impactos de meteoritos também poderiam ter gerado condições energéticas propícias para a síntese de moléculas prebióticas. Tais colisões liberam grandes quantidades de energia, desencadeando processos endógenos locais e globais, com efeitos duradouros sobre a superfície terrestre (Singh et al., 2023). A presença de moléculas orgânicas no meio interestelar reforça o debate sobre a relação entre a química cósmica e a origem da vida na Terra (Puzzarini; Alessandrini, 2024). No entanto, cabe destacar um paradoxo: embora os impactos possam trazer ou gerar moléculas prebióticas, colisões de grande escala, capazes de

e elevar temperaturas acima de 100 °C, poderiam “resetar” o relógio prebiótico, eliminando milhões de anos de evolução química local (Levy; Miller, 1998).

A discussão sobre a origem da vida, contudo, não se limita a dados empíricos. Por carregar raízes filosóficas, o tema também é abordado em articulações que envolvem aspectos metafísicos e religiosos. Subba Rao, por exemplo, utiliza conceitos da astrologia védica (*Jyotish*) aliados ao eletromagnetismo para propor que a vida é uma manifestação natural da matéria, não havendo distinção ontológica entre o vivo e o não-vivo (Rao, 2021). Nessa perspectiva, a vida é vista como um atributo emergente da matéria, em paralelo às noções de alma e espírito.

Outra linha de investigação atual concentra-se no surgimento dos primeiros processos de informação biológica. Embora não trate diretamente da síntese molecular, essa abordagem busca explicar como a vida emergente teria adquirido a capacidade de processar e transmitir informação. Thangamani propõe que a flexibilidade do citoesqueleto, associada a fenômenos quânticos, poderia ter possibilitado os primeiros mecanismos de ressonância e processamento informacional (Thangamani; Arumuganainar, 2024). A hipótese sugere que a consciência emergiria da interação entre vibrações celulares clássicas e quânticas, configurando um modelo híbrido para a compreensão da vida primitiva.

Com a multiplicidade de hipóteses e a diversidade de dados acumulados, torna-se cada vez mais necessária a publicação de trabalhos de revisão crítica que organizem e analisem o vasto corpo de conhecimento disponível. Um exemplo é Jacob, que reforça a solidez da hipótese do RNA-World, defendendo que o RNA precedeu tanto a síntese proteica quanto a formação de genomas baseados em DNA (Fine; Pearlman, 2023). Já Cuéllar-Cruz discute a influência de fatores abióticos, como radiação solar, temperatura, pressão, pH e composição química, sobre a formação de biomorfos, estruturas precursoras da vida celular (Cuéllar-Cruz, 2021). A autora associa esse fenômeno à teoria de Wächtershauser, sugerindo a importância das fontes hidrotermais como nichos de síntese prebiótica e mostrando como condições laboratoriais podem reproduzir processos geoquímicos da Terra primitiva.

No campo da geologia prebiótica, Westall e colaboradores apresentam uma análise abrangente que percorre desde a formação planetária até a influência de fatores abióticos e vulcanismo na origem da vida (Westall et al., 2023). A revisão conclui, em consonância com muitos outros estudos, que ambientes hidrotermais possuíam as condições mais favoráveis para o surgimento da vida.

De forma geral, os trabalhos recentes se organizam em três grandes vertentes: (i) estudos sobre os processos geoquímicos e geológicos da Terra primitiva, incluindo minerais catalisadores e vulcanismo como fonte de energia; (ii) investigações sobre a origem da informação biológica e dos primeiros sistemas de processamento celular; e (iii) pesquisas de caráter cosmológico, que situam a origem da vida em uma perspectiva universal, na qual corpos celestes fornecem moléculas-chave ou condições ambientais comparáveis às da Terra primitiva.

A busca por compostos orgânicos em outros planetas, como Marte, Titã ou Europa, ilustra bem essa nova abordagem, que tenta identificar paralelos entre ambientes extraterrestres e eras antigas da Terra. Nesse sentido, a origem da vida é cada vez mais entendida como um fenômeno que pode não ter sido exclusivo do nosso planeta, mas parte de uma química cósmica universal.

Em síntese, as pesquisas atuais transmitem a ideia de que a vida, enquanto produto de processos de evolução química, é um evento plausível e fundamentado em múltiplas linhas de evidência. Restam, contudo, lacunas críticas que poderão redefinir o campo, e, possivelmente, dar origem a novas ciências. No próximo tópico será comentado sobre pesquisas realizadas teoricamente.

2.5 QUÍMICA TEÓRICA - PESQUISAS SOBRE A ORIGEM DA VIDA

A tecnologia vem auxiliando o cientista em sua rotina diária de trabalho e pesquisa, seja refinando métodos de análises ou na busca por inovações metodológicas em vários âmbitos do conhecimento. Nos dias modernos, a

química não está se limitando somente a laboratórios com vidrarias, reagentes e equipamentos de análises para se fazer ciência. O avanço da computação fez com que a química teórica ganhasse espaço na academia, no ato de explicar fenômenos ou comportamentos em nível molecular através de simulações e/ou cálculos computacionais. Um dos seus recorrentes usos na ciência se dá pela exploração de níveis de energia, modos vibracionais, solvatações, interação entre orbitais, busca de estruturas moleculares de menor energia e entre vários tipos de resultados que possa ser obtido de um sistema em estudo.

As pesquisas e as ideias acerca da origem prebiótica da vida não está sendo exclusivo de trabalhos experimentais, como vários exemplos de estudos de reações que foram citadas anteriormente. Agora, com a nova capacidade de processamento de computadores sofisticados, as propostas reacionais que visam a formação de um ser vivo prebiótico estão sendo investigadas do ponto de vista teórico. Em meu mestrado, foi utilizada a química teórica-computacional para verificar se a rota reacional de formação dos blocos fundamentais à vida, as nucleobases, podem partir da polimerização do HCN, o que foi identificado como improvável (Junior, 2020). Diversas outras rotas reacionais da formação de adenina, citosina, timina, uracila e guanina que foram investigadas do ponto de vista teórico por vários autores, constam em minha dissertação.

Se existem trabalhos que mostram o uso da química computacional no estudo da formação de nucleobases, então existem trabalhos que tratam sobre a possibilidade de formação do RNA a partir das mesmas nucleobases, açúcar ribose e fosfato através da química computacional. É interessante e ao mesmo tempo importante frisar que alguns trabalhos unem resultados experimentais e teóricos para serem assertivos em seus argumentos propostos.

Entre os diversos trabalhos publicados sobre o tema que envolvem cálculos teóricos, destaca-se a pesquisa de Ze-Run Zhao e Xuai Wang, que busca explicar por que a ribose, e não outro tipo de açúcar, foi incorporada às estruturas do RNA e DNA. Segundo os autores, seus resultados indicam que, a partir de uma mistura complexa de açúcares formados pela reação de formose, a ribose apresenta a maior retenção em argilas dopadas com metais (MDPs,

do inglês *Metal-doped clays*). Esse comportamento confere à ribose elevada estabilidade, que pode ser ainda mais reforçada na presença de boratos (Zhao; Wang, 2021). Os autores sugerem que esses MDPs eram abundantes na Terra prebiótica e poderiam ter desempenhado um papel crucial tanto no isolamento seletivo da ribose em misturas de açúcares quanto na fosforilação de nucleosídeos. Trata-se de uma proposta inovadora que integra dados experimentais e cálculos computacionais, contribuindo para o entendimento da origem molecular dos ácidos nucleicos.

Seguindo a linha de pesquisas sobre minerais de argila, o trabalho de Kasprzhitskii e colaboradores descreve a importância de processos de adsorção de amino ácidos sobre a superfície de caulinitas. Para tanto, os autores usaram a teoria DFT para estudar os mecanismos de adsorção, descrevendo as contribuições energéticas em cada passo (Kasprzhitskii et al., 2022). A importância de processos de adsorção usando minerais de argila é pelo fato de o mesmo solucionar um problema de limitação na formação de compostos de cadeia longa, quando estão diluídas.

Algumas pesquisas de ponto de vista teórico podem fornecer novas rotas reacionais ou candidatar novas moléculas a assumir papéis importantes para o surgimento do código genético. Uma pesquisa interessante que mostra um possível candidato a pré RNA foi realizado por Kaur, Sharma e Wetmore. Na tentativa de buscar novos componentes moleculares que possam ser precursores de RNA prebiótico, o trabalho de Kaur e colaboradores mostram que o ácido cianurico e o 2,4,6-triaminopirimidina possui uma força de ligação de hidrogênio comparável ao par Adenina:Uracila bem como suas barreiras rotacionais, enaltecendo a possibilidade de ambos se caracterizarem como nucleobases prebióticas. Seu trabalho utilizou cálculos de Dinâmica Molecular (DM) e de Mecânica Quântica (MQ) usando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) (Kaur; Sharma; Wetmore, 2019). Anos após a publicação desse artigo, os autores Rodriguez, Hoehn e Hernández, usando DFT e TD-DFT (do inglês *Time-Dependent DFT*), mostraram que o ácido cianurico é fotoestável e que possivelmente teve um grande acúmulo durante a Terra jovial (Ortiz-Rodríguez; Hoehn; Crespo-Hernández, 2022).

Dentro da linha de pesquisa acerca de síntese de compostos para a origem da vida, o trabalho desenvolvido por Magrino, Pietrucci e Saitta caracteriza termodinamicamente e cineticamente os passos reacionais para síntese de glicina. Através do funcional PBE e usando os passos da síntese de Strecker, os autores demonstraram a viabilidade dos passos reacionais através da energia livre de Gibbs, corroborando com dados experimentais (Magrino; Pietrucci; Saitta, 2021).

A química teórica computacional pode elucidar mecanismos de reações que ocorre em sistemas reacionais de interesse. Como as teorias que tentam explicar a origem da vida parte de suposições reacionais, alguns trabalhos tentam exibir mecanismos de reação que possam ser possíveis dentro de condições prebióticas. Villa et al, usando Dinâmica Molecular, mostrou uma possível formação de ribonucleotideo através da reação de 5-fosfo- α -D-ribose-1-difosfato (a-PRPP) e nucleobases. Os autores mostraram que a associação do PRPP com a nucleobase ocorre através da desprotonação do nitrogênio para a formação da ligação glicosídica, seguindo um mecanismo de substituição nucleofílica S_N2 (Pérez-Villa et al., 2018).

Um outro ponto interessante do uso de cálculos computacionais está na possibilidade de estudar, e/ou elucidar, compostos que estão fora do nosso planeta, sendo em atmosferas de outros ou mesmo em meteoritos, asteroides e cometas. Essa área do conhecimento que estuda compostos no espaço é chamada de Astroquímica, que tem fortes simulações computacionais que auxiliam na elucidação de dados observados ou em mecanismos de síntese dos compostos de interesse. Dentro da teoria da origem da vida a partir de uma química prebiótica é comentado, e debatido, a possibilidade de alguns compostos importantes para a vida serem trazidas à Terra por meteoritos ou outros corpos celestes em choque com o nosso planeta. Dentro dessa linha de pensamento, Melli e colaboradores se respaldou em dados computacionais para a evidenciar a presença do composto 3-Aminoisoxazole no meio interestelar, sendo este composto importante na síntese de nucleobases (Melli et al., 2022). Um adendo sobre conceitos astronômicos é que o meio interestelar se refere ao material que preenche o espaço entre as estrelas.

Com essas citações acima, percebemos que a química teórica computacional se expande nas mais diversas áreas de pesquisa dentro da linha de síntese prebiótica. Sua capacidade de estimar energias e estruturas moleculares se destaca na busca de modelos reacionais que simulam um ambiente sem intervenção. Na próxima seção, será realizado um embasamento teórico acerca da Teoria do Funcional de Densidade, demonstrando suas equações base e descritores de funcionais de cálculo e como eles são aplicados.

2.5 TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE (DFT)

A química teórica e computacional vem crescendo e acompanhando o desenvolvimento da tecnologia, pois, o uso de computadores com processadores potentes é a principal ferramenta de trabalho de um pesquisador da área. Esse campo da ciência auxilia na análise e interpretação de dados experimentais, fornecendo informações que por experimentos não são possíveis de obter (Morgon, 2001).

O grande motivo de usar computadores para a pesquisa em química teórica é por conta da busca de uma solução para os modelos matemáticos que descrevem o sistema químico em estudo. Para descrever tais sistemas, é usado a função de onda de Schroedinger, presente na equação 1:

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

Existem muitos métodos de cálculos que resolvem a função de onda de Schroedinger, que possui toda a informação do sistema em estudo. Os métodos de solução semi-empíricos utilizam parâmetros ajustados, oriundos de dados experimentais (Leal; Neto, 2010), enquanto os métodos *ab initio* não utilizam nenhum desses parâmetros, resolvendo a equação da função de onda somente com as constantes físicas (Laschuk, 2005).

Na equação de função de onda (Ψ) de um sistema, é incluso o operador Hamiltoniano ($\hat{H}$) para encontrar a energia (E) do sistema. Este operador possui a seguinte decomposição de energia (equação 2):

$$\hat{H} = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{v}_{ne} + \hat{v}_{ee} + \hat{v}_{nn} \quad (2)$$

Cada componente presente na equação acima, é decomposto da seguinte forma:

$$\hat{T}_n = -\frac{1}{2} \sum_{a=1}^M \frac{1}{m_n} \nabla_a^2 \quad (3)$$

$\hat{T}_n$: Representa a energia cinética dos núcleos M.

$$\nabla_a^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_a^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_a^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_a^2} \quad (4)$$

∇_a^2 : É o operador Laplaciano, que faz uma medida de variação espacial de uma função escalar.

$$\hat{T}_e = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 \quad (5)$$

$\hat{T}_e$: Energia cinética dos elétrons N.

$$\hat{v}_{ne} = - \sum_{a=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_a}{|R_a - r_i|} \quad (6)$$

$\hat{v}_{ne}$: Representa a energia de atração entre elétron (N) e núcleo (M).

$$\hat{v}_{ee} = \sum_{i=1}^N \sum_{i>j}^N \frac{1}{|r_i - r_j|} \quad (7)$$

$\hat{v}_{ee}$: É a energia de repulsão entre os elétrons.

$$\hat{v}_{nn} = \sum_{a=1}^M \sum_{b>a}^M \frac{Z_a Z_b}{|R_a - R_b|} \quad (8)$$

$\hat{v}_{nn}$: Energia de repulsão entre os núcleos.

A equação da função de onda descreve toda a interação existente entre os corpos, partindo das energias cinéticas e potenciais. Porém, sua resolução exata conta com um grau elevado de complexidade, sendo necessário outros meios de solução. Para tanto, a aproximação de Born-Oppenheimer é amplamente utilizada pelo fato de reduzir a equação acima para trabalhar

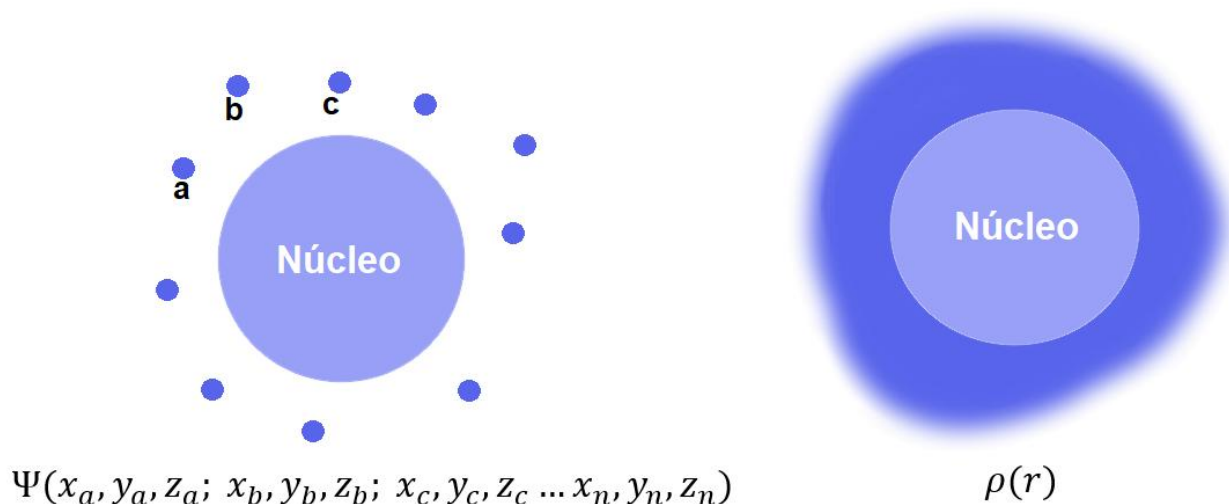
somente com as componentes eletrônicas. Seu conceito usa inteligentemente as próprias massas das partículas. Uma vez que a massa do próton é muito elevado em comparação ao do elétron, a velocidade eletrônica é igualmente superior aos dos prótons. Podemos assim considerar que o movimento dos elétrons ocorre em núcleos fixo, ou seja, toda energia cinética do sistema está relacionada aos elétrons. Podendo assim reduzir a equação 2 para a forma seguinte (Equação 9):

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{v}_{ne} + \hat{v}_{ee} \quad (9)$$

A complexidade da equação é reduzida quando usamos a aproximação de Born-Oppeheimer. Porém, a interação elétron-elétron se torna difícil de descrever quando temos sistemas grandes e complexos, pelo fato de toda descrição matemática serem por notação vetorial.

Hohenberg e Kohn conseguiu contornar o problema da descrição da interação de muitos corpos, como a interação elétron-elétron, trabalhando apenas com a densidade eletrônica $\rho(r)$ (Parr; Yang, 1921), descartando a descrição de cada elétron no espaço. Esta ideia inovadora lhes renderam o prêmio Nobel de Química em 1998. A figura 5 abaixo ilustra de uma forma didática a descrição matemática da interação entre os corpos através do plano x, y e z e utilizando a densidade eletrônica $\rho(r)$.

Figura 6 - Sistemas de muitos corpos descrito por função de onda (esquerda) e por densidade eletrônica (direita).



Fonte: Elaborador pelo autor (2025)

A priori, Hohenberg e Kohn tornou possível a abstração de Thomas Fermi, mesmo que 40 anos depois, em descrever sistemas eletrônicos a partir da densidade. Essa descrição se baseia em dois teoremas fundamentais de Hohenberg e Kohn.

O primeiro teorema de Hohenberg–Kohn (1964) estabelece que, para um sistema de muitos elétrons sob a ação de um potencial externo fixo, todas as propriedades do estado fundamental são determinadas unicamente pela densidade eletrônica $\rho(r)$. Em outras palavras, a densidade eletrônica contém, em princípio, toda a informação física necessária para descrever o sistema (Hohenberg; Kohn, 1964).

O segundo teorema de Hohenberg–Kohn afirma que a energia total do estado fundamental é um funcional da densidade eletrônica $\rho(r)$, e que o valor mínimo desse funcional é atingido exatamente quando $\rho(r)$ corresponde à densidade eletrônica verdadeira do estado fundamental. Isso fornece o princípio variacional: para qualquer densidade eletrônica de teste $\rho(r)$, que seja positiva e normalize corretamente ao número total de elétrons ($\int \rho(r) dr = N$), a energia calculada será sempre maior ou igual à energia exata do estado fundamental. Assim, para determinar a energia e a densidade do estado fundamental de um sistema em um dado potencial externo, basta, em princípio, minimizar o funcional de energia em relação à densidade eletrônica (Hohenberg; Kohn, 1964).

O trabalho de Hohenberg-Kohn fundamentou a Teoria do Funcional de Densidade, mostrando que a densidade eletrônica do estado fundamental $\rho(r)$ determina unicamente todas as propriedades do sistema eletrônico, incluindo sua energia. Porém, aproximações úteis para a energia cinética como um funcional da densidade eletrônica são difíceis de obter (Ernzerhof; Scuseria, 1999). A energia cinética está na mesma ordem de magnitude como a energia total, portanto, qualquer erro pequeno no valor absoluto de energia cinética, pode gerar erros inaceitáveis. Sendo assim, os teoremas de Hohenberg-Kohn encontram uma importante aplicação para as derivações de equações de Kohn-Sham, nas quais o problema de aproximação da energia cinética não

interagente é eliminado pela introdução de orbitais de partículas individuais ψ_i . A densidade eletrônica é então escrita usando o determinante de Slater para a determinação dos orbitais, da seguinte forma (Equação 10):

$$\rho(r) = \sum_i^N |\psi_i(r)|^2 \quad (10)$$

A equação 11 abaixo descreve a energia total do estado fundamental quando aplicadas as aproximações de Kohn-Sham. Esta equação, apesar de explicitar alguns termos, continua relacionando as energias dentro de um sistema quântico, como a energia cinética, interação elétron-núcleo e a interação elétron-elétron.

$$E = T_s + \int d^3r v(r)\rho(r) + U[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad (11)$$

O termo T_s é a energia cinética do sistema não interagente, que é função dos orbitais. O termo E_{XC} representa a troca e correlação, possuindo a descrição matemática: $E_{XC} = (T - T_s) + (V_{ee} - U)$. A ideia de troca e correlação é o “tudo mais”, que, de certa forma, inclui o termo de interação elétron-elétron mais a parte residual da energia cinética, $T(p) - T_s(p)$, onde T_p é a energia cinética exata para o sistema de elétrons que interagem. Embora o formalismo DFT seja exato, a expressão E_{XC} não possui uma forma exata (Duarte, 2001). É nesse ponto que há os mais variados funcionais de cálculos de mecânica quântica, como o B3LYP e o M06-2X, que serão usados neste trabalho. Antes de descrevermos esses funcionais, precisamos comentar sobre as primeiras aproximações dos potenciais de troca e correlação. Uma delas é a Aproximação de Densidade Local (LDA, do inglês *Local Density Approximation*).

No LDA, a troca e correlação de energia é estimada da seguinte forma (Equação 12):

$$E_{XC}^{LDA} = \int \rho(\epsilon_{XC}(\rho \uparrow, \rho \downarrow)) d^3r \quad (12)$$

Onde as setas “cima” e “baixo” corresponde à densidade de spin eletrônica aos valores locais $\rho \uparrow$ e $\rho \downarrow$ respectivamente (Becke, 1986) e o termo ϵ_{XC} representa a energia de troca e correlação por partícula. O potencial de

troca e correlação pode ser obtido utilizando a equação 12 junto com o potencial efetivo $v_{XC}(r) = \frac{\delta \epsilon_{XC}[\rho]}{\delta \rho(r)}$ formando a equação 13:

$$v_{XC}(r) = \epsilon_{XC}(\rho) + \rho(r) \frac{\partial \epsilon_{XC}[\rho]}{\partial \rho} \quad (13)$$

O termo ϵ_{XC} pode ser escrita em termos de troca e correlação separadamente, da seguinte forma (Equação 14):

$$\epsilon_{XC}(\rho) = \epsilon_X(\rho) + \epsilon_C(\rho) \quad (14)$$

A parte de troca $\epsilon_X(\rho)$ é conhecida, sendo apresentado pela equação 15 abaixo (PARR, YANG 1995):

$$\epsilon_X(\rho) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3\rho(r)}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (15)$$

O termo de correlação $\epsilon_C(\rho)$ pode ser obtido por métodos numéricos, como utilizado por Ceperley e Adler usando o método de Monte Carlo, chegando à uma relação (Equação 16):

$$rs = \left(\frac{3}{4\pi\rho} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (16)$$

Embora os resultados pela aproximação por LDA foram satisfatórios à época, novos funcionais de troca e correlação se tornaram necessários para uma descrição mais realista de um sistema. Uma dessas descrição que se tornou popular é as Aproximações de Gradiente Generalizado (GGA, do inglês *Generalized Gradient Approximation*). A aproximação em $E_{XC}[\rho]$, pelo GGA é descrito como (Pedroza, 2016; Ziesche; Kurth; Perdew, 1998):

$$E_{XC}^{GGA}(\rho) = \int \epsilon_{XC}[\rho(r), \nabla \rho(r)] dr \quad (17)$$

Na equação apresentada, o GGA, além de considerar a densidade eletrônica em um ponto r , $\rho(r)$, também utiliza seu gradiente $\nabla \rho(r)$. Este diferencial é justamente o que distingue o GGA da LDA. Enquanto na LDA o funcional de troca e correlação depende apenas da densidade local, no GGA

ele varia ao longo do espaço, permitindo uma descrição mais realista de sistemas com densidade eletrônica não homogênea.

Uma variação amplamente utilizada do GGA é sua forma híbrida, que combina uma fração da troca exata da teoria de Hartree–Fock (HF) com aproximações da DFT. Um exemplo notável é o funcional B3LYP, que incorpora três parâmetros de Becke, juntamente com os de Lee, Yang e Parr, sendo descrito pela expressão (Equação 18):

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_{XC}^{LSDA} + \alpha_0(E_X^{HF} - E_X^{LSDA}) + \alpha_X(E_X^{GGA} - E_X^{LDA}) + \alpha_C(E_C^{GGA} - E_C^{LDA}) \quad (18)$$

com $\alpha_0 = 0,20$, $\alpha_X = 0,72$ e $\alpha_C = 0,81$. O termo E_X^{HF} corresponde à contribuição exata de troca de Hartree–Fock.

O B3LYP é um dos funcionais mais utilizados em cálculos estruturais e energéticos, devido ao seu bom equilíbrio entre precisão e custo computacional. Na literatura científica, há inúmeros trabalhos explorando sua aplicação em diferentes contextos. No entanto, estudos apontaram erros sistemáticos em cálculos termodinâmicos, como entalpias de formação (Lu et al., 2013). Observou-se que a magnitude do erro cresce com o tamanho da molécula, principalmente porque o B3LYP não descreve adequadamente as forças de dispersão de London. Essas forças, originadas de interações fracas entre pares de átomos ou moléculas não polares devido a dipolos instantâneos, não são consideradas na formulação original do funcional (Castro-Alvarez et al., 2015; Grimme, 2011).

Para corrigir essa limitação, pode-se recorrer a parâmetros adicionais de dispersão (como correções DFT-D) ou optar por funcionais mais modernos que incluam explicitamente essas interações. Apesar disso, o B3LYP ainda é amplamente empregado, inclusive em estudos termodinâmicos, visto que seus desvios absolutos médios permanecem relativamente baixos, aproximadamente 3,82 kcal/mol (Grimme, 2011).

Como consideração final acerca dos diferentes funcionais de troca e correlação existentes, destacam-se os híbridos meta-GGA, que serão adotados neste trabalho. Os funcionais meta-GGA incorporam em sua formulação o

termo correspondente à densidade de energia cinética, definida como (Equação 19):

$$\tau = \sum_i \frac{1}{2} |\nabla \psi_i|^2 \quad (19)$$

O termo ψ_i representa a função de onda de Kohn–Sham para os orbitais ocupados. Com a inclusão da densidade de energia cinética, o funcional de troca e correlação assume a forma (Equação 20):

$$E_{XC}[\rho, \nabla \rho, \tau] = \int \rho \epsilon_{XC}(\rho, \nabla \rho, \tau) d^3r \quad (20)$$

O funcional híbrido meta-GGA adiciona ainda uma fração da troca exata proveniente da teoria de Hartree–Fock (HF). Dessa forma, pode-se afirmar que esse tipo de funcional combina características da LDA, GGA e meta-GGA. O funcional híbrido meta-GGA empregado neste trabalho é o M06-2X, desenvolvido por (Zhao; Truhlar, 2008). Sua forma geral de troca e correlação pode ser escrita como:

$$E_{XC}^{hyb} = \frac{X}{100} E_X^{HF} + \left(1 - \frac{X}{100}\right) E_X^{DFT} + E_C^{DFT} \quad (21)$$

onde $X = 54$ representa a fração de troca exata de HF, no valor de 54%.

O M06-2X tornou-se um dos funcionais mais utilizados devido à sua elevada precisão em propriedades termodinâmicas, cinéticas e estados solvataods, sendo recomendado para esse tipo de estudo (Zhao; Truhlar, 2008; Castro-Alvarez et al., 2015). Além disso, apresenta um desvio médio absoluto relativamente baixo, em torno de 0,41 kcal/mol (Grimme, 2011).

O método DFT proporcionou uma diminuição no custo computacional quando é comparada aos métodos *ab initio* tradicionais como o Hartree-Fock (HF) (Custodio; Morgon, 1995). Além de se ter um menor custo de computação, o DFT proporciona resultados acurados, sendo um dos métodos de cálculos de química computacional mais utilizados por pesquisadores, na qual neste trabalho também será usado.

2.5.1 FUNÇÕES DE BASE

A realização de cálculos computacionais baseados na teoria do DFT requer a definição de um conjunto de funções de base, responsável por descrever a distribuição eletrônica nos átomos. De forma geral, essas funções buscam representar matematicamente os orbitais atômicos, de modo que, quando combinadas linearmente, formam a chamada Combinação Linear de Orbitais Atômicos (LCAO, do inglês *Linear Combination of Atomic Orbitals*).

Os primeiros cálculos de estrutura eletrônica utilizaram os Orbitais do Tipo Slater (STO, do inglês *Slater Type Orbitals*). No entanto, a avaliação das integrais multicêntricas apresentava grande dificuldade computacional. Para contornar essa limitação, surgiram os Orbitais do Tipo Gaussiana (GTO, do inglês *Gaussian Type Orbitals*). A principal vantagem dos GTOs é a redução drástica no número de elementos de matriz na simetria do orbital, o que possibilita o estudo de sistemas moleculares maiores, com integrais resolvíveis analiticamente (Clementi; Davis, 1967; Hehre; Stewart; Pople, 1969).

Após a formulação dos GTOs, desenvolveu-se o conceito de conjuntos de base mínimos, em que cada orbital do sistema molecular é descrito por uma única função de base. Nesse contexto, Pople introduziu a aproximação STO-NG, na qual cada orbital do tipo Slater é aproximado por uma combinação linear de N gaussianas (Hehre; Stewart; Pople, 1969). Apesar de seu sucesso inicial, os conjuntos STO-NG apresentavam baixa flexibilidade, limitando a acurácia de estudos químicos mais complexos.

Para aumentar a flexibilidade da descrição eletrônica, foi desenvolvido o conceito de *split-valence*, em que os orbitais de valência são representados por mais de uma função. Por exemplo, sem essa abordagem, os orbitais 2s e 2p em um sistema descrito por STO-NG teriam a mesma “forma” independentemente do tipo de ligação, o que prejudicaria a precisão de energias relativas e propriedades geométricas (Stephen Binkley; Pople; Hehre, 1980).

Um exemplo clássico é o conjunto de base 4-31G, que serviu de modelo para bases mais sofisticadas. Nele, a camada interna (1s) é representada por

uma função composta por 4 gaussianas contraídas, enquanto os orbitais de valência externa e interna (2s e 2p) são descritos pela soma de 3 funções contraídas e 1 gaussiana simples, respectivamente (Ditchfield; Miller; Pople, 1971). Conjuntos de base como 3-21G e 6-31G surgiram como alternativas mais precisas aos STO-NG, proporcionando melhor acurácia em geometria molecular, frequências vibracionais e reações simples, sem elevar excessivamente os custos computacionais (Stephen Binkley; Pople; Hehre, 1980). Além das funções de valência dupla, como o 6-31G, existem as de valência tripla, como o 6-311G, que incluem uma função adicional para o terceiro orbital de valência.

Embora essas funções de base produzissem bons resultados para orbitais s e p, certas propriedades químicas, como energias de dissociação, ainda exigiam descrições mais realistas. Assim, introduziram-se orbitais adicionais, como d e f para átomos pesados e p para hidrogênio, dando origem às chamadas funções de base polarizadas. Um exemplo clássico é o 6-31G(d), também denotado como 6-31G*, onde (d) indica a inclusão do orbital d em átomos pesados. Já o conjunto 6-31G(d,p) acrescenta orbitais p aos hidrogênios, aumentando a flexibilidade para descrever ligações X–H. Essa implementação melhorou significativamente o cálculo de propriedades como calores de hidrogenação, reduzindo os desvios em relação a dados experimentais (Hariharan; Pople, 1973).

Outro avanço importante foi a introdução de funções difusas, essenciais para descrever elétrons pouco localizados, como em ânions, radicais ou estados excitados. Funções difusas possuem expoentes gaussianos pequenos e são indicadas pelo sinal “+” na notação de bases. Por exemplo, em 6-31+G, adiciona-se uma função difusa aos átomos pesados, enquanto 6-31++G inclui funções difusas também nos hidrogênios (Clark et al., 1983). Esse aprimoramento tornou possível modelar com maior precisão sistemas iônicos, cujas energias não eram bem reproduzidas por bases sem funções difusas.

No presente trabalho, utilizou-se a função de base 6-311+G(2d,p), que combina valência tripla, adição de dois orbitais d para átomos como C, N e O, orbitais p para hidrogênios e funções difusas para descrever moléculas aniônicas. Essa base apresenta boa acurácia em propriedades

termodinâmicas, como demonstrado em benchmarks recentes (Gray; Bowling; Herbert, 2023). Aliada aos funcionais B3LYP e M06-2X, representa uma metodologia teórico-computacional robusta para estudar estruturas, termodinâmica, cinética e estados de solvatação das reações de formação de nucleotídeos de RNA abordadas neste trabalho. No próximo tópico, destacaremos quais os objetivos esta Tese pretende alcançar no estudo da síntese prebiótica de nucleotídeos de RNA.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

Simular a reação prebiótica de formação de nucleotídeos de RNA por meio de ferramentas de química teórica, através da reação entre nucleobases, fosfato e ribose, verificando sua viabilidade termodinâmica e cinética no surgimento do código genético em fase gás e em solução aquosa.

3.2 Objetivo Específico:

- Verificação da viabilidade das rotas de formação de nucleotídeos de RNA propostas na literatura à luz dos resultados obtidos.
- Modelagem das moléculas de nucleobases, ribose e fosfato para a simulação da formação de RNA, em sistemas reacionais prebióticos
- Obtenção de propriedades estruturais, energéticas e eletrônicas das moléculas participantes das rotas reacionais.
- Identificação do estado de transição (TS) das etapas reacionais.
- Quantificação da barreira energética das etapas reacionais, via IRC (Intrinsic Reaction Coordinate).
- Proposta dos mecanismos de reação alternativos para rotas de formação de nucleotídeos de RNA.

4 METODOLOGIA

4.1 SOFTWARES UTILIZADOS

Neste trabalho, foi utilizado o software Gaussian 09 versão Linux (Gaussian Inc.,2009) para os cálculos de mecânica quântica. A realização da modelagem molecular foi realizada no software GaussView 5.0. Este software é responsável também para a preparação dos arquivos de entrada (*inputs*) para os cálculos.

4.2 HARDWARES UTILIZADOS

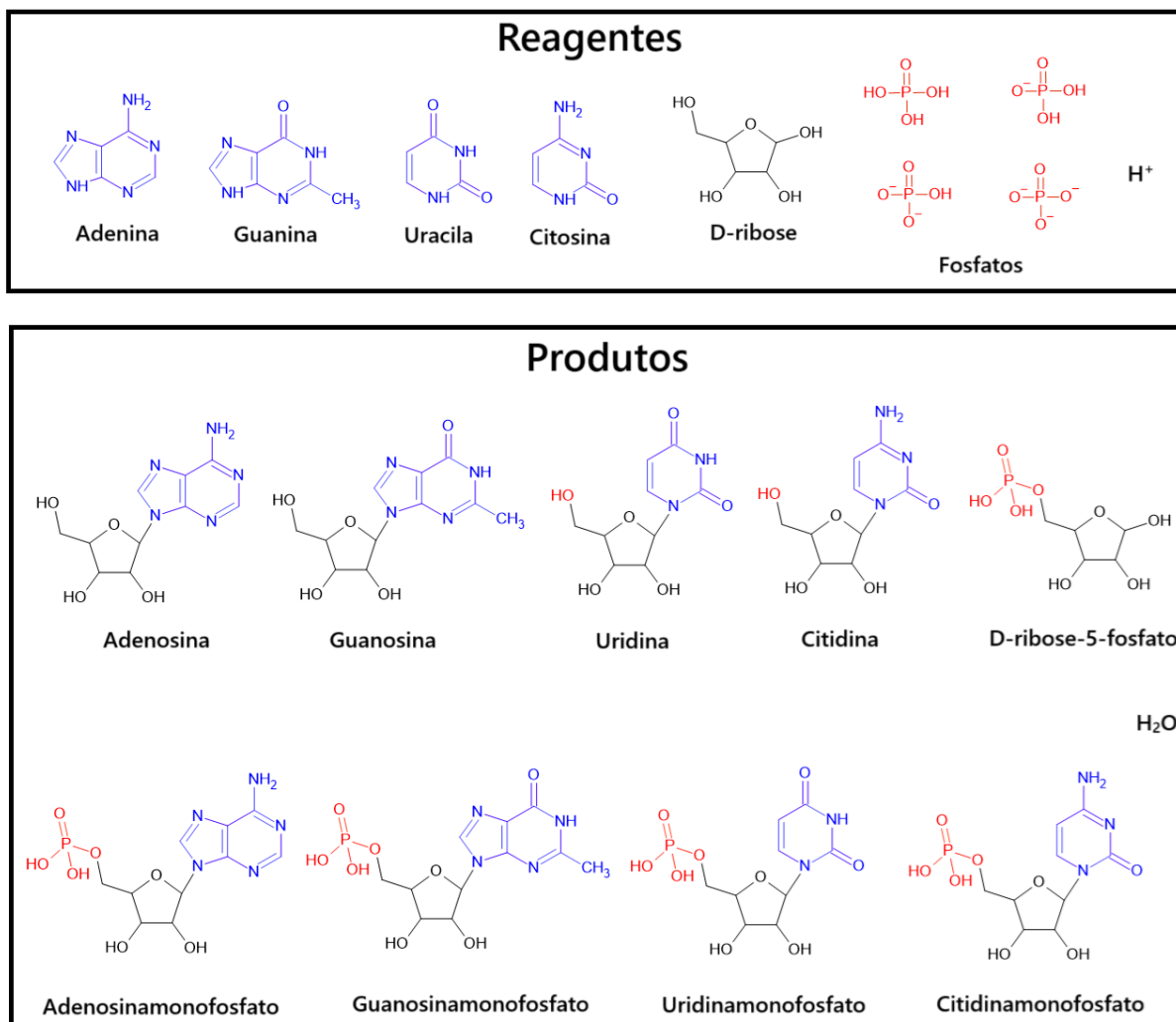
A rotina de cálculo teórico foi executada em PC INTEL®inside™QuadCore™, com 7GB de memória RAM, em plataforma Linux Ubuntu, nas instalações do Laboratório de Química Teórica e Computacional (LQTC/UFAM).

4.3 CÁLCULOS TÉORICOS REALIZADOS

4.3.1 Estudo da reação, otimização e Varredura de Energia Potencial.

Este trabalho concentrará seus estudos nas reações de síntese de nucleotídeos e nucleosídeos de RNA partindo de reações entre nucleobases, açúcar D-ribose e fosfatos (H_3PO_4 , H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} e PO_4^{3-}). As estruturas desenhadas em 2D que resumem os reagentes e produtos usados se encontram na figura 7 abaixo.

Figura 7 - Estruturas desenhadas em 2D dos reagentes e produtos para o estudo da formação de nucleotídeos de RNA.

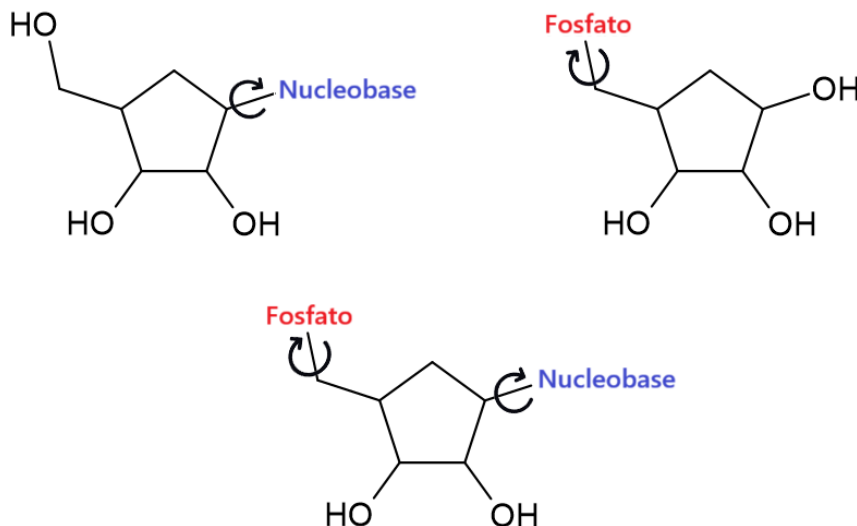


Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

As estruturas menores, como as nucleobases, açúcar D-ribose e os fosfatos foram otimizadas em nível DFT com o funcional B3LYP e base 6-311+G(2d,p). As moléculas maiores, como os nucleosídeos, nucleotídeos e o D-ribose 5-fosfato, possuem rotação livre entre os ligantes açúcar-nucleobase e açúcar-fosfato, o que ocasiona várias conformações espaciais possíveis. Portanto, é necessário investigar a rotação das ligações entre esses blocos para caracterizar as estruturas de menor energia a serem usadas nas metodologias seguintes. Para a análise conformacional, foi utilizado o cálculo de varredura de Energia Potencial de Superfície (PES Scan) ao longo do ângulo diedro nas ligações apresentadas na figura 8, usando o nível de teoria DFT com funcional

e base B3LYP/6-311+G(2d,p). A varredura foi feita em 36 passos de 10° cada, totalizando uma rotação completa de 360°. As estruturas neutras encontradas de menor energia dos nucleotídeos foram utilizadas como ponto de partida para se obter suas estruturas aniônicas, por meio de otimização no grupo fosfato, região responsável pela concentração das cargas 1- e 2-.

Figura 8 - Esquema de rotação das ligações entre açúcar-nucleobase e açúcar-fosfato para caracterização de estruturas conformacionais usando PES scan.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

4.3.2 Energia livre de Gibbs de reação em fase gás

Obtendo todas as estruturas de menor energia dos reagentes e produtos citados acima, os resultados termodinâmicos de energia livre de Gibbs (G) em fase gás foram obtidos através de cálculos de frequência das geometrias estáveis. A aplicação dessa metodologia em processos reacionais pode nos fornecer dados sobre a espontaneidade das reações através da verificação do sinal de cada valor de $\Delta_r G$ obtido, onde, resultados menor que zero (sinal negativo) indica espontaneidade e valores acima de zero (sinal positivo) informa uma não espontaneidade. A equação que permite calcular variação da Energia livre de Gibbs de reação por método quantum mecânico está descrito abaixo (Equação 22):

$$\Delta G_r = \sum (\varepsilon_0 + G_{corr})_{produtos} - \sum (\varepsilon_0 + G_{corr})_{reagentes} \quad (22)$$

O termo $\varepsilon_0 + G_{corr}$ representa a soma da energia eletrônica total com a correção térmica da energia livre (Ochterski; Ph, 2000), ambos encontrados nos arquivos de saída (.log ou .out) dos cálculos de frequência de cada molécula. Para a obtenção dos valores de $\Delta_r G_{gas}$, foram utilizados os métodos B3LYP/6-311+G(2d,p) e o M06-2X/6-311+G(2d,p), sendo este último amplamente recomendado para estudos termodinâmicos e cinéticos (Zhao; Truhlar, 2008). Ambas as abordagens foram aplicadas e comparadas, uma vez que o funcional conceitual B3LYP, embora amplamente utilizado dentro de pesquisas teóricas, não descreve com precisão as interações de dispersão (Castro-Alvarez et al., 2015), um fator que pode impactar significativamente os valores termodinâmicos. Por esse motivo, é necessário empregar esquemas de correção adequados ou optar por métodos computacionais alternativos que trata melhor essas interações.

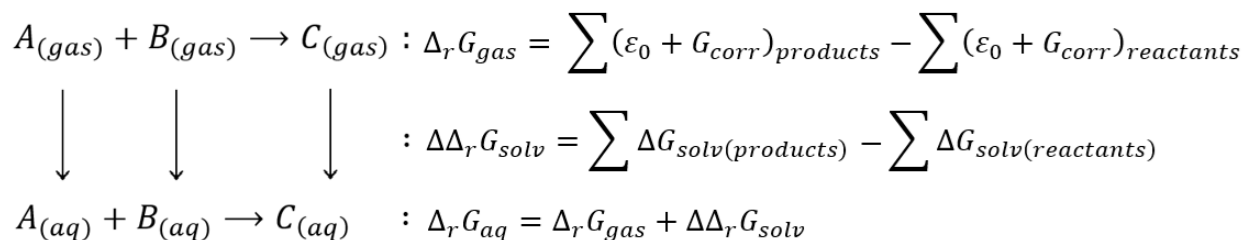
4.3.3 Energia livre de Gibbs de reação em solução aquosa, pKa da desprotonação das nucleobases e suas frações molares ao longo do pH.

A avaliação da espontaneidade das reações em solução aquosa foi realizada a partir da energia livre de Gibbs da reação em solução aquosa ($\Delta_r G_{aq}$). Para esse resultado, modelamos os meios solvatados por meio de duas abordagens distintas: uma através da solvatação implícita, utilizando o Modelo de Solvatação baseado na Densidade (SMD, do inglês *Solvation Model based on Density*), e outra usando a solvatação explícita por meio de simulações de Dinâmica Molecular (DM). Ambas as estratégias foram aplicadas separadamente com o objetivo de permitir uma análise comparativa e verificar suas influências.

O Esquema abaixo apresentado na Figura 9 ilustra o ciclo termodinâmico e as equações utilizadas para o cálculo de $\Delta_r G_{aq}$ em cada abordagem (Kelly; Cramer; Truhlar, 2006b; Marenich; Cramer; Truhlar, 2009), através dos métodos B3LYP e M06-2X com o conjunto de base 6-311+G(2d,p) para a obtenção dos valores de $\Delta_r G_{gas}$. Esses valores são posteriormente

combinados com as contribuições de solvatação ($\Delta\Delta_r G_{solv}$) obtidas por meio dos modelos SMD e MD.

Figura 9 - Esquema da obtenção da energia livre de reação em solução através de métodos de solvatação implícita (SMD) e explícita (DM).



$$\Delta_r G_{aq(M06-2X,MD)} = \Delta_r G_{gas(M06-2X)} + \Delta\Delta_r G_{solv(MD)}$$

$$\Delta_r G_{aq(B3LYP,MD)} = \Delta_r G_{gas(B3LYP)} + \Delta\Delta_r G_{solv(MD)}$$

Explicit Solvation

$$\Delta_r G_{aq(M06-2X,SMD)} = \Delta_r G_{gas(M06-2X)} + \Delta\Delta_r G_{solv(SMD,M06-2X)}$$

$$\Delta_r G_{aq(B3LYP,SMD)} = \Delta_r G_{gas(B3LYP)} + \Delta\Delta_r G_{solv(SMD,B3LYP)}$$

Implicit Solvation

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

Na abordagem de solvatação implícita com método SMD, o cálculo de $\Delta_r G_{aq}$ é totalmente baseado em resultados de química quântica, que necessita dos valores de $\Delta_r G_{gas}$ e das energias de reação de solvatação $\Delta\Delta_r G_{solv}$, obtidas nos níveis de teoria B3LYP e M06-2X. Esses resultados de solvatação são derivados de cálculos de energia sobre as geometrias mais estáveis, utilizando fator de escala eletrostática $\alpha = 1,0$ e o modelo topológico de raios de Bondi (Mirzaei; Ivanov; Timerghazin, 2019).

Para o método de solvatação explícita, optou-se o uso de dinâmica molecular as (MD), utilizando o software GROMACS, versão 2019 (Linahl et al., 2019). As estruturas das moléculas neutras foram construídas por meio do *CHARMM General Force Field Server* (CGenFF) (Vanommeslaeghe et al., 2010), enquanto os íons moleculares foram gerados utilizando a ferramenta *Automated Force Field Topology Builder* (ATB) (Malde et al., 2011), empregando o campo de força GROMOS 54A7 (Schmid et al., 2011). Para representar a água, foram utilizados os modelos TIP3P e SPC/E, com seus

respectivos campos de força. As interações eletrostáticas de longo alcance foram tratadas pelo método *Particle Mesh Ewald* (PME) (Essmann et al., 1995), e as ligações covalentes envolvendo átomos de hidrogênio foram restritas por meio do algoritmo LINCS (*LI*Near *C*onstraint *S*olver) (Hess et al., 1997).

A partir das estruturas otimizadas por DFT, cada molécula foi individualmente solvatada em uma caixa cúbica com moléculas de água explícitas. Devido ao pequeno tamanho das moléculas-alvo, os sistemas solvatados apresentaram números semelhantes de moléculas de água, com uma média de aproximadamente 2.200 moléculas e variação de ± 600 . Vale destacar que os modelos de água utilizados são baseados em campos de força clássicos, cujos parâmetros são ajustados com base em dados experimentais, não sendo realizadas otimizações quânticas diretas de cada molécula de água antes da inserção no sistema.

Cada sistema foi submetido a uma etapa de minimização de energia com 50.000 passos, seguida de uma fase de equilíbrio de 125 ps, utilizando um passo de integração de 1 fs. As simulações de produção foram conduzidas sob condições NPT (pressão e temperatura constantes), a 300 K, com passos de tempo de 2 fs, durante 10 ns. A pressão foi mantida constante em 1 bar pelo acoplamento de pressão de Berendsen (Berendsen et al., 1984), com redimensionamento a cada 2 ps, enquanto a temperatura foi controlada por um termostato de Berendsen modificado (Bussi; Donadio; Parrinello, 2007), com redimensionamento a cada 0,1 ps. A energia livre de solvatação (ΔG_{solv}) das moléculas foi calculada segundo a metodologia proposta por Klimovich et al. (Klimovich; Shirts; Mobley, 2015), utilizando um ciclo termodinâmico (Figura 3) em simulações de DM com solvatação explícita.

Uma vez obtida os valores de $\Delta \Delta_r G_{solv}$ a partir da dinâmica molecular para as reações em estudo, foi somado esses resultados com os de $\Delta_r G_{gas}$ de cada método quântico, B3LYP e M06-2X, assim obtendo os dados de $\Delta_r G_{aq}$ usando solvatação explícita por DM.

Para todos os sistemas reativos na fase gasosa e em solução aquosa que envolvem o próton H^+ , foram utilizados valores experimentais de energia livre padrão: $\Delta G_{gas}(H^+) = -6,28$ kcal/mol e $\Delta G_{solv}(H^+) = -264,0$ kcal/mol (Kelly;

Cramer; Truhlar, 2006a; Palascak; Shields, 2004; Ribeiro et al., 2010; Tissandier et al., 1998). A partir dos valores de $\Delta_r G_{aq}$ referentes à desprotonação das moléculas de uracila, citosina, adenina, guanina e ácido fosfórico (H_3PO_4), aplicou-se a Equação 23 para o cálculo dos respectivos valores de pK_a (Casasnovas et al., 2014; Seybold; Shields, 2015), onde R é a constante dos gases e T a temperatura (298,15 K):

$$pK_a = \frac{\Delta_r G_{aq}}{2,303RT} \quad (23)$$

Com os valores de pK_a obtidos para os sistemas desprotonados, foram determinadas as frações molares de cada espécie química em função da variação do pH (Galano; Alvarez-Idaboy, 2013).

4.3.4 Estado de Transição (TS).

Para encontrar o Estado de Transição (TS, do inglês *Transition State*) das etapas reacionais estudadas, foi usado o método QST (*Quadratic Synchronous Transit method*). O método se baseia na tentativa de encontrar regiões de máximos energéticos entre as geometrias de produtos e reagentes, que são previamente modeladas e constadas no arquivo Input do cálculo, realizadas no pacote GaussView. Os funcionais de cálculo para se obter os estados de transição das reações deste trabalho foram o B3LYP e M06-2X ambos na base 6-311+G(2d,p).

4.3.5 IRC (Coordenadas de reação intrínseca)

O IRC é um método desenvolvido por Fukui (Fukui, 1981) para estudos de caminhos reacionais. Para a realização deste cálculo é necessário a estrutura de um TS obtido a partir do método descrito anteriormente. A partir da estrutura do TS encontrado, é feito um mapeamento de energia em coordenadas cartesianas de massas, s , até os mínimos de energia (Maeda et al., 2015). A convergência do cálculo se dá pelo encontro das geometrias dos reagentes e produtos através da estrutura do TS, onde será exibido um

caminho reacional que ligará as três estruturas, podendo ser estimado a barreira de energia total para a reação em estudo. O cálculo foi realizado em nível DFT, com os funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p)

4.3.6 Índices de reatividade química e funções de Parr.

Os índices de reatividade química η (Dureza), μ (Potencial Químico), X (Eletronegatividade), ω (Eletrofilicidade) e N (Nucleofilicidade) foram obtidas a partir da análise dos orbitais HOMO e LUMO (Domingo; Ríos-Gutiérrez; Pérez, 2016; Koopmans, 1934; Parr; Pearson, 1983). O índice de potencial químico mede a troca de densidade eletrônica entre duas moléculas, que é um fluxo da molécula de maior potencial para uma de menor potencial químico. Sua definição matemática é (Equação 24):

$$\mu = \left(\frac{\delta E}{\delta N} \right)_V \quad (24)$$

O Termo E é a energia da molécula e o N o número total de elétrons. Usando uma diferenciação finita na primeira derivada, a equação anterior se torna (Equação 25):

$$\mu \approx -\frac{(I + A)}{2} \quad (25)$$

Onde I representa o potencial de ionização experimental e A a afinidade eletrônica da molécula. A partir do teorema de Koopmans, podemos aproximar esses dois termos aos valores energéticos dos orbitais HOMO e LUMO, onde $I \approx -HOMO$ e $A \approx -LUMO$.

O índice de eletronegatividade é utilizado para a medição da resistência da molécula em perder elétrons, ou em atrair, e está intimamente relacionado ao potencial químico através da equação 26:

$$\chi \approx -\mu = -\left(\frac{\delta E}{\delta N} \right)_V \approx \frac{(I + A)}{2} \quad (26)$$

O índice η (Dureza) está relacionado à reatividade da molécula e sua expressão está ligada, também, ao potencial químico pela equação 27:

$$\eta = \left(\frac{\delta\mu}{\delta N} \right)_V \approx \frac{(I - A)}{2} \quad (27)$$

O índice ω (Eletrofilicidade) mede a estabilização de uma molécula quando ela adquire carga adicional definido pela equação 28:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (28)$$

O índice N (Nucleofilicidade) indica se a molécula age como um nucleófilo diante de uma reação. A obtenção de seu resultado se dá a partir da equação 29:

$$N = E_{HOMO}(NU) - E_{HOMO}(TCE) \quad (29)$$

O Termo $E_{HOMO}(TCE)$ é referente ao orbital HOMO da molécula Tetracianoetileno, sendo classificado como um forte nucleófilo, que é calculado usando o mesmo método aplicado às demais moléculas. Os resultados energéticos dos orbitais HOMO e LUMO foi obtido usando o método DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G(2d,p).

As funções eletrofílica P_K^+ e nucleofílica P_K^- de Parr foram determinadas por meio da Análise da Densidade de Spin atômica de Mulliken (ASD) dos radicais aniônicos e catiônicos dos reagentes. Esses valores foram obtidos a partir de cálculos de energia de ponto único realizados nas geometrias otimizadas das moléculas em seu estado fundamental, utilizando o nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p) (Domingo; Pérez; Sáez, 2013).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

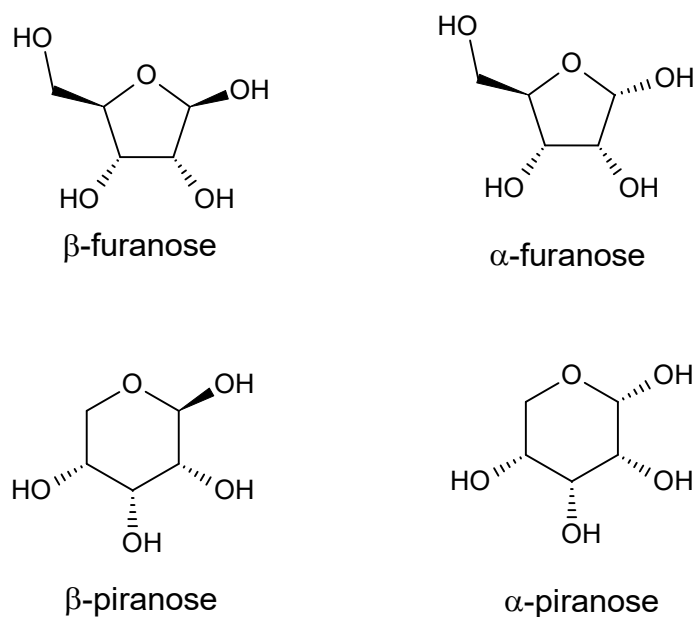
5.1 ESTRUTURAS CALCULADAS, MAPAS DE POTENCIAL ELETROSTÁTICO E DADOS FÍSICO-QUÍMICOS DOS REAGENTES DE SÍNTESE DE NUCLEOSÍDEOS E NUCLEOTÍDEOS.

5.3.1 D-RIBOSE

Começaremos a discussão dos resultados com a apresentação dos reagentes usados para a síntese dos nucleotídeos de RNA. Para tanto, será abordado dados experimentais e teóricos calculados com as nossas metodologias alguns aspectos sobre as nucleobases, açúcar D-ribose e do ácido fosfórico e seus fosfatos. Essa descrição permitirá nos dar uma visão sobre o comportamento molecular de cada composto frente as suas estabilidades e processos reacionais.

Para começar a discussão e a apresentação dos resultados calculados, a primeira molécula reagente que será comentada é o açúcar D-ribose. Segundo a literatura científica, essa molécula pode apresentar estruturas tanto abertas como fechada e, no caso das fechadas, pode exibir anéis com cinco ou seis membros, fazendo com que diversas vias de reação possam ser exploradas dentro dessas estruturas. A D-ribose em solução aquosa permanece em equilíbrio entre as formas estruturais de piranose e furanose (figura 10). Acerca de sua interação com a água, Sen e colaboradores determinou o pKa para a ribose, usando espectroscopia Raman, e encontrou um valor de 11,8. A ionização ocorre a partir do pH 11 e os autores relatam que a conformação piranosídeo é a estrutura presente no estado ionizado (Sen; Pal; Maiti, 2014). A solução aquosa de ribose apresentou 60% de α -piranose, 23,7% de β -piranose, 18% α -furanose e 5,5% de β -furanose. A solubilidade do açúcar D-ribose em água, segundo o trabalho de Lorentz, é de 0,224 mol/mol (Jäntschi, 2019). Em água, os monossacarídeos passam de uma conformação acíclica para cíclica.

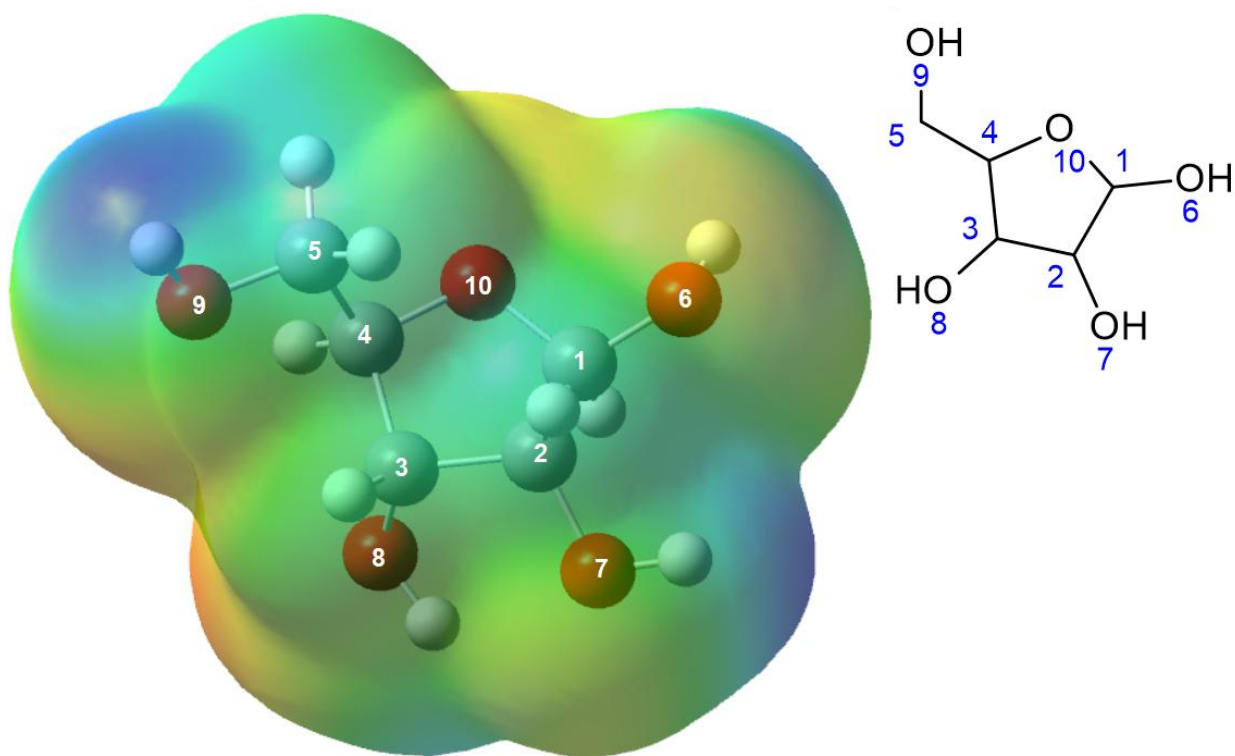
Figura 10 - Estruturas do açúcar ribose em conformação furanose e piranose nas conformações alfa e beta.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

A figura 11 exibe o mapa de potencial eletrostático calculado em nível DFT na base B3LYP/6-311+G(2d,p) e a sua estrutura numerada. Através de seu mapa de potencial eletrostático é visualizado, em torno do anel, uma boa distribuição de cargas que é indicado pelo tom verde distribuído pela molécula. As cargas negativas presentes em D-ribose são apresentadas na superfície das hidroxilas, com um potencial de -0,042 a.u no oxigênio do grupo 9OH e -0,045 a.u em 8OH. Na superfície dos hidrogênios das hidroxilas OH7, OH6 e 9OH é exibido um potencial de 0,051; 0,053 e 0,053 respectivamente. Esses pontos são sítios preferenciais para ocorrer a reação na molécula. O cálculo apresentou um momento de dipolo de 2.5617 debye para a molécula de d-ribose.

Figura 11 - Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da molécula de D-ribose em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

A tabela 1 a seguir exibe as distâncias de ligação presentes em D-ribose e os ângulos formados por eles. O anel de cinco membros contendo o átomo de oxigênio possui uma distorção em sua estrutura. Não é apresentando nenhuma ressonância pela estrutura, o que seria evidenciado por ligações pontilhadas no mapa de potencial eletrostático.

Tabela 1 - Distâncias e ângulos de ligação da estrutura de D-ribose. resultados em DFT B3LYP/6-311+G (2d,p)

Ligação	Distância (Angstroms, Å)	Ligação	Ângulo de ligação
C1-C2	1,53	O10-C1-C2	105,15
C2-C3	1,53	C1-C2-C3	105,54
C3-C4	1,53	C2-C3-C4	102,11
C4-C5	1,52	C3-C4-O10	106,60
C5-O9	1,43	C4-O10-C1	110,41
C4-O10	1,45	O10-C4-C5	107,95
O10-C1	1,42	C4-C5-O9	107,58

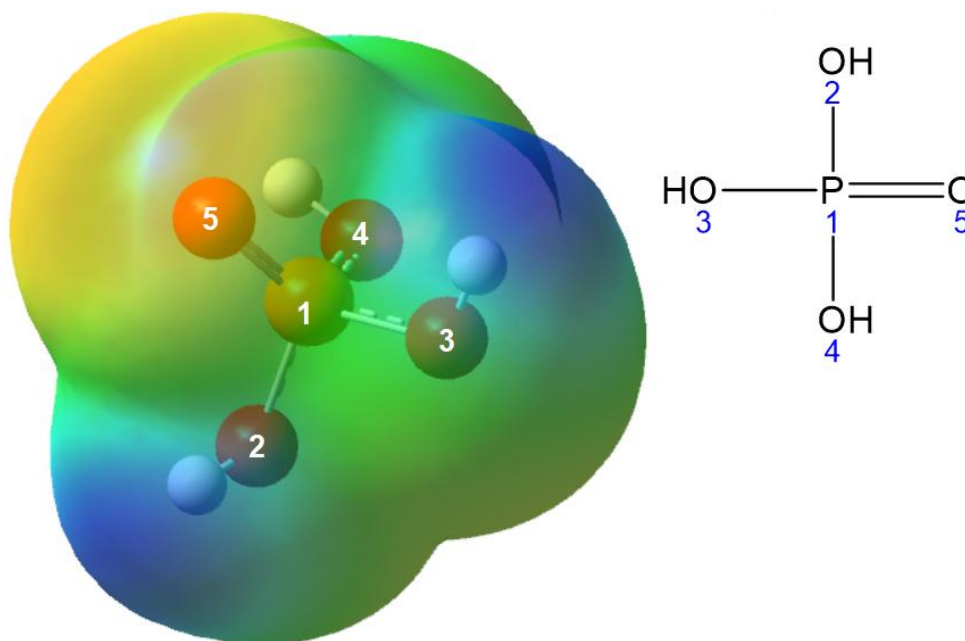
C1-O6	1,40
C2-O7	1,42
C3-O8	1,42

Fonte: Elaborador pelo autor (2025).

5.3.2 ÁCIDO FOSFÓRICO (H_3PO_4) E FOSFATOS (H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} E PO_4^{3-})

A seguir, será comentado a estrutura calculada, o mapa de potencial eletrostático e alguns dados experimentais da molécula de ácido fosfórico juntamente com os seus fosfatos. A figura 12 exibe o mapa de potencial eletrostático e a numeração da estrutura molecular do ácido fosfórico. Sobre sua estrutura molecular calculada, foi apresentada uma geometria química tetraédrica, com ângulos entre as ligações simples de $101,90^\circ$ aproximadamente e ângulos que envolve a ligação dupla $\text{P1}=\text{O5}$ e as demais hidroxilas de $116,30^\circ$ aproximadamente, como consta na tabela 2. O momento de dipolo calculado para o ácido fosfórico é de 0,3636 debye.

Figura 12 - Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da molécula de ácido fosfórico em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Tabela 2 - Distâncias e ângulos de ligação da estrutura de ácido fosfórico. resultados em DFT B3LYP/6-311+G (2d,p)

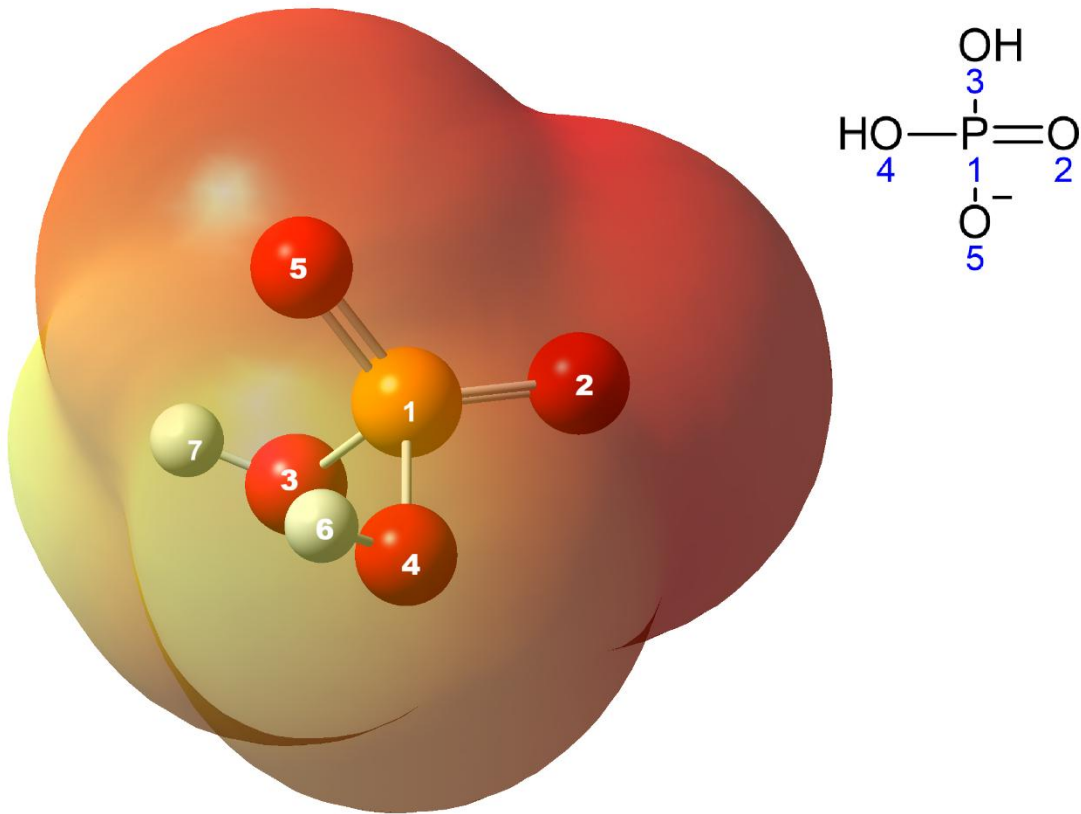
Ligação	Distância (Angstroms, Å)	Ligação	Ângulo de ligação
P1-O2	1,60	O4-P1-O3	101,89
O2-H6	0,97	O3-P1-O2	101,90
P1=O5	1,47	O2-P1-O4	101,88
P1-O3	1,60	O4-P1=O5	116,29
O3-H7	0,97	O3-P1=O5	116,26
P1-O4	1,60	O2-P1=O5	116,28
O4-H8	0,97		

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Em relação ao seu mapa de potencial eletrostático, é observado uma região negativa sobre a o O5, com carga de -0,0494 a.u. Regiões com cargas positivas estão concentradas na região das hidroxilas sobre o Hidrogênio, com cargas positivas que variam entre 0,067 e 0,0688 a.u.

Para a molécula de H_2PO_4^- (Figura 13), foi observado que a saída de um hidrogênio provoca um grande acúmulo de cargas negativas sobre toda a superfície molecular. As cargas de superfície presente em ambos os hidrogênios H6 e H7 possuem valor aproximado de -0,099 a.u. Sobre as superfícies dos oxigênios, é encontrado valores em torno de -0,18 a.u para o O5 e de -0,19 para O2. A molécula de H_2PO_4^- apresentou um momento de dipolo de 3.8992 debye. Os dados da tabela 3 mostram distancias de ligações iguais, como de P1-O3 e P1-O4 que apresentaram uma distância de 1,67 Å. A mesma igualdade é encontrada nos ângulos de ligação, obtendo um valor de 105,98° para as ligações O5=P1-O4 e O5=P1-O3.

Figura 13 - Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da molécula de H_2PO_4^- em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Tabela 3 - Distâncias e ângulos de ligação da estrutura de H_2PO_4^- . resultados em DFT B3LYP/6-311+G (2d,p)

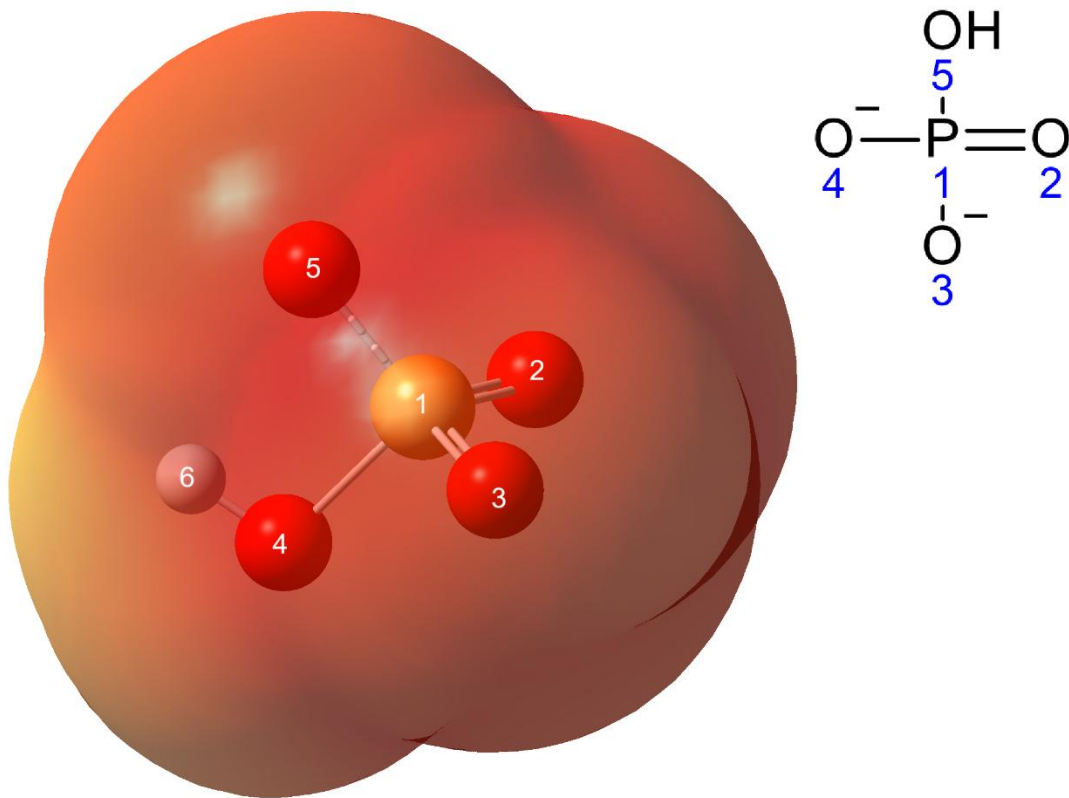
Ligação	Distância (Angstroms, Å)	Ligação	Ângulo de ligação
P1=O2	1,48	O5=P1-O2	125,88
P1=O5	1,50	O3-P1=O2	107,52
P1-O3	1,67	O4-P1=O2	107,51
O3-H7	0,96	O5=P1-O4	105,98
P1-O4	1,67	O4-P1-O3	101,38
O4-H6	0,96	O3-P1=O5	105,98

Fonte: Elaborado pelo autor

A molécula de HPO_4^{2-} (figura 14) continuou mantendo uma grande superfície de carga negativa sobre toda a molécula. A superfície do hidrogênio 6 possui cargas em torno de -0,28 a.u. Para as moléculas de oxigênio, O3, O2 e O5, é encontrado valores de carga negativas de aproximadamente -0,32 a.u. A molécula de HPO_4^{2-} apresentou um valor de 2,6426 debye em seu momento

de dipolo. Da tabela 4, notamos também alguns valores iguais de distancias e ângulos de ligação. Para as ligações P1-O3 e P1-O2, foi obtido a distância de 1,53 Å, com ângulos semelhantes em O4-P1=O2 e O4-P1-O3 de 104,41°.

Figura 14 - Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da molécula de HPO_4^{2-} em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Tabela 4 - Distâncias e ângulos de ligação da estrutura de HPO_4^{2-} . resultados em nível DFT B3LYP/6-311+G (2d,p)

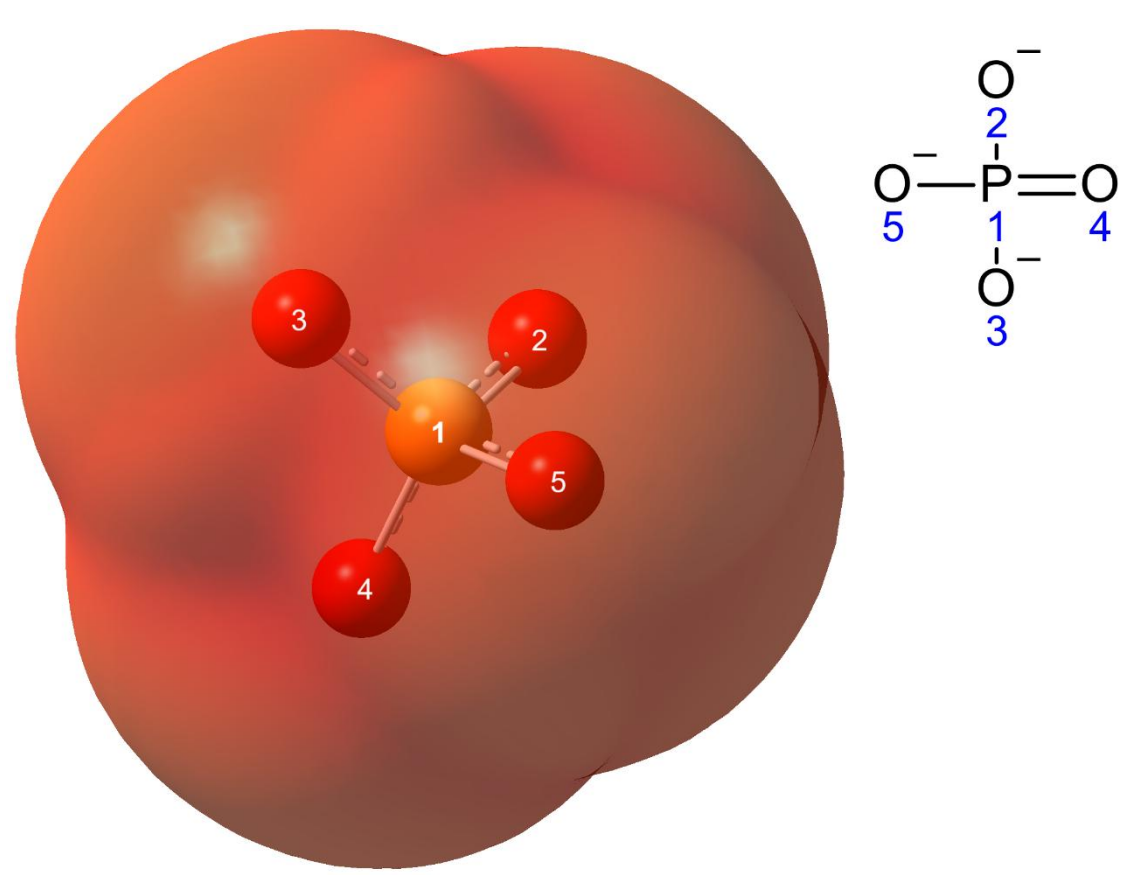
Ligação	Distância (Angstroms, Å)	Ligação	Ângulo de ligação
P1-O2	1,53	O5=P1-O2	115,43
P1-O5	1,55	O3-P1=O2	115,09
P1-O3	1,53	O4-P1=O2	104,41
P1-O4	1,77	O5=P1-O4	99,24
O4-H6	0,96	O4-P1-O3	104,41
		O3-P1=O5	115,42

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

A molécula de PO_4^{3-} (figura 15) apresentou uma boa distribuição igual de cargas negativas sobre toda a molécula. Esse fato se dá ao efeito de ressonância na molécula e pelo fato dos ângulos e distancias de ligação

apresentarem os mesmos valores. As cargas apresentaram um valor aproximado de -0,47 sobre a superfícies dos átomos de oxigênio. A molécula de sss não apresentou um valor de momento de dipolo. Da tabela 5 notamos que todas as ligações na molécula de PO_4^{3-} apresentaram uma distância de 1,59 Å, com seus ângulos de 109,47°.

Figura 15 - Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da molécula de PO_4^{3-} em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Tabela 5 - Distâncias e ângulos de ligação da estrutura de PO_4^{3-} . resultados em nível DFT B3LYP/6-311+G (2d,p)

Ligação	Distância (Angstroms, Å)	Ligação	Ângulo de ligação
P1-O2	1,59	O5=P1-O2	109,47
P1-O5	1,59	O3-P1=O2	109,47
P1-O3	1,59	O4-P1=O2	109,47
P1-O4	1,59	O5=P1-O4	109,47
		O4-P1-O3	109,47
		O3-P1=O5	109,47

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

A literatura científica exibe uma grande dificuldade de responder como as fontes de fosfatos estavam presentes para a origem da vida, resultando no famoso enigma do “Problema do fosfato” (Toner; Catling, 2019). Acredita-se que a fonte de fósforo solúvel seria muito escasso na Terra prebiótica. As propostas que tentam solucionar a presença de fosfatos na Terra vêm através de minerais, como a apatita, que possui uma certa quantidade de fósforo em seu conteúdo (Schwartz, 2006). Contudo, as apatitas possuem uma baixíssima solubilidade em água (Graaf; Visscher; Schwartz, 1995; Schwartz, 2006), o que gera um grande problema acerca da disponibilidade de fósforo no meio para que ocorra a formação de nucleotídeos e, por consequência, da complexidade do código genético. O minério de apatita limitou a concentração de fosfatos a 10^{-7} mol/kg nas águas naturais e do mar, na presença de Fe^{2+} na antiga atmosfera pobre de oxigênio (Hao et al., 2020; Pasek, 2020). Outras vias sugeridas de fornecimento de fósforo parte de meteoritos com composição de alquil fosfônicos (Graaf; Visscher; Schwartz, 1995), moléculas que possuem solubilidade em água (Bryant et al., 2013; Yamagata et al., 1991).

Dessa forma, a disponibilidade dos componentes de fósforos na Terra prebiótica não há um consenso acadêmico, sendo usadas diversas propostas para suprir a necessidade desse composto importante prebioticamente.

5.3.3 NUCLEOBASES PURINAS - ADENINA

As nucleobases tem suma importância na atuação do código genético. Portanto, uma investigação sobre suas geometrias e seus mapas de potencial eletrostático pode evidenciar sítios de reação que possam ter preferência, o que irá ajudar a entender sobre certos mecanismos de reação que serão apresentados. É importante igualmente frisar certos aspectos comportamentais de cada molécula, como solubilidade, faixas de temperatura que reagem e pH, tendo sempre embasamento de estudos experimentais.

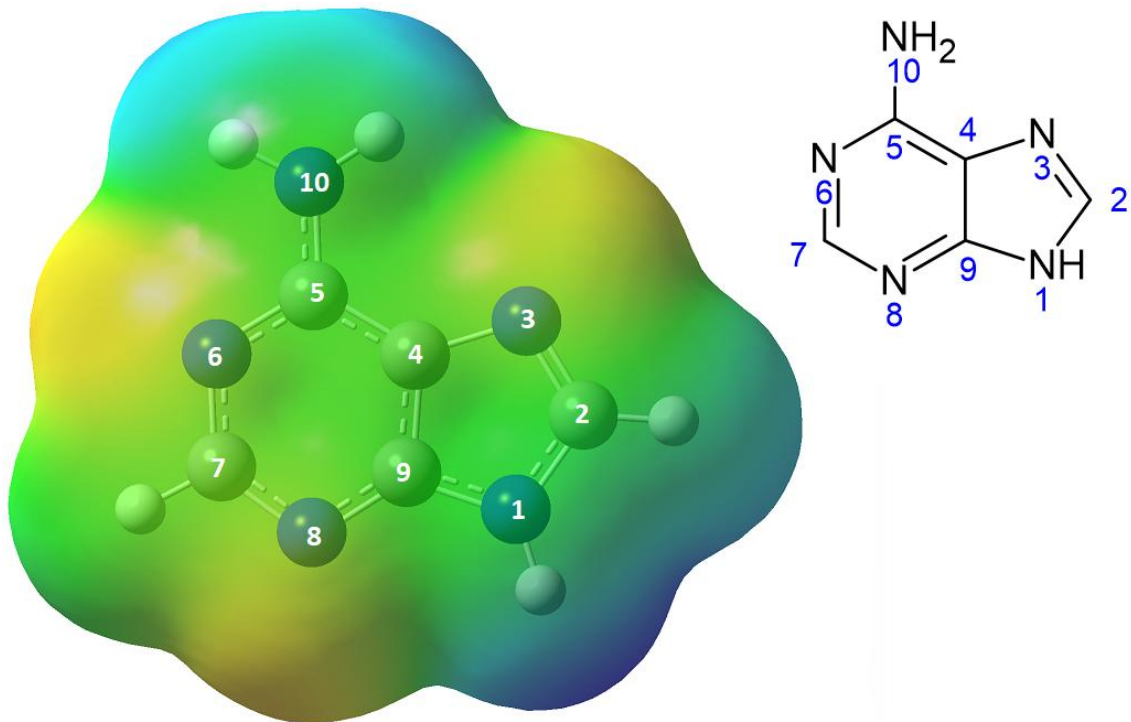
Os dados experimentais e teóricos que será comentada agora é a respeito da nucleobase Adenina, em que, na figura 16 é exibida a sua estrutura enumerada que irá servir de acompanhamento em cada questão discutida.

Sobre a sua solubilidade, é encontrada em literatura que numa solução água-etanol nos tempos de 1, 2, 3, 9 e 11 dias em 25°C a solubilidade é, respectivamente, de 0,00716; 0,0068; 0,00707; 0,00708 e 0,0068 mol/L, enquanto em água pura é de 0,00723 mol/L. Em baixas temperaturas, como em 4,6 °C, a solubilidade cai para 7,8 mM. Na temperatura de 36,6 °C sua solubilidade aumenta para 12,6 mM, o que mostra que em temperaturas baixas a adenina perde sua interação com a água, tendo uma preferência por elevação de temperatura (Herskovits; Harrington, 1972; Krzaczkowska; Gierszewski; Slósarek, 2004).

Sobre a acidez de cada grupo funcional presente na adenina, é apresentado que o nitrogênio 1NH é 19 kcal/mol mais ácido do que o grupo 10NH₂ na adenina (Sharma; Lee, 2002). Em pH 2 é mostrado que a adenina se encontra na forma protonada (proporção de neutro para protonada de 1:100), enquanto em pH 7 ela se encontra em sua estrutura neutra (proporção de neutro para protonado de 1000:1), sendo sugerido a protonação em N1. Em fase gás, a desprotonação de Adenina possui um valor de $\Delta H = 333$ kJ/mol em N1 conforme os estudos de Chen e colaboradores acerca da acidez das nucleobases em fase gás (Chen; Herder; Chen, 2006).

A estrutura calculada em nível DFT apresentou uma forma planar com deslocalização de elétrons no anel de 6 membros como apresentado na figura 16, linhas pontilhadas, e pelas distancias de ligação serem muito próximas nos anéis, como exibido na tabela 6. O momento de dipolo calculado é de 2,457 debye. O mapa eletrostático evidenciou uma boa distribuição de cargas, como visto as regiões verdes, amarelo claro e azul claro através da região dos anéis de seis e cinco membros. A densidade de carga negativa na molécula de adenina varia entre -0,031 a -0,039 a.u, demonstrado nas regiões amarelas sob os nitrogênios N6, N8 e N3. A molécula de adenina apresenta cargas positivas fortes nas regiões dos nitrogênios protonados, com cargas variando entre 0,037 a 0,042 a.u no grupo 10NH₂ e com um valor de 0,063 a.u no nitrogênio 1NH, o que pode indicar, e endossar, que nesta região é um sítio preferência para interação com outras moléculas.

Figura 16 - Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da nucleobase purina Adenina em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Tabela 6 - Distâncias e ângulos de ligação da estrutura da nucleobase purina Adenina. resultados em DFT B3LYP/6-311+G (2d,p)

Ligação	Distância (Angstroms, Å)	Ligação	Ângulo de ligação
N1-C2	1,38	N1-C2-N3	113,26
C2-N3	1,31	C2-N3-C4	104,25
N3-C4	1,38	N3-C4-C9	111,15
C4-C5	1,41	C4-C9-N1	104,65
C5-N6	1,34	N8-C9-C4	126,61
N6-C7	1,34	C9-C4-C5	116,10
C7-N8	1,33	C4-C5-N6	118,60
N8-C9	1,33	C5-N6-C7	118,72
C9-C4	1,39	C7-N8-C9	111,54
C5-N10	1,35		
C9-N1	1,38		

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

5.3.4 NUCLEOBASES PURINAS - GUANINA

A figura 17 exibe o mapa de potencial eletrostático da molécula de Guanina bem como sua estrutura molecular enumerada para um melhor

entendimento dos comentários que se seguem. Assim como a nucleobase purina adenina, a molécula de guanina apresentou uma estrutura planar com deslocalizações de elétrons representado pelas ligações pontilhadas ilustrado na figura 17 e pelas distancias de ligação com valores aproximados (Tabela 7).

Sobre o mapa de potencial eletrostático da molécula de Guanina, é apresentado valores de carga negativa sobre os átomos de O10 e N3 entre -0,053 a -0,065 a.u. A região com carga positiva presente na superfície dos hidrogênios de N11 e N6, foi encontrado valores de 0,050 a 0,072. O N1 possui 0,064 a.u. A região sobre os anéis de cinco e seis membros possuem uma boa distribuição de carga, visto pela cor verde no mapa de potencial. Os sítios preferenciais de reatividade da molécula de guanina são o grupo funcional carbonila C5=O10, os grupos N1H, N6H e N11H₂. O momento de dipolo calculado para a molécula de Guanina é de 6,6626 debye.

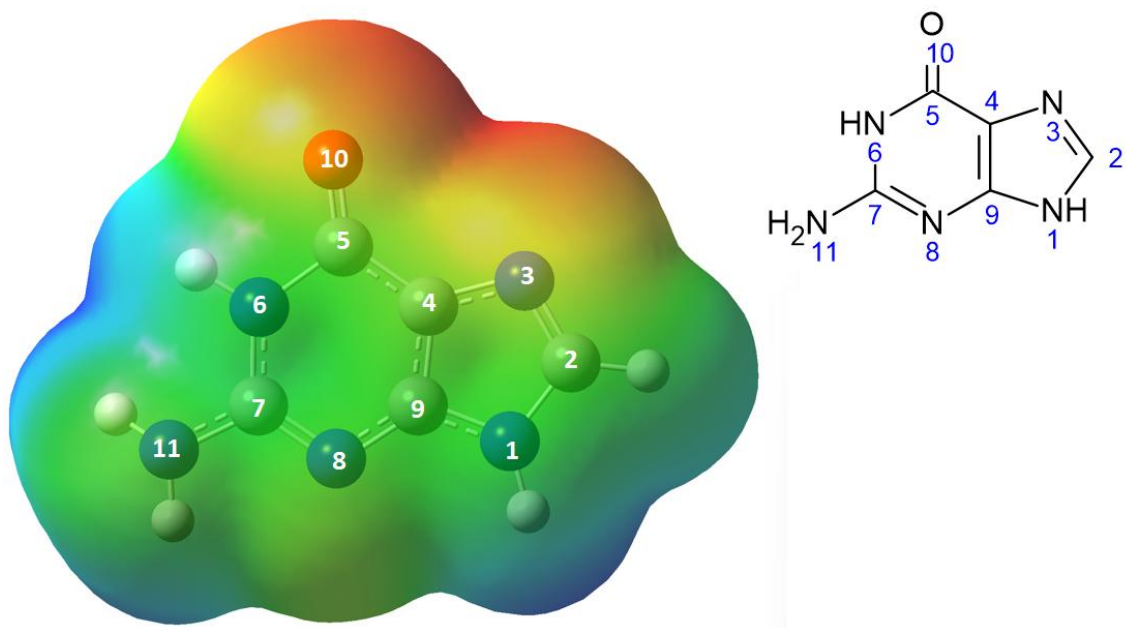
A respeito de dados experimentais da nucleobase Guanina, é encontrado em literatura que sua solubilidade em água é muito baixa, cerca de 0,0000387 mol/L a 25 °C. Em temperaturas mais baixas que essa, a solubilidade diminui ainda mais, cerca de 0,0000192 em 15 °C (Devoe; Wasik, 1984). A respeito de sua desprotonação, em termos experimentais, somente se encontra trabalhos em fase gás, sendo obtido um valor experimental de $\Delta H = 332$ kCal/mol, indicando a reação em N1 (Chen; Herder; Chen, 2006).

Tabela 7 - Distâncias e ângulos de ligação da estrutura da nucleobase purina Guanina. resultados em DFT B3LYP/6-311+G (2d,p)

Ligação	Distância (Angstroms, Å)	Ligação	Ângulo de ligação
N1-C2	1,38	N1-C2-N3	112,65
C2=N3	1,30	C2-N3-C4	104,82
N3-C4	1,38	N3-C4-C9	110,74
C4-C5	1,43	C4-C9-N1	105,10
C5-N6	1,44	N8-C9-C4	129,00
N6-C7	1,37	C9-C4-C5	118,66
C7=N8	1,30	C4-C5-N6	109,60
N8-C9	1,35	C5-N6-C7	123,45
C9=C4	1,39	C7-N8-C9	112,88
C5=O10	1,35		
C9-N1	1,37		
C7-N11	1,38		

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Figura 17 - Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da nucleobase purina Guanina em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

5.3.5 NUCLEOBASES PIRIMIDINAS-URACILA

A seguir, será dado início a apresentação dos reagentes de nucleobases de pirimidina, sendo a Uracila a ser comentada primeiramente. Vale ressaltar que na figura 18 se encontra o mapa de potencial eletrostático e a sua estrutura molecular enumerada aleatoriamente que irá servir de acompanhamento dos comentários que se seguem.

A molécula de Uracila, assim como as demais apresentadas anteriormente, exibiu uma geometria planar, com deslocalização de elétrons entre as ligações e com distância de ligação apresentando valores próximos, como indicado na tabela 8. Acerca de seu mapa de potencial eletrostático (Figura 18), é evidenciado que na região das carboxilas se tem um acúmulo de carga negativa, dado a eletronegatividade do oxigênio, com valores de -0,045 a.u na região do O7 e -0,051 na região do O8. A superfície sobre o N1 é mostrada uma carga positiva de 0,07 a.u. A região sobre o hidrogênio do grupo N3 tem uma leve carga positiva de 0,04 a.u, que deve ser estabilizado pelas carbonilas vizinhas. Esses grupos moleculares apresentados indicam fortes

sítios de reatividade na molécula de Uracila. O momento de dipolo teórico encontrado para essa molécula é de 4,5191 Debye.

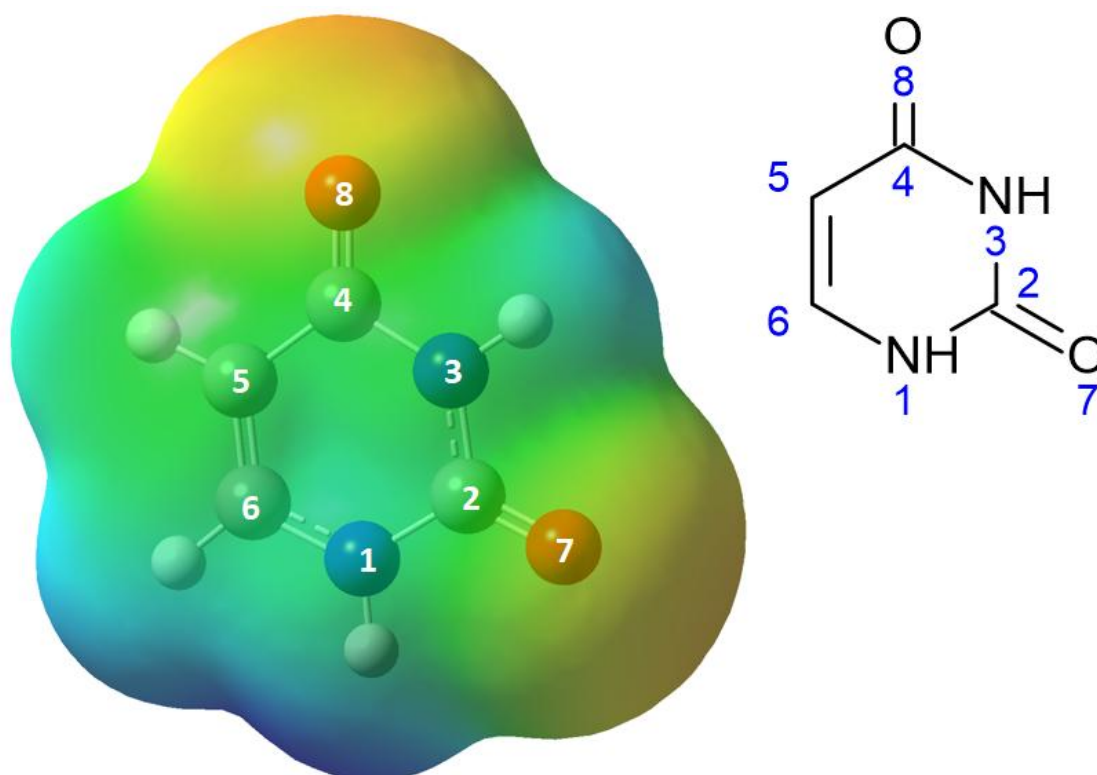
Sobre sua solubilidade, é encontrada que ela possui uma melhor interação com a água quando se comparada com as purinas Adenina e Guanina, apresentando um valor de solubilidade de 0,0238 mol/L (Herskovits; Harrington, 1972). É destacado que a molécula de Uracila pode ter prótons abstraídos de N1 e N3, segundo dados de espectroscopia RAMAN (Billinghurst; Oladepo; Loppnow, 2009). É comentado em literatura que por volta do pH 9 se observa a desprotonação de Uracila, indicando que o átomo de nitrogênio N3 é o preferencial inicialmente. Nenhuma mudança estrutural e reacional é notada na Uracila abaixo do pH 9 (Billinghurst; Oladepo; Loppnow, 2009). Sobre sua acidez, em fase gás, é exibido um valor de desprotonação de $\Delta H = 333$ kCal/mol, sendo esse valor relacionado ao átomo de nitrogênio N1 (Chen; Herder; Chen, 2006).

Tabela 8 - Distâncias e ângulos de ligação da estrutura da nucleobase pirimidina Uracila. resultados em DFT B3LYP/6-311+G (2d,p)

Ligação	Distância (Angstroms, Å)	Ligação	Ângulo de ligação
N1-C2	1,39	N1-C2-N3	113,15
C2-N3	1,38	C2-N3-C4	127,87
N3-C4	1,40	N3-C4-C5	113,69
C4-C5	1,46	C4-C5-C6	119,83
C5-C6	1,34	C5-C6-N1	121,98
C6-N1	1,37	C6-N1-C2	123,49
C2=O7	1,21		
C4=O8	1,21		

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Figura 18 - Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da nucleobase pirimidina Uracila em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

5.3.6 NUCLEOBASES PIRIMIDINAS-CITOSINA

Como última nucleobase a ser mencionada, adiante será exposto alguns dados teóricos e experimentais da molécula de Citosina. A figura 19 exibe o mapa de potencial eletrostático e sua geometria molecular enumerada aleatoriamente, enquanto na tabela 9 é exibido a distância de ligação e os ângulos que compõe sua estrutura molecular. Assim como as demais moléculas, a Citosina apresentou uma geometria planar, o que indica que todas as nucleobases possuem essa forma no espaço. É observado também a deslocalização de elétrons, como indicado nas ligações pontilhadas apresentadas na figura 19 e por conta das distâncias de ligação para alguns ligantes terem valores próximos (Tabela 9).

Sobre seu mapa de potencial eletrostático (Figura 19) é apontado que a Citosina possui carga negativa concentrada na região dos átomos O7 e N3

com valores entre -0,062 a -0,073 a.u. A região sob os hidrogênios presente em N8 existe um acúmulo de carga positiva devido aos núcleos de hidrogênio, apresentando valores entre 0,041 e 0,062 a.u. Essas regiões são provavelmente locais onde uma possível reação ocorra. O momento de dipolo calculado para a molécula de Citosina é de 6,6260 Debye.

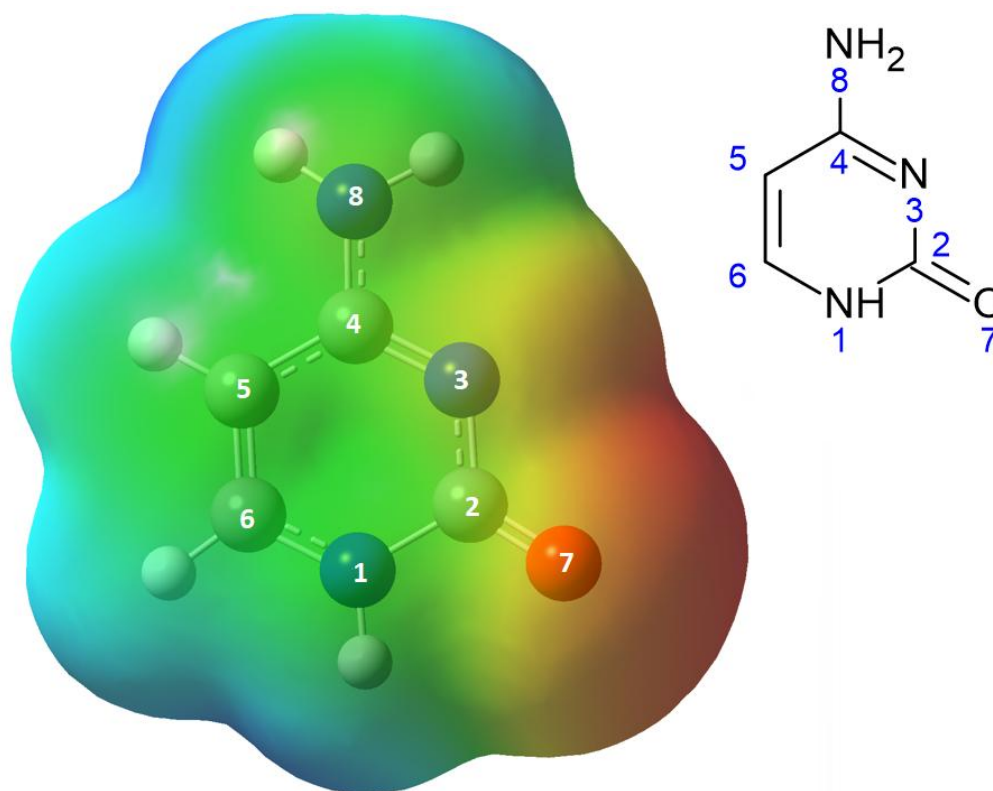
A solubilidade de Citosina em água é a melhor dentre as nucleobases segundo a literatura científica, apresentando um valor de 0,0658 mol/L (Herskovits; Harrington, 1972). Trabalhos científicos experimentais que falam sobre a desprotonação de citosina apontam o processo reacional ocorrendo em N1 em, em pH = 13 (Billinghurst; Oladepo; Loppnow, 2009). O valor energético para a abstração do próton, em fase gás, é de $\Delta H = 340$ kCal/mol (Chen; Herder; Chen, 2006).

Tabela 9 - Distâncias e ângulos de ligação da estrutura da nucleobase pirimidina Citosina. Resultados em DFT B3LYP/6-311+G (2d,p)

Ligação	Distância (Angstroms, Å)	Ligação	Ângulo de ligação
N1-C2	1,42	N1-C2-N3	116,15
C2-N3	1,37	C2-N3-C4	120,49
N3=C4	1,31	N3-C4-C5	123,86
C4-C5	1,44	C4-C5-C6	116,19
C5=C6	1,35	C5-C6-N1	120,06
C6-N1	1,35	C6-N1-C2	123,26
C2=O7	1,22		
C4-N8	1,36		

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Figura 19 - Estrutura numerada e Mapa de potencial eletrostático da nucleobase pirimidina Citosina em nível DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p)



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

De uma forma geral, evidenciamos que as nucleobases são poucos solúveis em água, o que gera um impacto negativo na síntese de nucleotídeos de RNA em um cenário prebiótico com interação nesse meio. Temos a consciência de que as reações podem ocorrer nos estados líquidos, “sólido” e gasoso, porém várias transformações químicas ocorrem usualmente em uma solução líquida. O solvente possui influência na reatividade química, na posição do equilíbrio químico, pode regular a temperatura, impacta na geometria dos reagentes e dentre outros diversos fatores que tem destaque durante um caminho reacional (Reichardt, 2007).

Um dos solventes mais postulados, mesmo que de forma indireta, dentro de um cenário prebiótico é a água. Porém, como observado dos dados experimentais retirados de trabalhos publicados, é necessário pHs básicos, preferencialmente maiores do que 9, para que mudanças estruturais nas nucleobases favoreçam as reações. Isso enfrentando a baixa solubilidade delas.

Um dos grandes impeditivos da formação do RNA prebiótico, de acordo com o que foi expostos neste tópico, se deve a insolubilidade da nucleobase guanina e as fontes de fosfatos, o que talvez esses processos possam ocorrer por outras vias. Contudo, não se deve ignorar que outros meios de solventes ou misturas de soluções possam existir, afinal, numa Terra prebiótica nada se é puro. Trabalhos em literatura estão sendo publicados, recentemente, sobre possíveis novas misturas de solução, chamado de solvente semi-aquoso, que possa auxiliar nas questões prebióticas. Um exemplo desse tipo de solvente é uma mistura contendo ureia, formato de amônio e água. Essa solução tem a capacidade solubilizar potencialmente os minerais de fosfato (Lago et al., 2020) por exemplo.

A análise geral dos reagentes usados para a formação do RNA prebiótico mostra que a síntese do código genético aparenta ser inviável em meio aquoso, de acordo com os comentários acerca das interações das moléculas com a água. Iremos analisar, no próximo tópico, se de fato há comprovação desse argumento através dos cálculos teóricos reacionais. Vamos discutir os resultados calculados das reações de formação prebiótica usando o critério da espontaneidade.

5.2 RESULTADOS TERMODINÂMICOS DE ENERGIA LIVRE DE GIBBS DE REAÇÃO EM FASE GÁS E EM SOLUÇÃO AQUOSA

Nesta seção será apresentado e discutido os dados termodinâmicos da energia livre de Gibbs de reação para a formação de nucleosídeos e nucleotídeos de RNA do ponto de vista teórico. A energia livre de Gibbs é um dado termodinâmico que exprime a espontaneidade, ou não, de um processo que está ocorrendo em uma dada pressão e temperatura. A análise da energia livre de Gibbs para uma reação, $\Delta_r G$, se baseia no sinal do resultado, onde valores negativos apontam espontaneidade, valores iguais a zero apresenta ponto de equilíbrio e valores positivos exibem uma não espontaneidade. A tabela 10 a seguir exhibe os valores de $\Delta_r G$ teóricos, calculados em nível DFT, para a formação de nucleosídeos e nucleotídeos.

Tabela 10 - Resultados teóricos de Energia livre de Gibbs de reação ($\Delta_r G$) em fase gás e em solução aquosa, a 298 K e 1 atm, para a síntese de nucleosídeos e nucleotídeos, através dos funcionais B3LYP e M06-2X na base de cálculo 6-311+G(2d,p). Valores se encontram em kJ/mol.

Sistema	Reações	$\Delta_r G_{(gas)}$	$\Delta_r G_{(gas)}$	$\Delta_r G_{(aq)}$	$\Delta_r G_{(aq)}$	$\Delta_r G_{(aq)}$	$\Delta_r G_{(aq)}$
		B3LYP	M06-2X	SMD/B3LYP	SMD/M06-2X	MD/B3LYP	MD/M06-2X
1	D-ribose + Uracila $\rightarrow$ Uridina + H ₂ O	+10,47	-1,72	+17,16	+6,48	+11,93	-0,26
2	D-ribose + Citosina $\rightarrow$ Citidine + H ₂ O	+25,22	+1,38	+40,20	+17,19	+18,35	-5,50
3	D-ribose + Adenina $\rightarrow$ Adenosina + H ₂ O	-2,92	-12,43	+12,10	+3,80	+51,57	+42,06
4	D-ribose + Guanina $\rightarrow$ Guanosina + H ₂ O	+6,61	-3,29	+12,42	+4,33	+13,55	+3,66
5	D-ribose + H ₃ PO ₄ $\rightarrow$ D-ribose 5-fosfato + H ₂ O	-5,08	-11,91	+2,54	-3,20	-27,32	-34,14
6	D-ribose + H ₂ PO ₄ ⁻ $\rightarrow$ D-ribose 5-fosfato ⁻ + H ₂ O	-48,45	-64,40	-0,80	-13,43	-20,57	-36,51
7	D-ribose + HPO ₄ ²⁻ $\rightarrow$ D-ribose 5-fosfato ²⁻ + H ₂ O	-139,21	-162,25	+3,51	-19,12	+28,21	+5,16
8	D-ribose + PO ₄ ³⁻ + H ⁺ $\rightarrow$ D-ribose 5-fosfato ²⁻ + H ₂ O	-2540,90	-2585,87	-102,73	-124,64	+101,79	+56,82
9	Citosina $\rightarrow$ Citosina ⁻ + H ⁺	+1415,75	+1407,79	+87,80	+75,91	+8,97	+1,01
10	Uracila $\rightarrow$ Uracila ⁻ + H ⁺	+1363,28	+1358,61	+63,03	+53,54	+6,85	+2,18
11	Adenina $\rightarrow$ Adenina ⁻ + H ⁺	+1380,71	+1371,79	+70,21	+57,27	+80,33	+71,41
12	Guanina $\rightarrow$ Guanina ⁻ + H ⁺	+1377,48	+1369,14	+72,04	+59,47	+42,38	+34,04
13	D-ribose + H ⁺ $\rightarrow$ D-ribose ⁺ + H ₂ O	-829,49	-791,91	+43,41	+82,03	+85,40	+122,98
14	D-ribose ⁺ + Citosina ⁻ $\rightarrow$ Citidina	-561,04	-614,50	-91,01	-140,75	-76,02	-129,49
15	D-ribose ⁺ + Uracila ⁻ $\rightarrow$ Uridina	-523,32	-568,42	-89,27	-129,10	-80,32	-125,42
16	D-ribose ⁺ + Adenina ⁻ $\rightarrow$ Adenosina	-554,14	-592,31	-101,52	-135,50	-309,43	-152,33
17	D-ribose ⁺ + Guanina ⁻ $\rightarrow$ Guanosina	-541,38	-580,52	-103,03	-137,18	-114,23	-153,36
18	Uridina + H ₃ PO ₄ $\rightarrow$ Uridina monofosfato + H ₂ O	+7,91	+5,13	+4,56	+2,33	-0,82	-3,59

19	Uridina + H ₂ PO ₄ ⁻ → Uridina monofosfato ⁻ + H ₂ O	-38,20	-49,01	+9,12	-1,94	+45,07	+34,26
20	Uridina + HPO ₄ ²⁻ → Uridina monofosfato ²⁻ + H ₂ O	-128,00	-143,39	+16,68	-4,10	+53,05	+37,66
21	Uridina + PO ₄ ³⁻ + H ⁺ → Uridina monofosfato ²⁻ + H ₂ O	-2529,69	-2567,00	-89,55	-109,62	+126,63	+89,32
22	Citidina + H ₃ PO ₄ → Citidina monofosfato + H ₂ O	-20,64	-33,56	-9,97	-21,17	-32,65	-45,56
23	Citidina + H ₂ PO ₄ ⁻ → Citidina monofosfato ⁻ + H ₂ O	-23,90	-28,96	-12,64	-17,00	+18,40	+13,33
24	Citidina + HPO ₄ ²⁻ → Citidina monofosfato ²⁻ + H ₂ O	-66,20	-38,70	-18,59	-20,58	+108,18	+135,68
25	Citidina + PO ₄ ³⁻ + H ⁺ → Citidina monofosfato ²⁻ + H ₂ O	-2467,90	-2462,32	-124,83	-126,11	+181,76	+187,34
26	Adenosina + H ₃ PO ₄ + H ⁺ → Adenosina monofosfato ²⁻ + H ₂ O	-0,69	-10,60	+9,27	+0,95	-15,56	-25,48
27	Adenosina + H ₂ PO ₄ ⁻ → Adenosina monofosfato ⁻ + H ₂ O	-24,58	-33,97	+20,69	+4,11	+45,23	+35,84
28	Adenosina + HPO ₄ ²⁻ → Adenosina monofosfato ²⁻ + H ₂ O	-112,13	-138,26	+33,26	+6,59	+113,07	+86,95
29	Adenosina + PO ₄ ³⁻ + H ⁺ → Adenosina monofosfato ²⁻ + H ₂ O	-2513,83	-2561,87	-72,97	-98,93	+186,65	+138,60
30	Guanosina + H ₃ PO ₄ + H ⁺ → Guanosina monofosfato ²⁻ + H ₂ O	+1,94	-8,10	+9,68	+1,28	+18,88	+8,84
31	Guanosina + H ₂ PO ₄ ⁻ → Guanosina monofosfato ⁻ + H ₂ O	-28,02	-37,21	+13,48	+4,17	+76,77	+67,58
32	Guanosina + HPO ₄ ²⁻ → Guanosina monofosfato ²⁻ + H ₂ O	-117,13	-131,02	+17,93	-7,59	+132,74	+118,85
33	Guanosina + PO ₄ ³⁻ + H ⁺ → Guanosina monofosfato ²⁻ + H ₂ O	-2518,83	-2554,63	-88,31	-113,11	+206,31	+170,51
34	D-ribose 5-fosfato + Uracila → Uridina monofosfato + H ₂ O	+23,46	+15,32	+19,19	+12,01	+38,43	+30,30
35	D-ribose 5-fosfato ⁻ + Uracila → Uridina monofosfato ⁻ + H ₂ O	+20,73	+13,67	+27,09	+17,98	+77,58	+70,52
36	D-ribose 5-fosfato ²⁻ + Uracila → Uridina monofosfato ²⁻ + H ₂ O	+21,68	+17,14	+30,34	+21,50	+36,78	+32,24
37	D-ribose 5-fosfato + Citosina → Citidina monofosfato + H ₂ O	+9,66	-20,27	+27,69	-0,77	+13,02	-16,92
38	D-ribose 5-fosfato ⁻ + Citosina → Citidina monofosfato ⁻ + H ₂ O	+49,78	+36,81	+28,36	+13,63	+57,32	+44,35
39	D-ribose 5-fosfato ²⁻ + Citosina → Citidina monofosfato ²⁻ + H ₂ O	+98,23	+124,93	+18,10	+15,73	+98,32	+125,02
40	D-ribose 5-fosfato + Adenina → Adenosina monofosfato + H ₂ O	+1,47	-11,12	+18,83	+7,95	+63,32	+50,73
41	D-ribose 5-fosfato ⁻ + Adenina → Adenosina monofosfato ⁻ + H ₂ O	+20,95	+18,00	+33,59	+21,35	+117,37	+114,42

42	D-ribose 5-fosfato ²⁻ + Adenina → Adenosina monofosfato ²⁻ + H ₂ O	+24,15	+11,56	+41,85	+29,51	+136,43	+123,84
43	D-ribose 5-fosfato + Guanina → Guanosina monofosfato + H ₂ O	+13,63	+0,52	+19,57	+8,80	+59,75	+46,64
44	D-ribose 5-fosfato ⁻ + Guanina → Guanosina monofosfato ⁻ + H ₂ O	+27,04	+23,89	+26,71	+21,93	+110,89	+107,75
45	D-ribose 5-fosfato ²⁻ + Guanina → Guanosina monofosfato ²⁻ + H ₂ O	+28,68	+27,95	+26,84	+15,85	+118,08	+117,35
46	H ₃ PO ₄ + D-ribose + Uracila → Uridina monofosfato + 2H ₂ O	+18,38	+3,41	+21,73	+8,81	+11,12	-3,85
47	H ₂ PO ₄ ⁻ + D-ribose + Uracila → Uridina monofosfato ⁻ + 2H ₂ O	-27,73	-50,73	+26,29	+4,54	+57,01	+34,01
48	HPO ₄ ²⁻ + D-ribose + Uracila → Uridina monofosfato ²⁻ + 2H ₂ O	-117,53	-145,11	+33,85	+2,38	+64,99	+37,41
49	PO ₄ ³⁻ + H ⁺ + D-ribose + Uracila → Uridina monofosfato ²⁻ + 2H ₂ O	-2519,22	-2568,72	-72,39	-103,14	+138,56	+89,07
50	H ₃ PO ₄ + D-ribose + Citosina → Citidina monofosfato + 2H ₂ O	+4,58	-32,18	+30,23	-3,98	-14,30	-51,06
51	H ₂ PO ₄ ⁻ + D-ribose + Citosina → Citidina monofosfato ⁻ + 2H ₂ O	+1,33	-27,59	+27,56	+0,20	+36,75	+7,84
52	HPO ₄ ²⁻ + D-ribose + Citosina → Citidina monofosfato ²⁻ + 2H ₂ O	-40,98	-37,32	+21,61	-3,39	+126,53	+130,18
53	PO ₄ ³⁻ + H ⁺ + D-ribose + Citosina → Citidina monofosfato ²⁻ + 2H ₂ O	-2442,68	-2460,94	-84,62	-108,91	+200,11	+181,84
54	H ₃ PO ₄ + D-ribose + Adenina → Adenosina monofosfato + 2H ₂ O	-3,61	-23,03	+21,37	+4,75	+36,00	+16,58
55	H ₂ PO ₄ ⁻ + D-ribose + Adenina → Adenosina monofosfato ⁻ + 2H ₂ O	-27,50	-46,40	+32,79	+7,91	+96,80	+77,90
56	HPO ₄ ²⁻ + D-ribose + Adenina → Adenosina monofosfato ²⁻ + 2H ₂ O	-115,05	-150,69	+45,36	+10,40	+164,64	+129,01
57	PO ₄ ³⁻ + H ⁺ + D-ribose + Adenina → Adenosina monofosfato ²⁻ + 2H ₂ O	-2516,75	-2574,30	-60,88	-95,13	+238,22	+180,67
58	H ₃ PO ₄ + D-ribose + Guanina → Guanosina monofosfato + 2H ₂ O	+8,55	-11,39	+22,10	+5,60	+32,44	+12,50
59	H ₂ PO ₄ ⁻ + D-ribose + Guanina → Guanosina monofosfato ⁻ + 2H ₂ O	-21,41	-40,50	+25,91	+8,49	+90,32	+71,23
60	HPO ₄ ²⁻ + D-ribose + Guanina → Guanosina monofosfato ²⁻ + 2H ₂ O	-110,52	-134,30	+30,35	-3,26	+146,29	+122,51
61	PO ₄ ³⁻ + H ⁺ + D-ribose + Guanina → Guanosina monofosfato ²⁻ + 2H ₂ O	-2512,22	-2557,92	-75,89	-108,79	+219,87	+174,17

Os resultados em fase gasosa podem simular reações ocorrendo em uma atmosfera prebiótica de forma indireta, ainda que esse seja um cenário não realista para a origem da vida na Terra. Os ambientes prebioticamente mais aceitos para essa síntese são os aquáticos, como ocorrendo em lagos, poças e fontes hidrotermais. Estas reações em meio aquoso serão discutidas posteriormente.

A priori, a partir dos resultados apresentados na tabela 10 acima em fase gás, observa-se que ambos os funcionais, B3LYP e M06-2X, indicaram espontaneidade para a síntese dos nucleotídeos de adenosina monofosfato (sistemas **26-29** e **54-57**), guanosina monofosfato (sistemas **31-33** e **59-61**), citidina monofosfato (sistemas **22-25** e **52-53**) e uridina monofosfato (sistemas **19-21** e **47-49**), como consta os valores negativos de $\Delta_r G_{\text{gas}}$. Nota-se, a partir de uma análise minuciosa dos dados da tabela 10, a existência de um padrão reacional das sínteses de nucleotídeos nessa fase, na qual, é preferível a formação dos nucleotídeos a partir da reação entre nucleosídeos com uma fonte de fosfato. Como suporte a esse argumento, observa-se que o número de sínteses obtidas a partir dessa rota é igual a 16 (sistemas **18-33**), valor que coincide com o número de reações de síntese envolvendo diretamente os blocos fundamentais: nucleobases, fosfatos e D-ribose (sistemas **46-61**). No entanto, o total de reações possíveis a partir dos nucleosídeos, que são 14, supera ligeiramente aquele observado a partir dos blocos fundamentais, 12.

A formação dos nucleotídeos a partir da reação entre as moléculas de D-ribose-5-fosfato com as nucleobases não se apresenta como uma rota viável, visto que, do total de 12 reações em estudo (sistema **34 a 45**) apenas duas mostraram espontaneidade pelo método M06-2X, enquanto nenhuma reação é espontânea pelo funcional B3LYP. Ressaltando essa diferença de espontaneidade entre os funcionais, apenas os sistemas reacionais **1, 4, 30, 37, 40, 50-51 e 58** foram divergentes em todo o estudo em fase gás.

Um ponto importante a destacar sobre as formações de nucleotídeos a partir das moléculas de nucleosídeos, refere-se à formação destes últimos. A literatura científica mostra que a formação da ligação química entre

nucleobases e D-ribose tende a resistir à ocorrência espontânea para a formação de nucleosídeos (Hud; Fialho, 2019), exigindo vias sintéticas alternativas. Essas outras rotas reacionais podem incluir a possível desprotonação das nucleobases (Sistemas **9 a 12**) e a liberação de água pela D-ribose (Sistema **13**), rota que são exploradas neste trabalho (Sistema **14 a 17**). A literatura científica evidencia outras rotas reacionais, como a reação entre o composto D-ribose-1-fosfato com uma nucleobase (Nam et al., 2017), rota não explorada neste trabalho.

Voltando ao cenário hipotético de síntese de nucleosídeos usando a nossa rota alternativa a partir das desprotonações das nucleobases, vemos que, de acordo com os dados da Tabela 10, as desprotonações (Sistemas **9 a 12**) apresentam um alto valor de $\Delta_r G_{gas}$, indicando que essa reação não seria favorável nesse meio. Essa não favorabilidade impactaria na disponibilidade de nucleobases desprotonadas que reagiriam com a molécula de D-ribose⁺ (Sistema **13**). Falando de uma forma clara, a não disponibilidade das nucleobases desprotonadas não poderiam formar os nucleosídeos (Sistemas **14-17**), mesmo apresentando espontaneidade.

Contudo, em um cenário prebiótico, a desprotonação dessas nucleobases poderia ocorrer apenas em ambientes atmosféricos altamente energéticos, como regiões com alta ionização. Esses ambientes hipotéticos, possivelmente originados de eventos de vento solar (fluxo de partículas consistindo principalmente de elétrons e prótons), em contato com algum tipo de catalisador, poderiam facilitar a síntese de nucleosídeos por diversas vias, como sugerem estudos da literatura científica (Bizzarri et al., 2021; Saladino et al., 2017). Ainda assim, mesmo que cálculos computacionais apontem espontaneidade para algumas das reações, persiste a questão de como esses reagentes estariam presentes em fase gasosa na Terra prebiótica. Dessa forma, a síntese de nucleosídeos partindo das formas aniônicas em fase gasosa apresenta uma forte resistência em ser aceita.

No que se refere à reação direta entre nucleobase e o açúcar D-ribose para a formação dos nucleosídeos, os resultados indicaram espontaneidade apenas para a adenosina (sistema **3**), segundo ambos os funcionais B3LYP e

M06-2X. Em contraste, a síntese da citidina (sistema **2**) não se mostrou viável em nenhuma das abordagens teóricas. Para os demais nucleosídeos, guanossina (sistema **5**) e uridina (sistema **1**), observou-se divergência quanto à espontaneidade, dependendo do funcional empregado. Esse comportamento impacta diretamente o padrão de preferência reacional discutido anteriormente, uma vez que, na ausência de nucleosídeos formados por essa via, a rota subsequente para a síntese de nucleotídeos pode ficar comprometida. De modo geral, considerando as reações em fase gasosa, entre os 61 sistemas avaliados, 36 apresentaram espontaneidade com o funcional B3LYP, 44 com o M06-2X. Com ambos os funcionais de cálculo, 36 sistemas reacionais convergiram para o mesmo resultado espontâneo.

Antes de analisar as reações de formação de nucleosídeos e nucleotídeos em solução aquosa, destacaremos alguns pontos a respeito das ligações entre fosfatos, D-ribose e nucleobases em água. Assim como a ligação entre nucleobase e D-ribose é termodinamicamente desfavorável (Hud; Fialho, 2019), a ligação entre D-ribose e fosfato por meio da fosforilação é instável em meio aquoso, pois tende a sofrer hidrólise quando em contato com excesso de água (Banfalvi, 2021). Em outras palavras, mesmo que a ligação seja formada, sua tendência em solução é se romper. Essa instabilidade reacional também pode ser explicada pelo princípio de Le Chatelier, já que reações que liberam água nesse meio tendem a deslocar o equilíbrio em direção aos reagentes. Isso reflete, em parte, a instabilidade termodinâmica da formação de fitas de RNA em água, conhecida como o “problema da água” (Benner; Kim; Carrigan, 2012).

Com base nessas observações, verifica-se que as reações de síntese de nucleotídeos em água não são favoráveis experimentalmente. Agora, a partir dos resultados da Tabela 10, pode-se avaliar se, de fato, o argumento experimental é válido. Ressalta-se, contudo, que, como as simulações em solução aquosa foram realizadas por duas metodologias diferentes, seus resultados serão descritos separadamente. No primeiro momento vamos descrever os resultados obtidos pelo método de solvatação implícita, o SMD.

A partir dos resultados da Tabela 10, observa-se que as reações em solução aquosa, calculadas pelo modelo implícito SMD, apresentaram uma

redução significativa no número de processos espontâneos. Enquanto em fase gasosa foram observadas 36 reações espontâneas com o funcional B3LYP e 44 com o M06-2X, em solução aquosa esse número caiu para apenas 17 e 26, respectivamente, o que corresponde a uma diminuição aproximada de 52% e 41%. Considerando-se as 36 reações que apresentaram espontaneidade simultânea em ambos os funcionais na fase gasosa, o total foi reduzido para 17 reações em solução, representando uma queda superior a 50%.

Essa redução acentuada está associada ao aumento dos valores de $\Delta_r G_{aq}$, que tornou inviáveis diversas reações anteriormente favoráveis na fase gasosa (sistemas **3**, **13**, **26-28**, **31**, **47-48**, **54-56**, **59**). Em contrapartida, algumas reações exibiram forte estabilização em meio aquoso, como as desprotonações das nucleobases (sistemas **9-12**), fenômeno que pode ser atribuído ao efeito de equilíbrio de cargas proporcionado pela solvatação.

As reações possíveis tanto em fase gás quanto em solução aquosa, considerando a solvatação pelo método SMD em ambos os funcionais, foram as sínteses dos nucleotídeos de adenosina monofosfato (sistema **29** e **57**), guanosina monofosfato (sistema **33** e **61**), citidina monofosfato (sistema **22-25** e **53**), uridina monofosfato (sistema **21** e **49**), os nucleosídeos adenosina (sistema **16**), guanosina (sistema **17**), citidina (sistema **14**), uridina (sistema **15**) e a formação da molécula de D-ribose-5-fosfato (sistema **6** e **8**).

Por fim, analisaremos os resultados de $\Delta_r G_{aq}$ obtidos pela solvatação explícita via Dinâmica Molecular (DM). Ressalta-se que a contribuição da metodologia de solvatação explícita por DM foi utilizada apenas para a obtenção dos valores de $\Delta G_{solvatação}$, posteriormente combinados aos valores de $\Delta_r G_{gas}$ obtidos por cada funcional, conforme descrito na metodologia. Dos resultados da tabela 10, nota-se que o número de reações em fase gás cai drasticamente quando levamos em conta a solvatação clássica por DM. De um total de 36 e 44 reações espontâneas em fase gás com os funcionais B3LYP e M06-2X, apenas 10 e 14 reações permanecem espontâneas, representando uma queda de 72% e 68% aproximadamente nos sistemas reacionais possíveis.

Para comentar acerca das diferenças metodológicas para a obtenção dos valores de $\Delta_r G_{aq}$, damos destaque à forma de obtenção das energias das moléculas solvatadas em água. A metodologia por SMD simula o potencial da água dentro de uma cavidade, interações quânticas, onde a molécula será inserida. Por outro lado, a Dinâmica Molecular mede as interações clássicas no processo de interação da molécula em estudo com as moléculas explícitas de água. Segundo os dados da tabela 10, vemos uma grande diferença nos resultados de $\Delta_r G_{aq}$ pelos dois métodos de solvatação para reações que envolve íons, como os fosfatos. Assim, os diferentes métodos correlaciona as cargas iônicas de forma diferente, resultando nessas diferenças.

Como um breve comparativo entre as diferentes vias de solvatação apresentadas, o número de resultados iguais por ambos os métodos SMD e DM, entre “espontâneos” e “não espontâneos”, é de 36. Agora, levando em conta os sistemas em fase gás e em solução aquosa e considerando ambos os funcionais e metodologias de solvatação, somente a síntese do nucleotídeo citidina monofosfato (sistema **22**), dos nucleosídeos citidina, uridina, adenosina e guanosina (sistemas **14-17**) e a formação de D-ribsoe-5-fosfato (sistema **6**) são possíveis. Do total de 61 reações, apenas 6 são consideradas espontâneas em todas as modelagens teóricas.

Vale destacar que os resultados apresentados refletem apenas a interação entre os reagentes e a água, ou entre os próprios reagentes, desconsiderando a influência de outros compostos que provavelmente existiam no ambiente hostil da Terra primitiva. Em um sistema aberto, como a natureza, nada ocorre em condições de pureza absoluta: as interações moleculares e a competição entre processos que tendem a minimizar a energia do sistema tornam o cenário reacional imprevisível e fora de controle.

Assim, embora a literatura científica descreva reações observadas em condições laboratoriais, extrapolar esses resultados diretamente para a natureza prebiótica constitui uma idealização excessiva. Ressalta-se que, caso se admitam outras condições de solução ou misturas, como as soluções semi-aquosas (Lago et al., 2020), bem como a presença de compostos catalíticos, reagentes em maior pureza ou ciclos reacionais específicos, pode-se

considerar a possibilidade da ocorrência de tais processos, ainda que com grandes limitações.

Todavia, com base nos resultados obtidos neste trabalho, temos a noção que, em solução aquosa, essas reações são termodinamicamente inviáveis. As análises de espontaneidade demonstram que poucas reações são viáveis na fase gasosa e que esse número diminui ainda mais em meio aquoso, reforçando a dificuldade de síntese nesse ambiente, em concordância com dados experimentais previamente relatados.

Na sequência, serão discutidos os índices de reatividade química e as funções de Parr, com o intuito de compreender o comportamento de cada molécula frente a uma reação e, assim, propor possíveis mecanismos reacionais.

5.3 ÍNDICES DE REATIVIDADE QUÍMICA

Os índices de reatividade química é uma ferramenta poderosa que nos mostra o quão uma molécula pode ser reativa ou não, apenas analisando seus índices de nucleofilicidade, potencial químico, dureza, eletronegatividade e eletrofilicidade. Se tratando de sistemas reacionais, essa ferramenta pode ser implementada na busca de possíveis mecanismos de reações, identificando quais moléculas possuem características mais nucleofílicas ou eletrofílicas dentro de um meio reacional. Neste trabalho, os cálculos para essa análise foram realizados somente para os reagentes nucleobases e açúcar em suas formas neutras e as fontes de fosfato. Para os casos em que os resultados teóricos se apresentaram ambíguo, a literatura científica foi consultada para descartar incertezas.

A seguir, será apresentado os resultados dos índices de reatividade química para a formação dos nucleosídeos, começando pela interação entre D-ribose e as nucleobase purinas adenina e guanina, em que os resultados estão apresentados na tabela 11.

Tabela 11- Índices de reatividade química das moléculas de D-ribose, Adenina e Guanina obtidos pelo método DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G(2d,p). Valores em eV.

Índices de reatividade química	D-ribose	Adenina	Guanina
--------------------------------	----------	---------	---------

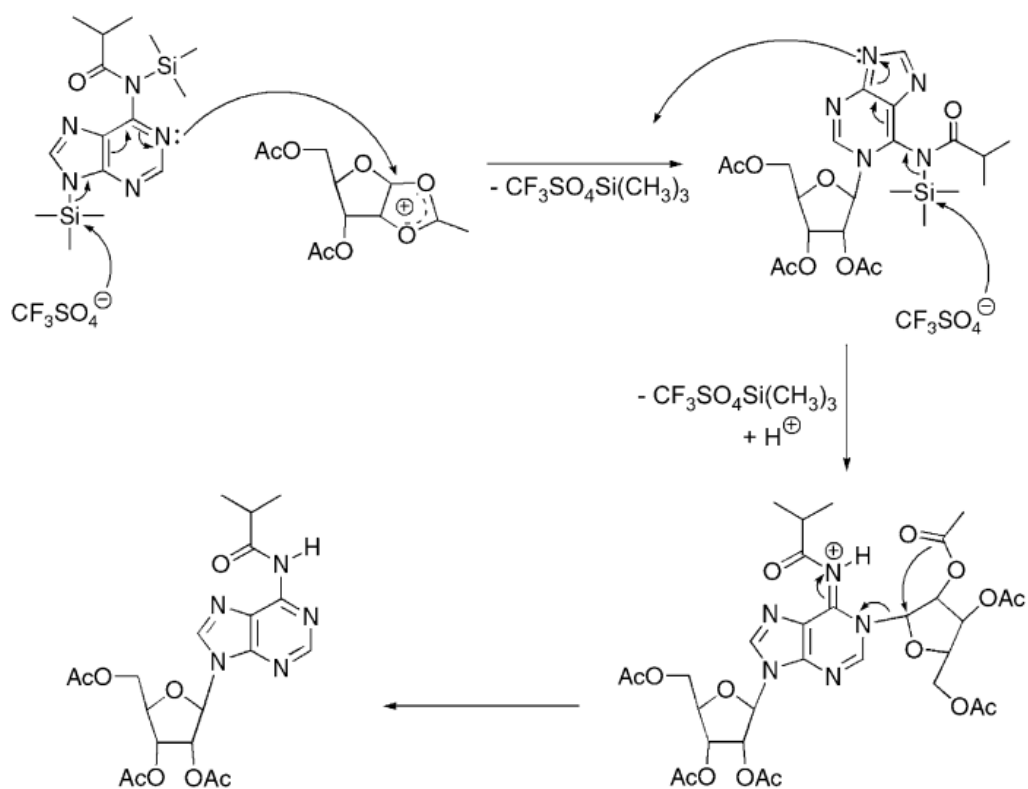
GAP	7,22	5,36	5,36
N (Nucleofilicidade)	2,05	3,15	3,40
μ (potencial químico)	-3,83	-3,66	-3,42
η (Dureza)	7,22	5,36	5,36
ω (eletrofilicidade)	1,02	1,25	1,09
X (eletronegatividade)	3,83	3,66	3,42

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

De acordo com os resultados apresentados acima, por conta de o potencial químico de D-ribose ($\mu_{\text{(D-ribose)}} = -3,83 \text{ eV}$) ser menor em relação ao da Adenina ($\mu_{\text{(Adenina)}} = -3,66 \text{ eV}$) e Guanina ($\mu_{\text{(Guanina)}} = -3,42 \text{ eV}$), temos que o fluxo de elétrons ocorre preferencialmente das nucleobases purinas para o açúcar D-ribose. Isso mostra que o açúcar é um aceitador de elétrons enquanto as nucleobases são os doadores, ou seja, as nucleobases possuem atração por núcleos quando comparadas ao açúcar D-ribose. O próprio índice de nucleofilicidade confirma este comportamento, uma vez que as nucleobases Adenina e Guanina ($N_{\text{(Adenina)}} = 3,15 \text{ eV}$ e $N_{\text{(Guanina)}} = 3,40 \text{ eV}$) possuem maiores valores desse índice que D-ribose ($N_{\text{(D-ribose)}} = 2,05 \text{ eV}$). De forma contrária, o índice de eletronegatividade exibe a preferência de elétrons por D-ribose ($X_{\text{(D-ribose)}} = 3,83 \text{ eV}$) quando comparadas as nucleobases Adenina ($X_{\text{(Adenina)}} = 3,66 \text{ eV}$) e guanina ($X_{\text{(Guanina)}} = 3,42 \text{ eV}$), por apresentar o maior valor nesse índice.

De uma forma geral, nota-se que as nucleobases purinas doam elétrons, ou agem como nucleófilos, quando reagem com a a molécula de D-ribose. Difícil é estabelecer mecanismos pensando em uma reação prebiótica ocorrendo em fase gás ou com a falta de compostos que facilite esta reação de forma a deixar a D-ribose mais suscetível ao ataque nucleofílico das purinas. Em literatura, é exibido mecanismos complexos acerca da glicosilação, ligação entre a ribose com a nucleobase, utilizando compostos que, imaginando um cenário prebiótico, seria de difícil síntese sem a necessidade de uma inteligência. Um dos mecanismos encontrados é o da ribosilação de Adenina em condições de sililação estudado por Framski e colaboradores (Framski et al., 2006) que está sendo exibido na figura 20. Através da ilustração abaixo pode ser observado o ataque nucleofílico do esqueleto estrutural de adenina no açúcar ribose.

Figura 20 - Mecanismo de reação da ribosilação mostrado por Framski e colaboradores.



Fonte: Framski et al., 2006

A seguir, será comentado sobre a reatividade química entre as pirimidinas com a molécula de D-ribose. Os índices de reatividade química das nucleobase Uracila e Citosina com o respectivo açúcar, estão exibidos na tabela 12 abaixo.

Tabela 12 - Índices de reatividade química das moléculas de D-ribose, Uracila e Citosina, obtidos pelo método DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p). Valores em eV.

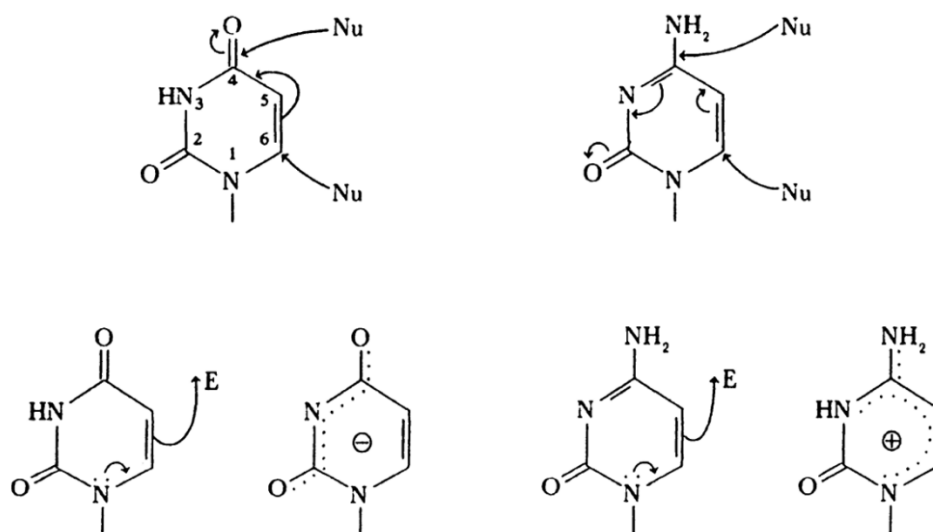
Índices de reatividade química	D-ribose	Uracila	Citosina
GAP	7,22	5,62	5,30
N (Nucleofilicidade)	2,05	2,19	2,86
μ (potencial químico)	-3,83	-4,50	-3,99
η (Dureza)	7,22	5,62	5,30
ω (eletrofilicidade)	1,02	1,80	1,50
X (eletronegatividade)	3,83	4,50	3,99

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

Dos dados apresentados na tabela acima é notado um comportamento reacional duplo entre os compostos, uma vez que, de acordo com o potencial químico, a D-ribose ($\mu_{(D-ribose)} = -3,83$ eV) age como doador de elétrons por ter um maior valor do que a Uracila ($\mu_{(uracila)} = -4,50$ eV) e Citosina ($\mu_{(citossina)} = -3,99$ eV). Porém, os índices de dureza e nucleofilicidade apontam que a uracila ($\eta_{(uracila)} = 5,62$ eV e $N_{(uracila)} = 2,19$ eV) e ctisoina ($\eta_{(citossina)} = 5,30$ eV e $N_{(citossina)} = 2,86$ eV) é reativa, a ponto de realizar ataques nucleófilos em D-ribose ($\eta_{(D-ribose)} = 7,22$ eV e $N_{(D-ribose)} = 2,05$ eV).

Dessa forma, a reação entre as nucleobases pirimídicas e o açúcar D-ribose pode ocorrer por duas vias principais: o ataque da D-ribose sobre a nucleobase ou o ataque nucleofílico da nucleobase sobre a D-ribose. De acordo com os dados obtidos, esse comportamento parece ser característico das pirimidinas, uma vez que as purinas apresentaram maior atividade nucleofílica frente à D-ribose, conforme indicado pelos índices de reatividade química apresentados na tabela 11. A literatura científica mostra que, em reações envolvendo pirimidinas, como a Uracila e Citosina, os mecanismos partem predominantemente de ataques nucleofílicos sobre a molécula D-ribose. Tohru Ueda, em sua obra, resume os diferentes tipos de reações que podem ocorrer na síntese de nucleosídeos de pirimidina. Um aspecto relevante ressaltado pelo autor é que, na porção heterocíclica dessas estruturas, podem ocorrer tanto ataques nucleofílicos quanto eletrofílicos (Ueda, 1988), como ilustrado na Figura 21.

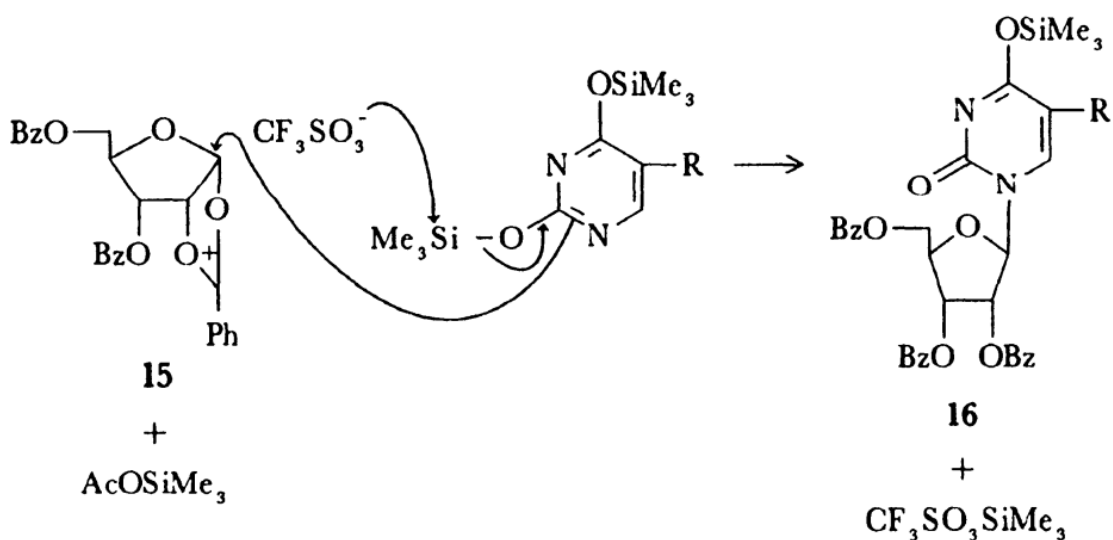
Figura 21 - Proposta de Ueda acerca das reações em nucleobases pirimídicas



Fonte: Ueda, 1988

Ueda, mostra vários tipos de tratamentos químicos em D-ribose e nas pirimidinas para que as reações possam ocorrer e ilustra mecanismos complexos, explicando com detalhe as rotas obtidas. Um desses mecanismos está ilustrado na figura 22. Nessa imagem, consta a necessidade de outros reagentes para o processo reacional, demonstrando que em um cenário prebiótico essas reações possam ser difíceis de serem ideais.

Figura 22 - Mecanismo de reação da formação de nucleosídeos pirimídicos.

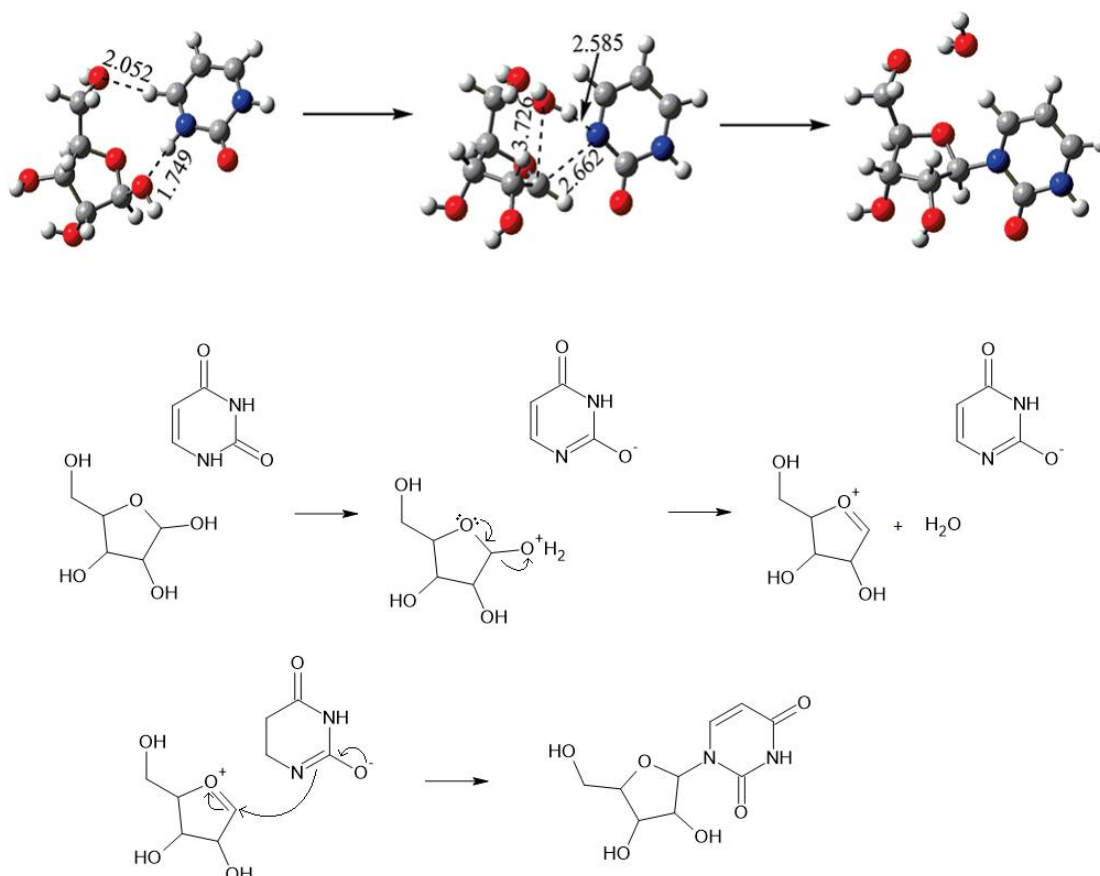


Fonte: Ueda, 1988

Claramente, os mecanismos apresentados na literatura científica, em ambos os casos de purinas e pirimidinas, não corroboram com a realidade de uma síntese ocorrendo em meio prebiótico, dada a complexidade dos reagentes utilizados e de condições controladas de reação. Alguns estudos, que concatenam resultados experimentais e cálculos teóricos, exibem rotas mais simples que, talvez, não pareça fazer sentido.

Dentro dessa linha de pesquisa teórica e experimental, o trabalho de Sheng e colaboradores mostra uma proposta de síntese que coincide com os cálculos apresentados nesta tese e que usa somente D-ribose e pirimidinas, contudo, pode ser estendido ao caso reacional das purinas. Sheng estuda a reação de formação de nucleosídeos de pirimidinas em um modelo com o cátion Mg^{2+} e sem a sua presença (Sheng et al., 2009). A ilustração da formação da ligação entre D-ribose e uma pirimidina está exibida na figura 23, onde as imagens com cores foram retiradas de seu artigo e o mecanismo proposto abaixo é uma explicação passo a passo, que serve como base para esta tese em explicar a ligação glicosídica de forma prebiótica. Vale ressaltar a necessidade de tanto purinas como pirimidinas serem desprotonadas e a hidroxila presente em D-ribose ser protonada para uma eventual liberação de água. Contudo, pensar nessa ocasião em uma atmosfera prebiótica, é uma possibilidade remota.

Figura 23 - Rota reacional prebiótica (Figura colorida) e mecanismo de reação, através da desprotonação das nucleobases e liberação de água pela d-ribose, para a formação de nucleosídeos.



Fonte: Reação em 3D proposto por Sheng et al., 2009. Mecanismo de reação em 2D elaborado pelo autor (2025).

Por fim, os índices de reatividade química dos compostos de D-ribose, ácido fosfórico e fosfatos estão apresentados na tabela 13. Como observado na Tabela apresentada, o ácido fosfórico exibe o índice de potencial químico e nucleofilicidade ($\mu_{(\text{H}_3\text{PO}_4)} = -4,73$ e $N_{(\text{H}_3\text{PO}_4)} = 0,84$ eV) menores em relação ao D-ribose ($\mu_{(\text{D-ribose})} = -3,83$ e $N_{(\text{D-ribose})} = 2,05$), além de um índice de eletronegatividade e eletrofilicidade ($\chi_{(\text{H}_3\text{PO}_4)} = 4,73$ e $\omega_{(\text{H}_3\text{PO}_4)} = 1,42$ eV) mais elevados que o açúcar ($\chi_{(\text{D-ribose})} = 3,83$ e $\omega_{(\text{D-ribose})} = 1,02$ eV). Esses resultados demonstram que o H_3PO_4 possui uma tendência clara de receber ataques nucleofílicos do açúcar D-ribose. Entretanto, as formas aniônicas do

ácido fosfórico, como o H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} e PO_4^{3-} apresentaram um outro comportamento.

Tabela 13 - Índices de reatividade química das moléculas de D-ribose, ácido fosfórico e fosfatos, obtidos pelo método DFT com funcional e base B3LYP/6-311+G (2d,p). Valores em eV.

Índices de reatividade química	D-ribose	H_3PO_4	H_2PO_4^-	HPO_4^{2-}	PO_4^{3-}
GAP	7,22	7,85	5,83	3,65	2,34
N (Nucleofilicidade)	2,05	0,84	5,53	11,92	17,04
μ (potencial químico)	-3,83	-4,73	0,55	5,86	10,32
η (Dureza)	7,22	7,85	5,83	3,65	2,34
ω (eletrofilicidade)	1,02	1,42	0,03	4,70	22,76
X (eletronegatividade)	3,83	4,73	-0,55	-5,86	-10,32

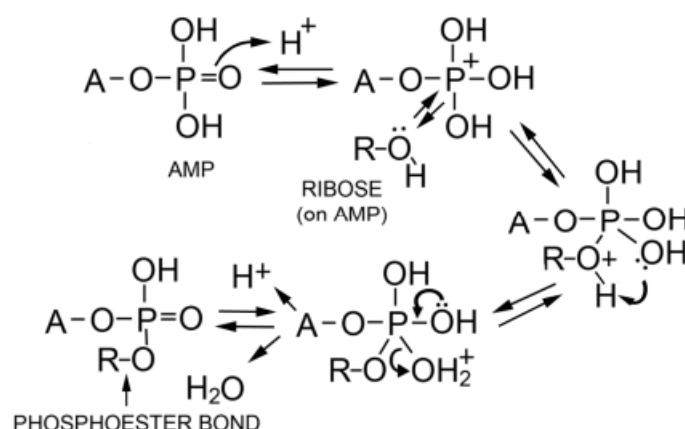
Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Segundo a tabela 13, a nucleofilicidade de D-ribose ($N_{(\text{D-ribose})} = 2,05$) é menor em relação aos fosfatos ($N_{(\text{H}_2\text{PO}_4^-)} = 5,53$; $N_{(\text{HPO}_4^{2-})} = 11,92$; $N_{(\text{PO}_4^{3-})} = 17,04$), indicando um caráter nucleofílico dos fosfatos. Seus índices de potencial químico ($\mu_{(\text{H}_2\text{PO}_4^-)} = 0,55$; $\mu_{(\text{HPO}_4^{2-})} = 5,86$ eV; $\mu_{(\text{PO}_4^{3-})} = 10,32$ eV) são superiores aos do açúcar D-ribose ($\mu_{(\text{D-ribose})} = -3,83$ eV), corroborando com a características de fluxo de elétrons por parte dos fosfatos para a molécula de D-ribose. Porém, os índices de eletrofilicidade dos fosfatos HPO_4^{2-} e PO_4^{3-} ($\omega_{(\text{HPO}_4^{2-})} = 4,70$; $\omega_{(\text{PO}_4^{3-})} = 22,76$ eV) são superiores ao açúcar D-ribose ($\omega_{(\text{D-ribose})} = 1,02$ eV), indicando uma preferência por elétrons também. Dessa forma, não se possui uma certeza sobre como de fato é o comportamento reacional quando a molécula de D-ribose interage com fontes de fosfatos.

A literatura indica que reações envolvendo substituições em compostos de fósforo podem ocorrer por dois mecanismos distintos. Um é o mecanismo dissociativo $\text{S}_{\text{N}}1$, no qual é formado um intermediário metafosfato (PO_3^-); o outro é um mecanismo associativo $\text{S}_{\text{N}}2$, no qual um nucleófilo forma uma ligação com o átomo de fósforo, com a liberação concomitante de uma molécula de água (Kolodiazhnyi; Kolodiazhna, 2017). O intermediário metafosfato é estável na fase gasosa e é observado em solventes fracamente nucleofílicos (Herschlag; Jencks, 1989; Yamamoto, 2010). Assim, a molécula de D-ribose, atuando como nucleófilo, ataca o grupo fosforil ($\text{P}=\text{O}$) dos compostos fosfatados, seja pela via $\text{S}_{\text{N}}1$ ou $\text{S}_{\text{N}}2$, estabelecendo a ligação fosfato-D-ribose.

A figura 24 exemplifica um mecanismo de ataque nucleofílico da hidroxila de D-ribose ao grupo P=O do ácido fosfórico para a formação da ligação fosfoéster. Para este mecanismo, que se encontra no trabalho de Deamer, é requerido um meio ácido e temperaturas entre 60 a 90 °C, faixa de temperatura ideal que fornece energia livre para a reação sem que ocorra a degradação dos reagentes ou produtos (Deamer, 2017). Podemos inferir que é desta maneira também que os nucleotídeos, já formados, se polimerizam para a formação de uma fita de RNA ou DNA, para a complexidade do código genético.

Figura 24 - Mecanismo de reação da formação de uma ligação fosfoéster



Fonte: Deamer, 2017

Para auxiliar na investigação do comportamento reacional da formação de nucleotídeos e nucleosídeos, as funções de Parr são uma ótima ferramenta para visualização de centros eletrofílicos e nucleofílicos em uma molécula (Domingo; Pérez; Sáez, 2013), sendo bastante útil em entender o funcionamento de reações. Esta ferramenta, junto com os índices de reatividade química, pode nos levar ao entendimento de alguns mecanismos de reação. A figura 25 exibe a topologia da densidade de spin de Mulliken das moléculas reacionais descritas nos índices de reatividade química, bem como os valores das funções de Parr para centros nucleofílicos (P_k^-) e eletrofílicos (P_k^+) nas moléculas reagentes. Para termos mais clareza acerca dos mecanismos de reação, as funções de Parr foram expandidas também para as

moléculas intermediárias que possam participar do processo reacional, como o metafosfato, que foram descritas em trabalhos experimentais.

Da figura 25 apresentada, notamos que as nuceobases adenina (**A**), guanina (**B**), uracila (**C**) e citosina (**D**) possuem centros nucleofílicos no carbono da dupla ligação C=C ($P_{k(A)}^- = 0,20$; $P_{k(B)}^- = 0,29$ $P_{k(C)}^- = 0,47$; $P_{k(D)}^- = 0,33$), no grupo NH₂ ($P_{k(A)}^- = 0,34$; e $P_{k(B)}^- = 0,11$), no carbono da ligação C=N ($P_{k(A)}^- = 0,16$; $P_{k(B)}^- = 0,25$) e no oxigênio do grupo C=O ($P_{k(B)}^- = 0,20$; $P_{k(C)}^- = 0,18$ e $0,23$; $P_{k(D)}^- = 0,48$).

Porém, a formação dos nucleosídeos com estruturas canônicas requer que grupos específicos se liguem entre as nucleobases e o açúcar D-ribose. Para as nucleobases adenina (**A**) e guanina (**B**), esses grupos não são bons centros nucleofílicos ($P_{k(A)}^- = -0,02$ e $P_{k(B)}^- = -0,05$) para estabelecer um ataque em D-ribose. Portanto, mesmo que as moléculas de adenina e guanina apresentam um maior comportamento nucleofílico frente a D-ribose segundo os índices de reatividade química, não temos a certeza de que será sintetizada as estruturas canônicas de RNA, podendo dar margens a novas estruturas. Em outras palavras, a reação entre o açúcar D-ribose e nucleobases purinas requer outras etapas ou agentes que viabilize a ligação correta entre as moléculas para a formação de nucleotídeos e nucleosídeos de RNA.

Em contrapartida a este fato das purinas, as nucleobases pirimídicas Uracila (**C**) e Citosina (**D**) corroboram com a síntese de suas estruturas de nucleosídeos e nucleotídeos canônicos, pelo fato de seus centros nucleofílicos terem bons resultados ($P_{k(C)}^- = 0,37$ e $P_{k(D)}^- = 0,20$). Isso reforça a ideia de possíveis ataques nucleofílicos pelo nitrogênio das nucleobases no açúcar, via mecanismo S_N1. Porém, por não serem os únicos bons centros nucleofílico molecular, é inegável a possibilidade da existência de outras formações estruturais não canônicas.

Analisando as funções de Parr para a molécula de D-ribose, observamos que a mesma possui centros nucleofílicos presentes no oxigênio dos grupos hidroxila (OH) ($P_{k(E)}^- = 0,03$; $0,09$; $0,14$ e $0,18$), e em C-O-C ($P_{k(E)}^- = 0,28$). Em relação aos seus centros eletrofílicos, a estrutura canônica do açúcar possui

um baixo valor presente no átomo de carbono do grupo -O-CH ($P_{k(F)}^+ = -0,49$). Porém, quando se leva em conta o mecanismo S_N1 que propõe a formação do íon oxocarbênio, vemos um aumento desse centro eletrofílico no grupo -O⁺=CH ($P_{k(G)}^+ = 0,92$). Agora esse centro molecular está propício à ataques nucleofílicos pelas nucleobases, ou outra molécula que possa existir no meio reacional. Aqui evidenciamos a importância da eliminação do grupo OH pelo açúcar para a formação do grupo oxocarbênio, que é mais suscetível aos ataques nucleofílicos, de forma a facilitar as reações de síntese de nucleotídeos e nucleosídeos.

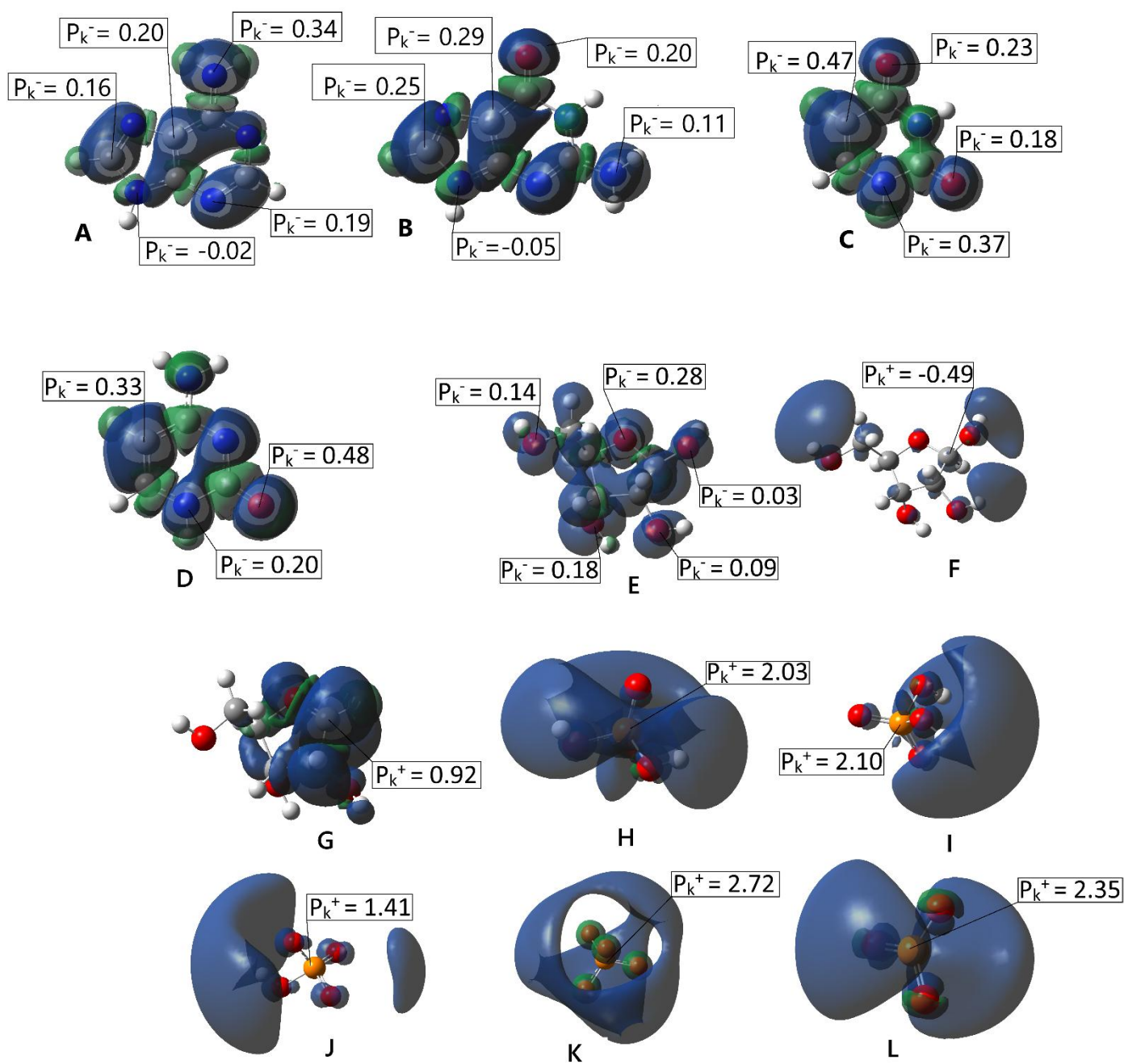
Para a análise dos centros de reatividade dos compostos de fosfatos, foi incluída nos resultados a molécula metafosfato (PO_3^-), que foi proposta como um dos intermediários dentro dos mecanismos de reação discutidas no índice de reatividade química. Dos resultados apresentados na figura 25, vemos que a molécula de H_3PO_4 bem como suas formas iônicas e a forma intermediária metafosfato, apresentou centros eletrofílicos no grupo fosforil P=O ($P_{k(H)}^+ = 2,03$, $P_{k(I)}^+ = 2,10$, $P_{k(J)}^+ = 1,41$, $P_{k(K)}^+ = 2,72$ e $P_{k(L)}^+ = 2,35$). Podemos estabelecer uma ordem decrescente dos centros eletrofílicos, na seguinte forma: íon fosfato (**K**) (PO_4^{3-}), metafosfato (**L**) (PO_3^-), $H_2PO_4^-$ (**I**), H_3PO_4 (**H**) e HPO_4^{2-} (**J**). Esses grupos são excelentes centros eletrofílicos, possuindo muita afinidade por ataques de moléculas com grupos nucleofílicos, como no caso das hidroxilas presente no açúcar D-ribose.

Esses resultados apresentados nesta seção reforçam o argumento de que as nucleobases atuam como nucleofílicas frente à D-ribose, desde que sigam um mecanismo do tipo S_N1 , envolvendo a formação de um íon oxocarbenílico no açúcar. No entanto, no caso das nucleobases do grupo das purinas, o nitrogênio responsável pela ligação com a molécula de D-ribose para a formação de nucleotídeos e nucleosídeos de RNA não constitui um centro nucleofílico eficiente. Dessa forma, a reação direta entre as moléculas pode resultar em uma maior probabilidade de gerar diferentes estruturas, distintas da conformação molecular pretendida.

O ácido fosfórico (H_3PO_4) e as formas iônicas de fosfato apresentam um centro eletrofílico no grupo fosforila (P=O). Assim, a molécula de D-ribose pode

atacar nucleofilicamente esse centro por meio de suas hidroxilas. Contudo, não se deve desconsiderar a competitividade reacional existente no meio, já que tanto nas nucleobases quanto na molécula D-ribose e nos fosfatos há múltiplos centros reacionais, muitos deles mais favoráveis do que aquele necessário à formação de nucleotídeos e nucleosídeos em um contexto prebiótico.

Figura 25 - Mapa da densidade atômica de spin e valores de Parr de Eletrofilicidade (P_k^+) e Nucleofilicidade (P_k^-) local para as moléculas reagentes. Adenina (**A**), Guanina (**B**), Uracila (**C**), Citosina (**D**), ^(a)D-ribose (**E**), ^(b)D-ribose (**F**), D-ribose⁺ (**G**), H₃PO₄ (**H**), H₂PO₄⁻ (**I**), HPO₄²⁻ (**J**), PO₄³⁻ (**K**), PO₃⁻ (**L**).



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

^(a)Topologia nucleofílica

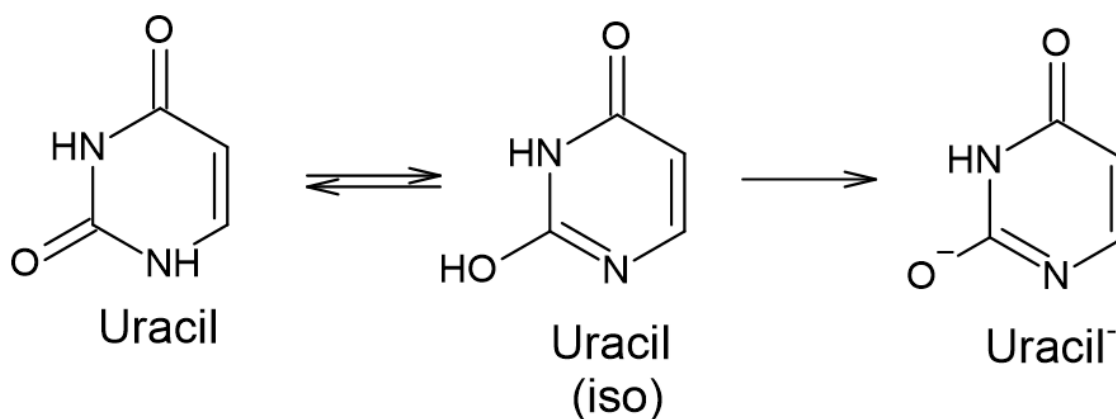
^(b)Topologia eletrofílica

5.4 BARREIRA DE ENERGIA TOTAL DAS REAÇÕES DE FORMAÇÃO DE NUCLEOSÍDEOS E NUCLEOTÍDEOS

O tópico a seguir descreverá as contribuições cinéticas para as reações de formação de nucleotídeos de RNA prebiótico do ponto de vista teórico. A forma como foi abordada as contribuições cinéticas está de acordo com as formações das ligações entre nucleobase - açúcar e açúcar - fosfatos, partindo de reações que vão desde as desprotonações das nucleobases e caminhos reacionais que possam ocorrer com o fosfato.

Antes de darmos início às discussões dos resultados, temos de fazer um adendo sobre uma dificuldade encontrada neste trabalho. Devido a imprecisões computacionais associadas à desprotonação da uracila, sua reatividade foi avaliada com base em sua estrutura isomérica, conforme ilustrado na Figura 26 (Ganguly; Kundu', 1994). Dessa forma, teremos duas barreiras de energia total para a desprotonação da uracila, uma exibindo a troca de posição do hidrogênio na molécula (Isomeria) e a segunda demonstrando o seu processo de desprotonação. Todos esses resultados constam na tabela 14. Os termos “gás” e “aq” referem ao sistema em “fase gás” e em solução “aquosa” por solvatação implícita através do método SMD.

Figura 26 - Isomerização da molécula de uracila e sua desprotonação



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

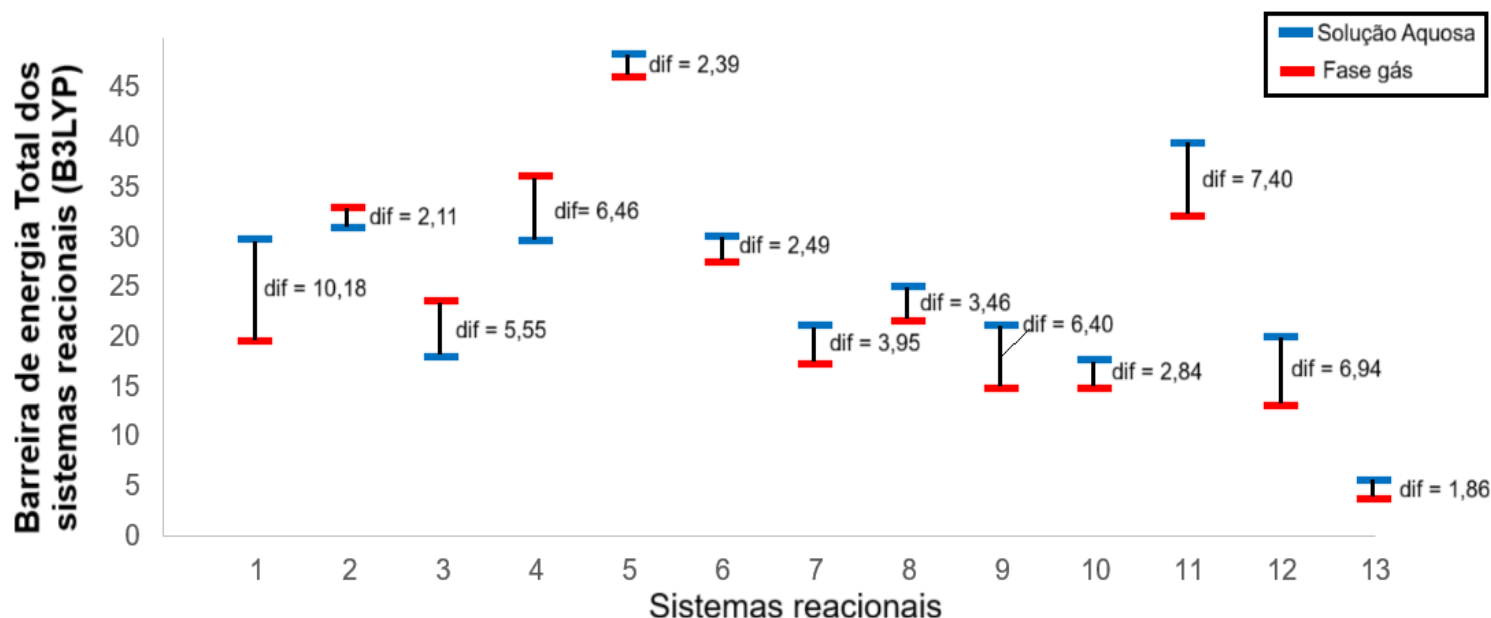
Tabela 14 - Resultados das Barreiras de energia total das etapas reacionais de formação de nucleotídeos e nucleosídeos, através do método DFT B3LYP e M06-2X com funcional e base 6-311+G (2d,p), em fase gás (gás) e em solução aquosa (aq). Valores obtidos em kCal/mol.

Sistema reacional	Reações	B3LYP (gás)	B3LYP (aq)	M06-2X (gás)	M06-2X (aq)
1	D-ribose + H ⁺ → D-ribose ⁺ + H ₂ O	19,50	29,68	25,34	26,33
2	Adenina → Adenina ⁻ + H ⁺	32,90	30,79	33,33	31,37
3	Guanina → Guanina ⁻ + H ⁺	23,44	17,89	22,68	17,80
4	Citosina → Citosina ⁻ + H ⁺	35,96	29,50	41,95	39,81
5	Uracila → Uracila(iso) ⁻ + H ⁺	45,93	48,32	45,91	48,05
6	Uracila(iso) → Uracila ⁻ + H ⁺	27,45	29,94	29,24	34,51
7	D-ribose ⁺ + Adenina ⁻ → Adenosina	17,15	21,10	14,27	17,29
8	D-ribose ⁺ + Guanina ⁻ → Guanosina	21,51	24,97	16,86	20,44
9	D-ribose ⁺ + Citosina ⁻ → Citidina	14,70	21,10	16,86	20,43
10	D-ribose ⁺ + Uracila ⁻ → Uridina	14,72	17,56	17,25	19,79
11	H ₂ PO ₄ ⁻ ⇌ Metafosfato (PO ₃ ⁻) + H ₂ O	31,95	39,35	33,37	39,04
12	Metafosfato (PO ₃ ⁻) + D-ribose → D-ribose 5-fosfato ⁻	12,94	19,88	7,72	12,30
13	D-ribose + fosfato → Ribose 5-fosfato	3,60	5,46	4,80	6,68

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

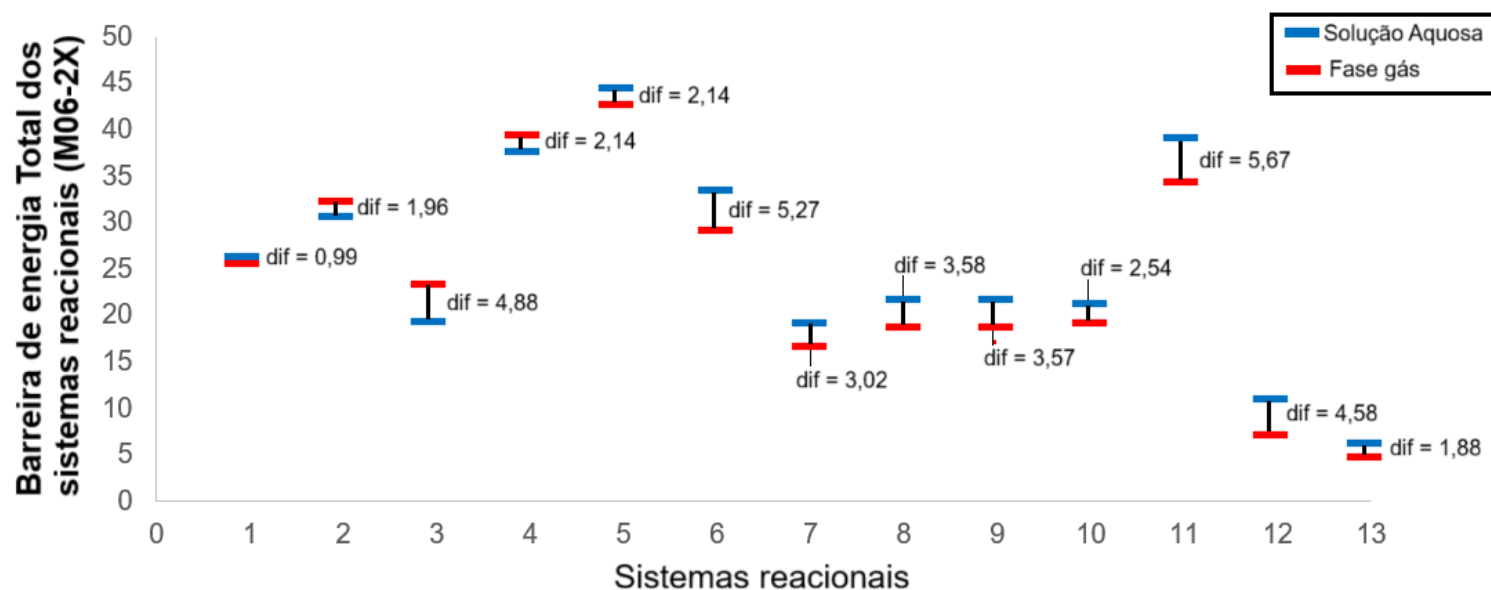
As figuras 27 e 28 abaixo exibem visualmente e graficamente a diferença entre as barreiras de energia total entre a fase gás e a solução aquosa para cada sistema reacional, de acordo com os funcionais B3LYP e M06-2X empregados. Essa representação através das figuras facilita a visualização das diferenças energéticas entre as fases gasosas e em solução aquosa.

Figura 27 - Barreira de energia total (kCal/mol) dos sistemas: **(1)** $D\text{-ribose} + H^+ \rightarrow D\text{-ribose}^+ + H_2O$; **(2)** $Adenina \rightarrow Adenina^- + H^+$; **(3)** $Guanina \rightarrow Guanina^- + H^+$; **(4)** $Citosina \rightarrow Citosina^- + H^+$; **(5)** $Uracila \rightarrow Uracila(iso)^- + H^+$; **(6)** $Uracila(iso) \rightarrow Uracila^- + H^+$; **(7)** $D\text{-ribose}^+ + Adenina^- \rightarrow Adenosina$; **(8)** $D\text{-ribose}^+ + Guanina^- \rightarrow Guanosina$; **(9)** $D\text{-ribose}^+ + Citosina^- \rightarrow Citidina$; **(10)** $D\text{-ribose}^+ + Uracila^- \rightarrow Uridina$; **(11)** $H_2PO_4^- \rightleftharpoons \text{Metafosfato } (PO_3^-) + H_2O$; **(12)** $\text{Metafosfato } (PO_3^-) + D\text{-ribose} \rightarrow D\text{-ribose 5-fosfato}$; **(13)** $D\text{-ribose} + \text{fosfato} \rightarrow \text{Ribose 5-fosfato}$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Figura 28 - Barreira de energia total (kCal/mol) dos sistemas: **(1)** $D\text{-ribose} + H^+ \rightarrow D\text{-ribose}^+ + H_2O$; **(2)** $Adenina \rightarrow Adenina^- + H^+$; **(3)** $Guanina \rightarrow Guanina^- + H^+$; **(4)** $Citosina \rightarrow Citosina^- + H^+$; **(5)** $Uracila \rightarrow Uracila(iso)^- + H^+$; **(6)** $Uracila(iso) \rightarrow Uracila^- + H^+$; **(7)** $D\text{-ribose}^+ + Adenina^- \rightarrow Adenosina$; **(8)** $D\text{-ribose}^+ + Guanina^- \rightarrow Guanosina$; **(9)** $D\text{-ribose}^+ + Citosina^- \rightarrow Citidina$; **(10)** $D\text{-ribose}^+ + Uracila^- \rightarrow Uridina$; **(11)** $H_2PO_4^- \rightleftharpoons \text{Metafosfato } (PO_3^-) + H_2O$; **(12)** $\text{Metafosfato } (PO_3^-) + D\text{-ribose} \rightarrow D\text{-ribose 5-fosfato}$; **(13)** $D\text{-ribose} + \text{fosfato} \rightarrow \text{Ribose 5-fosfato}$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Com base nos resultados apresentados na Tabela 14 e nas Figuras 27 e 28, observa-se que a barreira energética total das reações em estudo aumenta, na maioria dos casos, quando estas ocorrem em meio aquoso, o que é cineticamente desfavorável tanto pelo método B3LYP quanto pelo M06-2X.

Dos resultados apresentados na tabela, para a molécula de D-ribose liberar uma molécula de água (Sistema **1**) a partir da protonação de sua hidroxila (OH) requer vencer uma barreira de energia total de 19,50 kcal/mol para o método B3LYP e 25,34 kcal/mol para o método M06-2X em fase gasosa. Quando esse processo ocorre em solução aquosa, esses valores aumentam para 29,68 e 26,33 kcal/mol, indicando que, do ponto de vista cinético, a reação não é favorável em presença de água. Esse comportamento pode ser explicado pelo princípio de Le Chatelier, segundo o qual é improvável a formação adicional de moléculas de água em um meio já aquoso. Outro aspecto relevante é a diferença entre os valores da barreira da fase gás e solução aquosa: o método B3LYP apresentou variação de 10,18 kcal/mol (Figura 27), enquanto o M06-2X resultou em apenas 0,99 kcal/mol (Figura 28).

As reações que se mostraram cineticamente favorecidas em solução aquosa foram as desprotonações das nucleobases adenina (Sistema **2**), guanina (Sistema **3**) e citosina (Sistema **4**), evidenciadas pela diminuição das barreiras energéticas (Tabela 14; Figuras 27 e 28). Em contraste, a desprotonação da uracila não apresentou o mesmo comportamento das demais, uma vez que sua reação partiu de uma estrutura isomérica (Sistema **5**), a qual, conforme os resultados cinéticos, não representa uma via reacional viável. Considerando também os valores de ΔG_r apresentados na Tabela 1 (página 74), conclui-se que as desprotonações das nucleobases são, em geral, tanto termodinamicamente quanto cineticamente favoráveis em meio aquoso, desde que ocorram por uma via direta, sem intermediários isoméricos. Dessa forma, caso a desprotonação da uracila ocorra sem essa necessidade, há possibilidade de ser cineticamente favorecida.

A formação de nucleosídeos, resultante da ligação entre D-ribose⁺ e nucleobases⁻, apresentou barreiras energéticas moderadas (Tabela 14; Figuras 27 e 28), indicando que essas reações não exigem energias tão

elevadas quanto as reações anteriores. Entretanto, observou-se novamente o aumento das barreiras em solução aquosa, evidenciando que, nesse meio, tais reações são menos favoráveis do que em fase gasosa.

No estudo da ligação entre fosfatos e D-ribose, do ponto de vista cinético, foram considerados dois mecanismos: o associativo S_N2 (Sistema **13**), que descreve uma reação direta entre ambos, e o dissociativo S_N1 (Sistema **12**), que envolve a formação do intermediário metafosfato (PO_3^-). Esta molécula foi descrita inicialmente na seção de “*Índices de reatividade química*” (página 92) como uma proposta de reação. O esboço reacional usado para exibir sua formação foi a partir da reação inversa de $PO_3^- + H_2O \rightleftharpoons H_2PO_4^-$ (Sistema **11**), que pode ocorrer por aquecimento e eliminação de água (Yamamoto, 2010). O metafosfato também pode ser gerado por outros processos, como reações entre um nucleófilo e fosfato, hidrólise de pirofosfato ou de monoésteres (por exemplo, fosfato de metila), sob catálise ácida ou catálise por Mg^{2+} (Liu; Rossi; Pascal, 2019; Ma; Meredith; Schaefer, 1994). Os resultados da Tabela 14 mostram que a via S_N2 (Sistema **13**: 5,46 e 6,68 kcal/mol para B3LYP e M06-2X, respectivamente) é mais favorável cineticamente em meio aquoso que a via S_N1 (Sistema **12**: 19,88 e 12,30 kcal/mol), a qual requer a formação do intermediário metafosfato (Sistema **11**: 39,35 e 39,04 kcal/mol). Mesmo com esse valor baixo de barreira de energia Total através do mecanismo S_N2 , verificou-se novamente o aumento das barreiras energéticas em solução aquosa, de modo que a fase gasosa, sem água, oferece melhores condições para a ligação entre D-ribose e fosfatos pelo mecanismo S_N2 .

De forma geral, as reações que exibiram menores barreiras energéticas totais em fase gasosa são improváveis em um cenário prebiótico, uma vez que as moléculas envolvidas, de massas moleculares relativamente elevadas, dificilmente estariam disponíveis na atmosfera em comparação a constituintes simples como H_2 , N_2 e CO_2 e outros gases que existiam na Terra jovial. Por outro lado, a síntese de nucleotídeos e nucleosídeos, compostos centrais para a formação do RNA prebiótico, a partir de nucleobases, açúcares e fosfatos, não se mostraram cineticamente plausível em meio aquoso, com exceção da desprotonação das nucleobases, indicando uma outra dificuldade reacional.

Para que essas reações ocorressem, seriam necessárias quantidades de energia equivalentes ou superiores às barreiras calculadas teoricamente, possivelmente fornecidas por processos naturais como ionização por radiação, descargas elétricas ou outros fatores presentes em uma atmosfera prebiótica. Contudo, deve-se considerar que diferentes grupos funcionais poderiam competir por essa energia, preferencialmente absorvendo-a, o que afetaria as vias de desprotonação. Essa discussão, entretanto, extrapola o escopo desta tese, pois exigiria estudos em fase excitada com metodologias e funções de base específicas.

5.5 INFLUÊNCIA DO pH

O pH exerce influência significativa em sistemas reacionais, afetando tanto as cinéticas quanto os mecanismos de reação. Através dos processos de protonação e desprotonação, o pH pode alterar estruturas moleculares em solução. Tais fatores são determinantes no contexto prebiótico, uma vez que a investigação do efeito do pH permite avaliar os ambientes nos quais determinadas reações poderiam ocorrer, ou, ao contrário, descartá-los como cenários plausíveis para a origem da vida.

A relação entre pH e estabilidade molecular é evidente. Os açúcares, em geral, são instáveis em soluções ácidas ou básicas, sofrendo rápida degradação nesses meios (Larralde; Robertson; Miller, 1995). Um exemplo marcante é a ribose, que em pH 7 apresenta tempo de meia-vida de aproximadamente 73 minutos a 100 °C, enquanto a ribose-5-fosfato sobrevive apenas cerca de 7 minutos nas mesmas condições, indicando que o código genético dificilmente poderia ter se originado a partir dessa molécula (Larralde; Robertson; Miller, 1995). Esses valores são fortemente dependentes da temperatura: em pH 7 e a 0 °C, a ribose atinge um tempo de meia-vida de 44 anos, demonstrando a importância do ambiente físico-químico para sua persistência.

As nucleobases em pH neutro apresentam maior estabilidade relativa. Os tempos de meia-vida estimados são de cerca de 1 ano para adenina, 0,8

ano para guanina, 12 anos para uracila e 19 dias para citosina, sendo esses valores ainda mais elevados em temperaturas mais baixas, como a 0 °C (Levy; Miller, 1998; Shapiro, 1999).

Estudos também indicam que a síntese de nucleosídeos pode ser favorecida por variações do pH do meio reacional, em uma faixa que se estende do meio ácido (pH $\approx$ 2) ao básico (pH $\approx$ 11) (Fuller; Sanchez; Orgel, 1972) levando em conta o aquecimento da mistura. Esse processo tem um baixo rendimento de nucleosídeos canônicos (Kim; Kim, 2019). Quanto à fosforilação de D-ribose e de nucleosídeos, observou-se que a reação ocorre preferencialmente em pH levemente ácido a neutro (pH 5 a 8) (Franco et al., 2020; Lohrmann; Orgel, 1968; Stairs et al., 2017), também em presença de aquecimento, que favorece a eliminação de água, visto que as reações entre ribose, nucleobases e fosfatos liberam água para o meio.

Para avaliar a influência do pH, primeiramente discutiremos os resultados obtidos de pK_a . Partindo da obtenção de $\Delta_r G_{aq}$ para as reações de desprotonação das nucleobases adenina, guanina citosina e uracila, bem como da molécula de H_3PO_4 , foi possível calcular os valores de pK_a para cada método de solvatação realizado, SMD ou DM. Esses resultados estão apresentados na Tabela 15 abaixo.

Tabela 15 - Valores teóricos e experimentais de pK_a para as desprotonações das nucleobases adenina, guanina, citosina e uracila e da molécula de H_3PO_4 . Resultados obtidos em nível DFT com os funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p), solvatação por SMD e MD.

Reação	pK_a MD	pK_a SMD (B3LYP)	pK_a SMD (M06-2X)	pK_a (experimental)
Adenina $\rightleftharpoons$ Adenina ⁻ + H ⁺ (pK_1)	7,22	12,30	10,03	9,88
Guanina $\rightleftharpoons$ Guanina ⁻ + H ⁺ (pK_1)	7,42	12,62	10,42	9,44
Uracila $\rightleftharpoons$ Uracila ⁻ + H ⁺ (pK_1)	1,20	11,35	9,38	9,36
Uracila ⁻ $\rightleftharpoons$ Uracila ²⁻ + H ⁺ (pK_2)	3,70	21,13	17,87	13,48
Citosina $\rightleftharpoons$ Citosina ⁻ + H ⁺ (pK_1)	1,57	14,48	13,30	12,25
$H_3PO_4 \rightleftharpoons H_2PO_4^- + H^+$ (pK_1)	-15,48	1,99	1,48	2,15
$H_2PO_4^- \rightleftharpoons HPO_4^{2-} + H^+$ (pK_2)	-12,51	11,40	11,53	7,20
$HPO_4^{2-} \rightleftharpoons PO_4^{3-} + H^+$ (pK_3)	-12,89	18,61	25,18	12,32

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

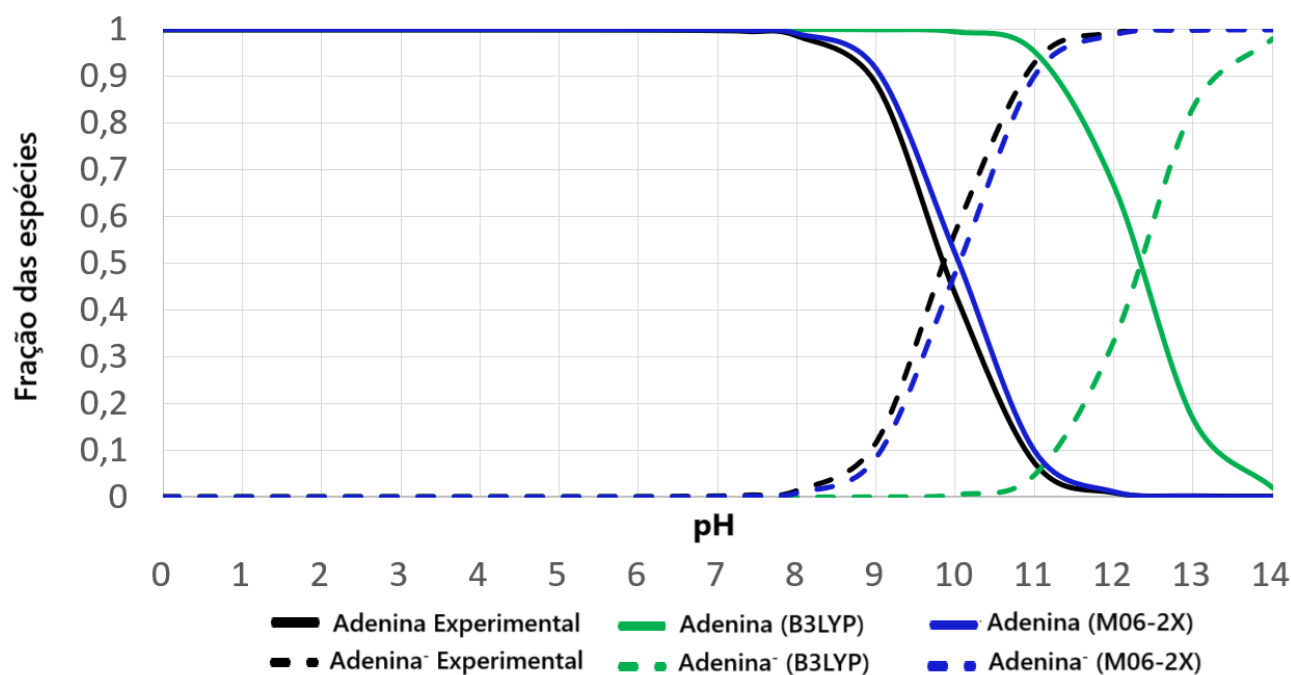
Da tabela acima, podemos afirmar que os valores teóricos de pK_1 obtidos para as nucleobases são próximas dos resultados experimentais quando são estudadas através da solvatação implícita por SMD. Damos destaque aos resultados de solvatação pelo funcional M06-2X, que obteve uma

diferença mínima de 0,02 em relação ao dado experimental para a desprotonação da uracila (pK_1). Esse ótimo resultado exhibe a boa escolha dos funcionais na metodologia empregada, mesmo que o B3LYP possua uma deficiência em descrever interações fracas. As divergências dos resultados teóricos para os experimentais começam a aparecer a partir do pK_2 para ambos os funcionais, como consta numa análise geral dos valores teóricos em comparação com resultados experimentais.

Os valores de pK_a s obtidos através da solvatação explícita por DM não apresentaram bons valores em relação aos dados experimentais. A maior divergência se encontra nos resultados de pK_a s das desprotonações de H_3PO_4 , que apresentou valores negativos. Este dado indica que a metodologia empregada para mensurar valores teóricos de pK_a s usando solvatação explícita é sensível ao tipo de estruturas a ser calculado, como por exemplo na quantidade de oxigênios presentes na molécula ou em suas cargas formais. Como os valores de pK_a s das reações partem de $\Delta_r G_{aq}$, podemos usar seus resultados para explicar a diferença dos valores de pK_a s entre os métodos SMD e MD. Uma vez que os resultados obtidos de $\Delta_r G_{aq}$ de desprotonação das moléculas por MD são menores que as obtidas pelo método SMD, seus valores de pK_a s também irão ser.

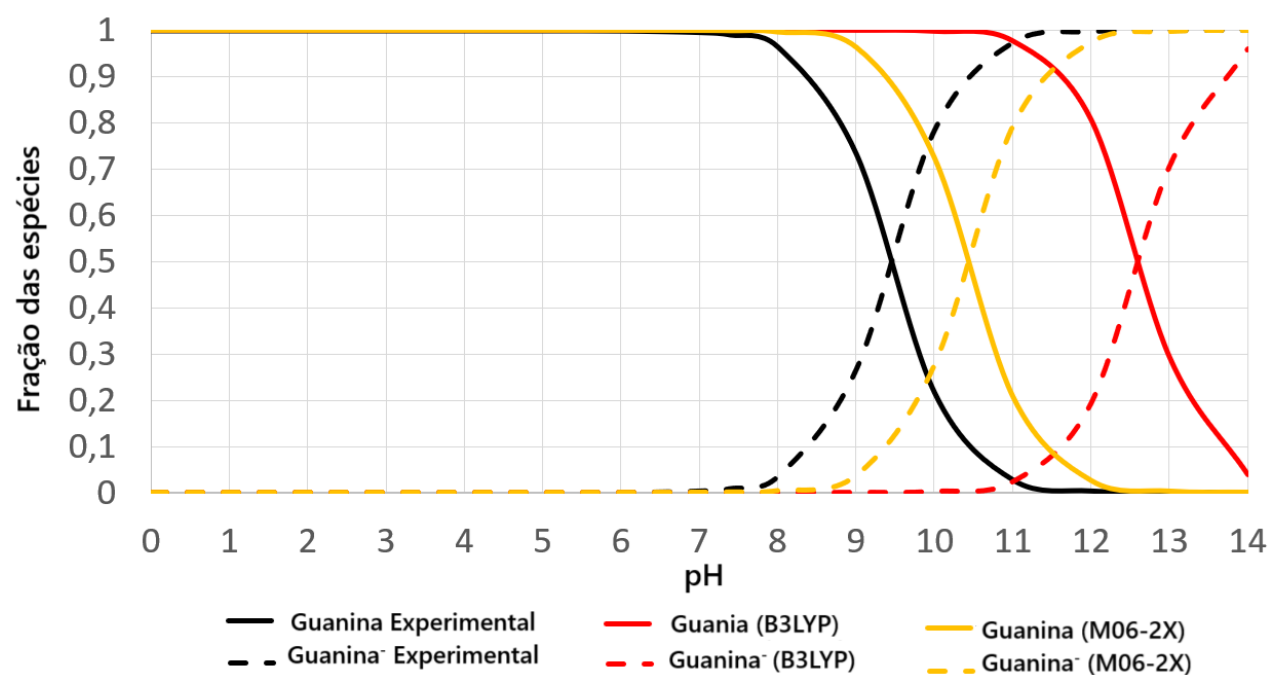
Com os dados obtidos de pK_a , podemos descrever a fração das espécies ao longo do pH. Com esse método empregado, podemos analisar a variação das estruturas neutras e aniônicas das moléculas e suas frações ao longo do pH. As figuras 26, 27, 28, 29 e 30 contam com os dados de composição fracional variando com o pH, obtidos somente por solvatação SMD, uma vez que os resultados através de DM não foram satisfatórios.

Figura 29 - Fração das espécies molares da reação de desprotonação da molécula de adenina ao longo do pH. Resultados obtidos através da solvatação explícita por SMD com os funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p)



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Figura 30 - Fração das espécies molares da reação de desprotonação da molécula de guanina ao longo do pH. Resultados obtidos através da solvatação explícita por SMD com os funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p).



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Figura 31 - Fração das espécies molares da reação de desprotonação da molécula de citosina ao longo do pH. Resultados obtidos através da solvatação explícita por SMD com os funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p).

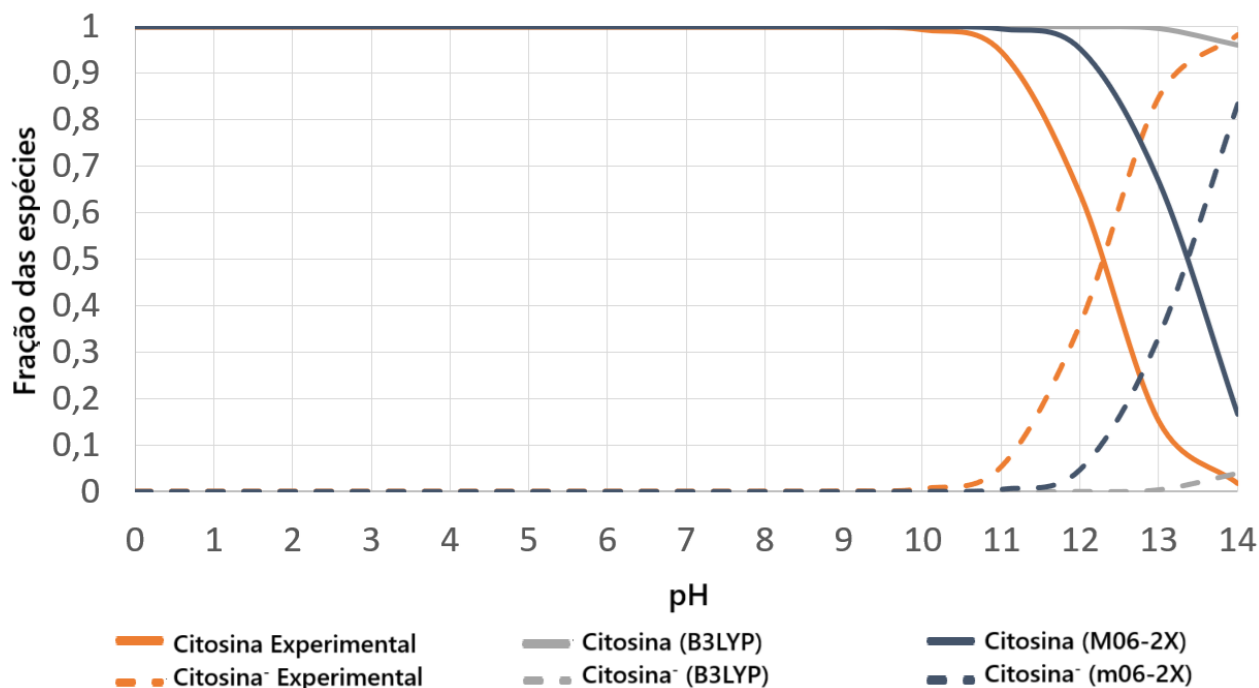


Figura 32 - Fração das espécies molares da reação de desprotonação da molécula de uracila ao longo do pH. Resultados obtidos através da solvatação explícita por SMD com os funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p).

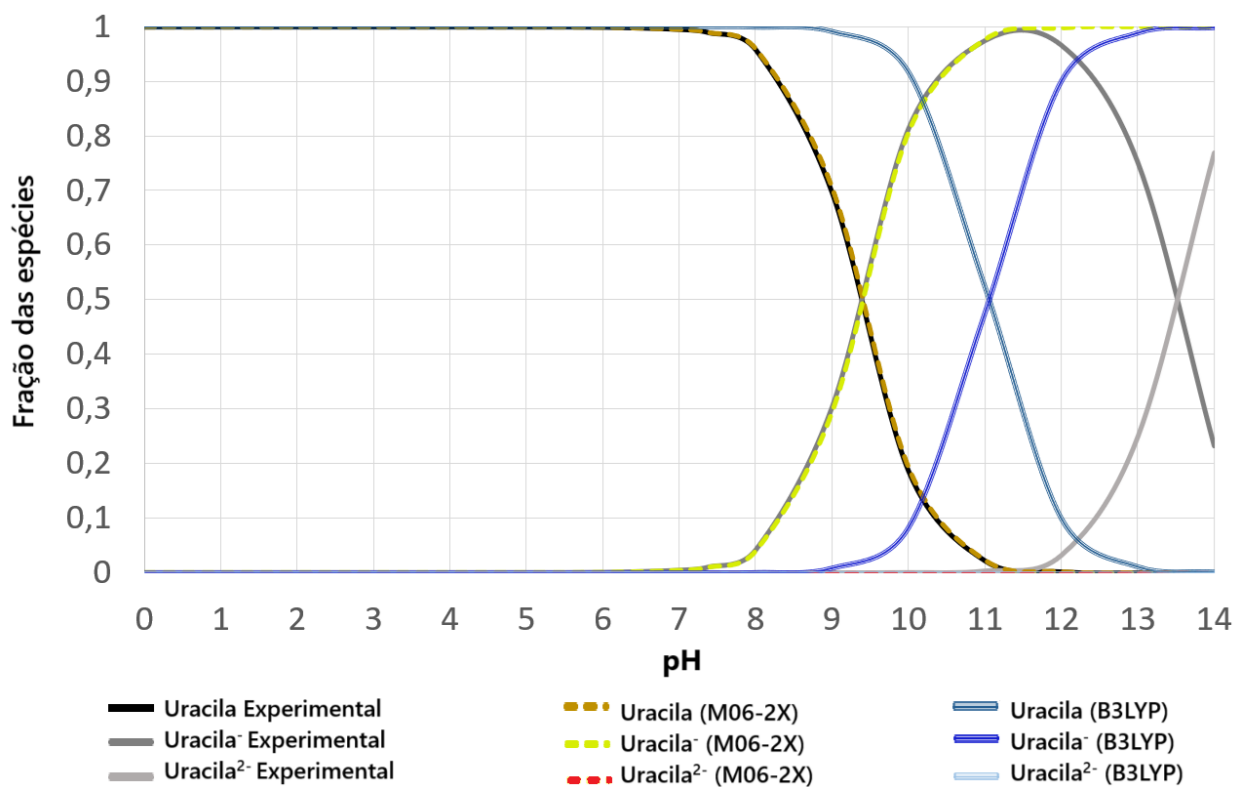
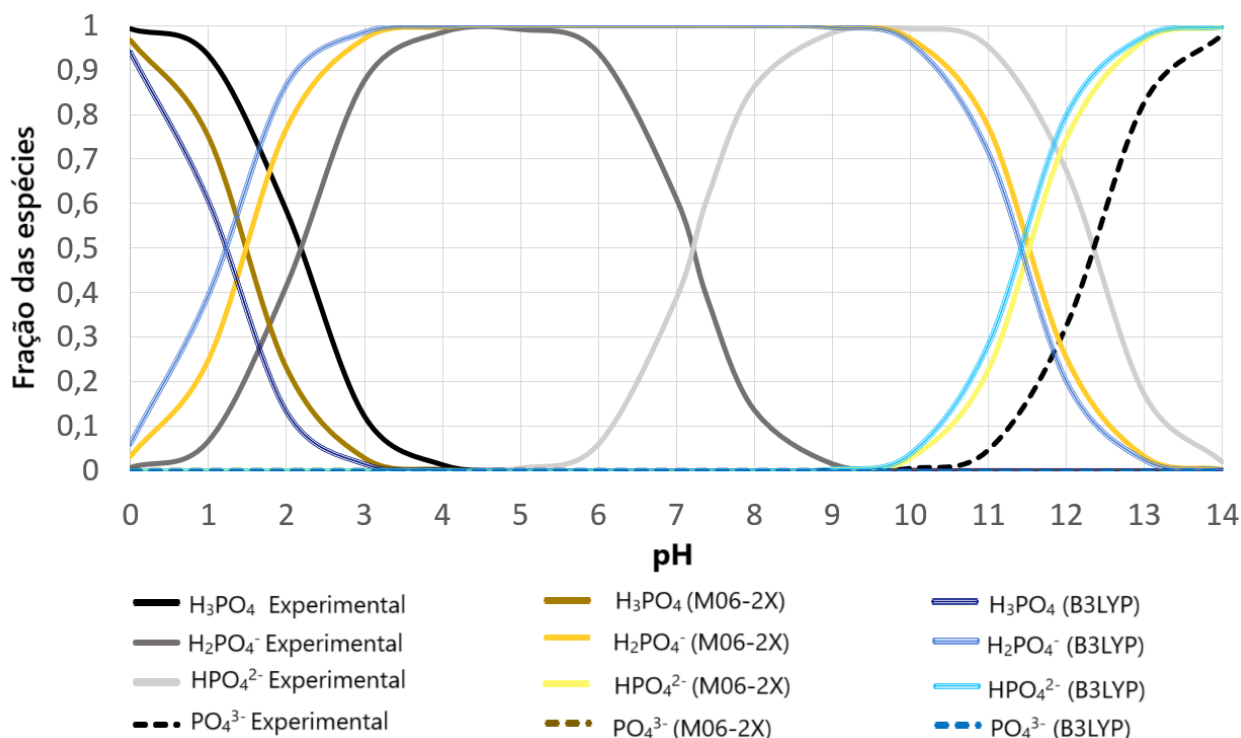


Figura 33 - Fração das espécies molares da reação de desprotonação da molécula de H_3PO_4 ao longo do pH. Resultados obtidos através da solvatação explícita por SMD com os funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p).



A partir das figuras apresentadas, observa-se, com base nos dados experimentais e nos cálculos de solvatação SMD, que as formas aniônicas das nucleobases adenina e guanina começam a surgir em meio básico, aproximadamente em pH 8 para ambos. De modo semelhante, a uracila passa a apresentar formas aniônicas a partir de pH 8, enquanto a citosina apenas em pHs mais elevados, próximos de 11. Assim, em ambientes ácidos pode predominar sistemas de reações entre o açúcar D-ribose e as nucleobases em suas formas neutras. Já em condições básicas, as reações envolvem tanto nucleobases neutras quanto aniônicas, em proporções que variam de acordo com o pH.

No caso das desprotonações do ácido fosfórico (H_3PO_4), verifica-se que, ao longo da variação de pH, coexistem diferentes espécies aniônicas. Considerando os processos de fosforilação, conhecidos por ocorrer em condições de pH levemente ácido (≈ 5) até levemente básico (≈ 8) (Franco et al., 2020; Lohrmann; Orgel, 1968; Stairs et al., 2017), observa-se que as espécies predominantes no meio reacional são H_2PO_4^- e HPO_4^{2-} . Nessas condições,

pode ocorrer a formação do intermediário metafosfato (PO_3^-) a partir de H_2PO_4^- mediante aquecimento. Consequentemente, as reações entre fosfatos e D-ribose e/ou nucleosídeos podem seguir mecanismos $\text{S}_{\text{N}}1$ e $\text{S}_{\text{N}}2$, levando à formação de d-ribose-5-fosfato e nucleotídeos carregados (1- e 2-), em vez de espécies neutras.

A literatura também indica que o pH dos oceanos primitivos variou de aproximadamente 6,6 para 7,0 e até 8,2 ao longo das eras geológicas (Cuéllar-Cruz, 2021). Caso esses compostos estivessem disponíveis nesses ambientes, especialmente em condições neutras a básicas, as reações tenderiam a ocorrer com predominância de espécies iônicas. Tais observações corroboram com os resultados discutidos por (Gull, 2014), que demonstrou como diferentes valores de pH modulam distintos caminhos reacionais e que processos como a fosforilação são mais favorecidos em condições neutras e básicas, em associação à dependência da temperatura.

6 CONCLUSÃO

A origem da vida é um tema fascinante, misterioso e as vezes controverso. Tentar explicar a complexidade da vida através de simples reações pode parecer algo imaginário ou irreal. Os constituintes atmosféricos e terrestres da Terra prebiótica, as condições de temperatura e pressão ambientes, os ajustes minuciosos de pHs de lagos e mares e uma forte contribuição do espaço sideral devem ser finamente ajustados para que haja uma pequena possibilidade da vida existir em nosso planeta. Essa vida não poderia se perpetuar se não fosse construído um maquinário que conserve as informações de “sobrevivência” ao meio hostil da Terra. A esse maquinário, chamamos de código genético.

Esta tese se concentrou na formação prebiótica do código genético a partir da teoria do RNA-World. Para tanto, foi levado em conta as postulações clássicas da formação do RNA, partindo das reações entre nucleobases, açúcar D-ribose e fosfatos, desconsiderando outros tipos de reagentes e processos reacionais. Encontramos dentro da área teórica e computacional as

ferramentas necessárias para o estudo dessas reações, evidenciando as energias envolvidas nos processos estudados.

Diante do exposto nesta tese, foi observado a extrema dificuldade na síntese de nucleotídeos de uma forma prebiótica tanto através de dados experimentais já publicados quanto dos cálculos teóricos realizados. É com clareza que a reação entre os reagentes principais, como as nucleobases, fosfato e açúcar para a formação do código genético, requer outras vias mais complexas para a formação de um RNA prebiótico.

As reações de síntese prebiótica do código genético através das nucleobases, fosfatos e açúcar D-ribose em fase gasosa possuem uma maior probabilidade de ocorrerem do que as reações em solução aquosa. Dessa forma, existe uma forte crítica em relação a teorias que idealizam que a vida surgiu através de fontes hidrotermais ou em rios ou lagos. As formações das ligações entre esses compostos são instáveis em presença da água, como foi argumentado por dados experimentais e corroborado com resultados teóricos deste trabalho. Através do ponto de vista termodinâmico, observamos que o número de reações espontâneas em fase gasosa decai quando as mesmas são estudadas em solução aquosa. A contribuição do estudo cinético corrobora com esse argumento, uma vez que houve um aumento nos valores da barreira de energia total em água para a formação das ligações entre as moléculas. Dessa forma, tanto do ponto de vista termodinâmico quanto cinético torna o meio aquoso o menos propício para essas reações ocorrerem. Essa é uma consideração bastante forte que afeta a busca da origem da vida não somente em nosso planeta, mas em outros também. A existência, ou assinatura, de água em um meio abiótico não é uma garantia de que possa existir vida, como conhecemos.

A única saída para tais reações ocorrerem espontaneamente é com o uso de outros compostos como catalizadores, solventes e manipulação de outras variáveis, como pressão e temperatura, que possam auxiliar na reação, como exibido em alguns trabalhos referenciados que apontam mecanismos de reações que tratam sobre o assunto. Porém, o uso de tais abordagens aumentará a complexidade reacional, deixando margens à dúvida sobre a possibilidade prebiótica dessas reações ocorrerem.

Os mecanismos teóricos descritos neste trabalho foram acompanhados de dados experimentais para um melhor embasamento. Os resultados mostraram que o estabelecimento da química ligação entre nucleobases e o açúcar D-ribose vem através de um mecanismo S_N1 , com a formação de um íon oxocarbênio em D-ribose. A ligação química entre o açúcar e os fosfatos podem surgir através de dois mecanismos: dissociativo S_N1 com a formação do intermediário metafosfato e o associativo S_N2 , através da reação direta entre os reagentes. Dos resultados, o mecanismo S_N2 é mais favorável do ponto de vista cinético por possuir os menores valores de barreira de energia total, sem a necessidade da formação de uma molécula intermediária.

Caso de fato haja possibilidade dessas reações ocorrerem em meio aquoso, o pH ideal para a síntese prebiótica varia de levemente ácido até pHs básicos. Dentro dessa faixa podemos encontrar uma grande variação de nucleobases desprotonadas. A grande questão que ficará inconclusiva diz respeito à estabilidade desses reagentes dentro dessa faixa de pH e em temperatura variada, uma vez que moléculas como a D-ribose possui tempos de meia vida cerca de minutos em temperaturas altas, o que impacta diretamente na possibilidade de síntese prebiótica.

Portanto, conclui-se nesta tese que as reações prebióticas de síntese de nucleotídeos de RNA através das nucleobases, fosfatos e D-ribose não corroboram com um cenário prebiótico plausível, considerando-as improváveis. As dificuldades relacionadas as interações dos reagentes com a água, um solvente considerado universal, é um forte fator a não aceitar essa ideia clássica. Mesmo havendo propostas reacionais onde é exigido reagentes ultrapuros, condições ambiente de laboratório e uma boa estabilidade dos produtos formados não se tem garantia de que a vida pode ser concebida prebioticamente.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AYUKAWA, Shotaro; ENOMOTO, Toshihiko; KIGA, Daisuke. RNA world. *In: Astrobiology: From the Origins of Life to the Search for Extraterrestrial Intelligence*. [S.l.]: Springer Singapore, 2019. p. 77–90.

BANFALVI, Gaspar. **Prebiotic pathway from ribose to RNA formation**. *International Journal of Molecular Sciences* MDPI AG, 2 abr. 2021.

BECKE, A. D. Density functional calculations of molecular bond energies. *The Journal of Chemical Physics*, v. 84, n. 8, p. 4524–4529, 1986.

BECKER, Sidney *et al.* Wet-dry cycles enable the parallel origin of canonical and non-canonical nucleosides by continuous synthesis. *Nature Communications*, v. 9, n. 1, 1 dez. 2018.

BENNER, Steven A.; KIM, Hyo Joong; CARRIGAN, Matthew A. Asphalt, Water, and the Prebiotic Synthesis of Ribose, Ribonucleosides, and RNA. *Accounts of Chemical Research*, v. 45, n. 12, p. 2025–2034, 18 dez. 2012.

BERENDSEN, H. J. C. *et al.* Molecular dynamics with coupling to an external bath. *The Journal of Chemical Physics*, v. 81, n. 8, p. 3684–3690, 1984.

BILLINGHURST, Brant E.; OLADEPO, Sulayman A.; LOPPNOW, Glen R. pH-Dependent UV resonance raman spectra of cytosine and Uracil. *Journal of Physical Chemistry B*, v. 113, n. 20, p. 7392–7397, 21 maio 2009.

BIZZARRI, Bruno Mattia *et al.* Meteorite-catalyzed intermoleculartrans-glycosylation produces nucleosides under proton beam irradiation. *RSC Advances*, v. 11, n. 31, p. 19258–19264, 14 maio 2021.

BRYANT, David E. *et al.* Hydrothermal modification of the Sikhote-Alin iron meteorite under low pH geothermal environments. A plausibly prebiotic route to activated phosphorus on the early Earth. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, v. 109, p. 90–112, 5 maio 2013.

BUSSI, Giovanni; DONADIO, Davide; PARRINELLO, Michele. Canonical sampling through velocity rescaling. **Journal of Chemical Physics**, v. 126, n. 1, 2007.

CASASNOVAS, Rodrigo *et al.* Theoretical pKa calculations with continuum model solvents, alternative protocols to thermodynamic cycles. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 114, n. 20, p. 1350–1363, 15 out. 2014.

CASTRO-ALVAREZ, Alejandro *et al.* Importance of the Electron Correlation and Dispersion Corrections in Calculations Involving Enamines, Hemiaminals, and Aminals. Comparison of B3LYP, M06-2X, MP2, and CCSD Results with Experimental Data. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 24, p. 11977–11985, 18 dez. 2015.

CHEN, Edward C. M.; HERDER, Charles; CHEN, Edward S. The experimental and theoretical gas phase acidities of adenine, guanine, cytosine, uracil, thymine and halouracils. **Journal of Molecular Structure**, v. 798, n. 1–3, p. 126–133, 23 out. 2006.

CLARK, Timothy *et al.* Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III. The 3-21+G basis set for first-row elements, Li–F. **Journal of Computational Chemistry**, v. 4, n. 3, p. 294–301, 1983.

CLEMENTI, E.; DAVIS, D. R. Electronic Structure of Large Molecular Systems. **Journal of Computational Physics**, v. 2, p. 223–244, 1967.

CUÉLLAR-CRUZ, Mayra. Influence of Abiotic Factors in the Chemical Origin of Life: Biomorphs as a Study Model. **ACS Omega**, v. 6, n. 13, p. 8754–8763, 6 abr. 2021.

CUSTODIO, R.; MORGON, N. H. The Density-Functional Theory. **Quimica Nova**, v. 18, p. 44–55, 1995.

DEACON, Terrence W. How Molecules Became Signs. **Biosemiotics**, v. 14, n. 3, p. 537–559, 1 dez. 2021.

DEAMER, David. The role of lipid membranes in life's origin. **Life**, v. 7, n. 1, 1 mar. 2017.

DEVOE, H.; WASIK, Stanley P. Aqueous Solubilities and Enthalpies of Solution of Adenine and Guanine. **Journal of Solution Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 51–60, 1984.

DITCHFIELD, R.; MILLER, D. P.; POPLE, J. A. Self-consistent molecular orbital methods. xi. molecular orbital theory of NMR chemical shifts. **The Journal of Chemical Physics**, v. 54, n. 10, p. 4186–4193, 1971.

DOMINGO, Luis R.; PÉREZ, Patricia; SÁEZ, José A. Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic Parr functions. **RSC Advances**, v. 3, n. 5, p. 1486–1494, 7 fev. 2013.

DOMINGO, Luis R.; RÍOS-GUTIÉRREZ, Mar; PÉREZ, Patricia. Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity. **Molecules**, v. 21, n. 6, 1 jun. 2016.

DUARTE, Hélio Anderson. Índices de reatividade química a partir da Teoria do Funcional de Densidade: Formalismo e perspectivas. **Química Nova**, v. 24, n. 4, p. 501–508, 2001.

ERNZERHOF, Matthias; SCUSERIA, Gustavo E. Perspective on “inhomogeneous electron gas”. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 103, n. 3–4, p. 259–262, 1999.

ESSMANN, Ulrich *et al.* A smooth particle mesh Ewald method. **The Journal of Chemical Physics**, v. 103, n. 19, p. 8577–8593, 1995.

FINE, Jacob L.; PEARLMAN, Ronald E. On the origin of life: an RNA-focused synthesis and narrative. **RNA**, v. 29, n. 8, 2023.

FORSTER, Anthony C. Revisiting the Extinction of the RNA World. **Biochemistry**, v. 61, n. 9, p. 749–751, 3 maio 2022.

FRAMSKI, Grzegorz *et al.* A reinvestigated mechanism of ribosylation of adenine under silylating conditions. **Tetrahedron**, v. 62, n. 43, p. 10123–10129, 23 out. 2006.

FRANCO, A. *et al.* Synthesis of ribonucleotides from the corresponding ribonucleosides under plausible prebiotic conditions within self-assembled supramolecular structures. **New Journal of Chemistry**, v. 44, n. 6, p. 2206–2209, 14 fev. 2020.

FUKUI, Kenichi. The path of Chemical Reactions-The IRC Approach. **American Chemical Society**, v. 14, n. 2, p. 1–6, 1981.

FULLER, William D.; SANCHEZ, Robert A.; ORGEL, Leslie E. Studies in Prebiotic Synthesis VI. Synthesis of Purine Nucleosides. **J. Mol. Biol.**, v. 67, p. 25–33, 1972.

GALANO, Annia; ALVAREZ-IDABOY, Juan Raúl. A computational methodology for accurate predictions of rate constants in solution: Application to the assessment of primary antioxidant activity. **Journal of Computational Chemistry**, v. 34, n. 28, p. 2430–2445, 30 out. 2013.

GANGULY, Sonali; KUNDU', Kiron K. Protonation/deprotonation energetics of uracil, thymine, and cytosine in water from e.m.f./spectrophotometric measurements. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 72, p. 1120–1126, 1994.

GILBERT, Walter. The RNA world. **Nature**, v. 319, 20 fev. 1986.

GRAAF, R.; VISSCHER, J.; SCHWARTZ, W. A plausibly prebiotic synthesis of phosphonic acids. **Nature**, v. 378, n. 30, p. 474–477, 1995.

GRAY, Montgomery; BOWLING, Paige E.; HERBERT, John M. Comment on “Benchmarking Basis Sets for Density Functional Theory Thermochemistry Calculations: Why Unpolarized Basis Sets and the Polarized 6-311G Family Should Be Avoided”. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 127, n. 48, p. 10295–10306, 7 dez. 2023.

GRIMME, Stefan. Density functional theory with London dispersion corrections. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 1, n. 2, p. 211–228, mar. 2011.

GULL, Maheen. Prebiotic Phosphorylation Reactions on the Early Earth. **Challenges**, v. 5, n. 2, p. 193–212, 18 jul. 2014.

HAO, Jihua *et al.* Cycling phosphorus on the Archean Earth: Part II. Phosphorus limitation on primary production in Archean ecosystems. **Geochimica et Cosmochimica Acta**, v. 280, p. 360–377, 1 jul. 2020.

HARIHARAN, P. C.; POPLE, J. A. The Influence of Polarization Functions on Molecular Orbital Hydrogenation Energies. **Theoret. chim. Acta (Berl.)**, v. 28, p. 213–222, 1973.

HEHRE, W. J.; STEWART, R. F.; POPLE, J. A. Self-consistent molecular-orbital methods. I. Use of gaussian expansions of slater-type atomic orbitals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 51, n. 6, p. 2657–2664, 1969.

HERSCHLAG, Daniel; JENCKS, William P. Evidence that metaphosphate monoanion is not an intermediate in solvolysis reactions in aqueous solution. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 1, p. 7579–7585, 1989.

HERSKOVITS, Theodore T.; HARRINGTON, John P. Solution Studies of the Nucleic Acid Bases and Related Model Compounds. Solubility in Aqueous Alcohol and Glycol Solutions. **Biochemistry**, v. 11, n. 25, p. 4800–4811, 1972.

HESS, Berk *et al.* LINCS: A Linear Constraint Solver for Molecular Simulations. **J Comput Chem**, v. 18, p. 1463–1472, 1997.

HIGGS, Paul G. The effect of limited diffusion and wet–dry cycling on reversible polymerization reactions: Implications for prebiotic synthesis of nucleic acids. **Life**, v. 6, n. 2, 1 jun. 2016.

HIGGS, Paul G.; LEHMAN, Niles. **The RNA World: Molecular cooperation at the origins of life. Nature Reviews Genetics** Nature Publishing Group, 11 jan. 2015.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3, 1964.

HUD, Nicholas; FIALHO, David. **RNA nucleosides built in one prebiotic pot.** **Science**American Association for the Advancement of Science, , 4 out. 2019.

IKEHARA, Kenji. How Did Life Emerge in Chemically Complex Messy Environments? **Life**, v. 12, n. 9, 1 set. 2022.

IKEHARA, Kenji. The first genetic system was established not in the top-down manner (RNA world hypothesis) but in the bottom-up manner (GADV hypothesis). **European Society of Medicine**, v. 12, 31 jul. 2024.

JÄNTSCHI, Lorentz. Structure–property relationships for solubility of monosaccharides. **Applied Water Science**, v. 9, n. 2, 1 mar. 2019.

JOYCE, Gerald F.; SZOSTAK, Jack W. Protocells and RNA self-replication. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 10, n. 9, 1 set. 2018.

JUNIOR, Earle Silva Araujo. **Estudo teórico da reação de polimerização do HCN em rotas abiossintéticas dos blocos fundamentais necessários à vida**: Universidade Federal do Amazonas, 2020.

KASPRZHITSKII, Anton *et al.* Adsorption mechanism of aliphatic amino acids on kaolinite surfaces. **Applied Clay Science**, v. 226, 1 set. 2022.

KAUR, Sarabjeet; SHARMA, Purshotam; WETMORE, Stacey D. Can Cyanuric Acid and 2,4,6-Triaminopyrimidine Containing Ribonucleosides be Components of Prebiotic RNA? Insights from QM Calculations and MD Simulations. **Chemphyschem: a European journal of chemical physics and physical chemistry**, v. 20, n. 11, p. 1425–1436, 4 jun. 2019.

KELLY, Casey P.; CRAMER, Christopher J.; TRUHLAR, Donald G. Adding explicit solvent molecules to continuum solvent calculations for the calculation

of aqueous acid dissociation constants. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 110, n. 7, p. 2493–2499, 23 fev. 2006a.

KELLY, Casey P.; CRAMER, Christopher J.; TRUHLAR, Donald G. Aqueous solvation free energies of ions and ion-water clusters based on an accurate value for the absolute aqueous solvation free energy of the proton. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 110, n. 32, p. 16066–16081, 17 ago. 2006b.

KIM, Hyo Joong; KIM, Justin. A Prebiotic Synthesis of Canonical Pyrimidine and Purine Ribonucleotides. **Astrobiology**, v. 19, n. 5, p. 669–674, 1 maio 2019.

KITADAI, Norio; MARUYAMA, Shigenori. Origins of building blocks of life: A review. **Geoscience Frontiers**, v. 9, n. 4, p. 1117–1153, 1 jul. 2018.

KLIMOVICH, Pavel V.; SHIRTS, Michael R.; MOBLEY, David L. Guidelines for the analysis of free energy calculations. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 29, n. 5, p. 397–411, 1 maio 2015.

KOLODIAZHNYI, Oleg I.; KOLODIAZHNA, Anastasy. **Nucleophilic substitution at phosphorus: stereochemistry and mechanisms. Tetrahedron Asymmetry** Elsevier Ltd, , 15 dez. 2017.

KOONIN, Eugene V. *et al.* The replication machinery of LUCA: Common origin of DNA replication and transcription. **BMC Biology**, v. 18, n. 1, 9 jun. 2020.

KOOPMANS, T. UBER DIE ZUORDNUNG VON WELLENFUNKTIONEN UND EIGENWERTEN ZU DEN, EINZELNEN ELEKTRONEN EINES ATOMS. **Physica**, v. 1, n. 1–6, p. 104–113, 1934.

KRZACZKOWSKA, J.; GIERSEWSKI, J.; SŁÓSAREK, G. **Solubility of Adenine and Kinetin in Water-Ethanol Solutions** *Journal of Solution Chemistry*. [S.l.: S.n.].

KVENVOLDEN, Keith *et al.* Evidence for extraterrestrial amino-acids and Hydrocarbons in the Murchison meteorite. **Nature**, v. 228, 5 dez. 1970.

LAGO, Jennifer L. *et al.* The Prebiotic Provenance of Semi-Aqueous Solvents. **Origins of Life and Evolution of Biospheres**, v. 50, n. 1–2, p. 1–14, 1 jun. 2020.

LARRALDE, Rosa; ROBERTSON, Michael P.; MILLER, Stanley L. Rates of decomposition of ribose and other sugars: Implications for chemical evolution (RNA world/pre-RNA world/ribose stability). **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 92, p. 8158–8160, 1995.

LASCHUK, Eduardo Fischli. **UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL INSTITUTO DE QUÍMICA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA Novo Formalismo Semi-Empírico para Cálculos Químico-Quânticos**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005.

LEAL, Régis; NETO, José. A QUÍMICA QUÂNTICA NA COMPREENSÃO DE TEORIAS DE QUÍMICA ORGÂNICA. **Quim. Nova**, v. 33, n. 5, p. 1211–1215, 2010.

LEVY, Matthew; MILLER, Stanley L. The stability of the RNA bases: Implications for the origin of life (nucleobase hydrolysisRNA worldchemical evolution). **Biochemistry**, v. 95, p. 7933–7938, 8 maio 1998.

LINAHL *et al.* **GROMACS 2019.3**. Zenodo, 2019.

LIU, Ziwei; ROSSI, Jean Christophe; PASCAL, Robert. How prebiotic chemistry and early life chose fosfato. **Life**, v. 9, n. 1, 1 mar. 2019.

LOHRMANN, R.; ORGEL, L. E. Prebiotic Synthesis: Phosphorylation in Aqueous Solution. **Science**, v. 161, p. 64–66, 1968.

LU, Lilin *et al.* An improved B3LYP method in the calculation of organic thermochemistry and reactivity. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 1015, p. 64–71, 1 jul. 2013.

MA, Buyong; MEREDITH, Cynthia; SCHAEFER, Henry F. Pyrofosfato Structures and Reactions: Evaluation of Electrostatic Effects on the

Pyrofosfatos with and without Alkali Cations. **J. Phys. Chem**, v. 98, p. 8216–8223, 1994.

MAEDA, Satoshi *et al.* **Intrinsic reaction coordinate: Calculation, bifurcation, and automated search.** *International Journal of Quantum Chemistry* John Wiley and Sons Inc., , 1 fev. 2015.

MAGRINO, Théo; PIETRUCCHI, Fabio; SAITTA, A. Marco. Step by Step Strecker Amino Acid Synthesis from Ab Initio Prebiotic Chemistry. **Journal of Physical Chemistry Letters**, v. 12, n. 10, p. 2630–2637, 18 mar. 2021.

MALDE, Alpeshkumar K. *et al.* An Automated force field Topology Builder (ATB) and repository: Version 1.0. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 7, n. 12, p. 4026–4037, 13 dez. 2011.

MARENICH, Aleksandr V.; CRAMER, Christopher J.; TRUHLAR, Donald G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 113, n. 18, p. 6378–6396, 7 maio 2009.

MELLI, Alessio *et al.* Spectroscopic Characterization of 3-Aminoisoxazole, a Prebiotic Precursor of Ribonucleotides. **Molecules**, v. 27, n. 10, 1 maio 2022.

MILLER, Stanley L. A Production of Amino Acids Under Possible Primitive Earth Conditions. **Science**, v. 117, 13 fev. 1953.

MIRZAEI, Saber; IVANOV, Maxim V.; TIMERGHAZIN, Qadir K. Improving Performance of the SMD Solvation Model: Bondi Radii Improve Predicted Aqueous Solvation Free Energies of Ions and p Ka Values of Thiols. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 123, n. 44, p. 9498–9504, 7 nov. 2019.

MORGON, Nelson Henrique. **COMPUTAÇÃO EM QUÍMICA TEÓRICA: INFORMAÇÕES TÉCNICAS.** *Quim. Nova.* Disponível em: <<http://canario.iqm.unicamp.br>>.

MÜLLER, Felix *et al.* A prebiotically plausible scenario of an RNA–peptide world. **Nature**, v. 605, n. 7909, p. 279–284, 12 maio 2022.

NAM, Inho *et al.* Abiotic production of sugar fosfatos and uridine ribonucleoside in aqueous microdroplets. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 114, n. 47, p. 12396–12400, 21 nov. 2017.

NEVEU, Marc; KIM, Hyo Joong; BENNER, Steven A. **The “strong” RNA world hypothesis: fifty years old.** **Astrobiology**, 2013.

OCHTERSKI, Joseph W.; PH, D. Thermochemistry in Gaussian. **Gaussian Inc Pittsburgh PA**, v. 264, n. 1, p. 1–19, 2000.

OPARIN, A. I. **The origin of life.** Moscow: FOREIGN LANGUAGES PUBLISHING HOUSE, 1955.

ORTIZ-RODRÍGUEZ, Luis A.; HOEHN, Sean J.; CRESPO-HERNÁNDEZ, Carlos E. On the Photostability of Cyanuric Acid and Its Candidature as a Prebiotic Nucleobase. **Molecules**, v. 27, n. 4, 1 fev. 2022.

PALASCAK, Matthew W.; SHIELDS, George C. Accurate Experimental Values for the Free Energies of Hydration of H^+ , OH^- , and H_3O^+ . **Journal of Physical Chemistry A**, v. 108, n. 16, p. 3692–3694, 22 abr. 2004.

PARR, Robert G.; PEARSON, Ralph G. **Absolute Hardness: Companion Parameter to Absolute Electronegativity**. **J. Am. Chem. SOC.** [S.l.: S.n.].

PARR, Robert; YANG, Weitao. **Density-Functional Theory of Atoms and Molecules.** [S.l.: S.n.].

PASEK, Matthew A. Thermodynamics of Prebiotic Phosphorylation. **Chemical Reviews**, v. 120, n. 11, p. 4690–4706, 10 jun. 2020.

PEDROZA, A. C. Teoria do Funcional de Densidade- Uma Possível Solução para o Problema de Muitos Elétrons da Mecânica Quântica. **Physicae Organum • Brasília**, v. 2, n. •, 2016.

PEREIRA DOS SANTOS JUNIOR, Ariosvaldo; JOSÉ, Marco V.; TORRES DE FARIAS, Sávio. From RNA to DNA: Insights about the transition of informational molecule in the biological systems based on the structural proximity between the polymerases. **BioSystems**, v. 206, 1 ago. 2021.

PÉREZ-VILLA, Andrea *et al.* Synthesis of RNA Nucleotides in Plausible Prebiotic Conditions from ab Initio Computer Simulations. **Journal of Physical Chemistry Letters**, v. 9, n. 17, p. 4981–4987, 2018.

PUZZARINI, Cristina; ALESSANDRINI, Silvia. Interstellar Ices: A Factory of the Origin-of-Life Molecules. **ACS Central Science**, v. 10, n. 1, p. 13–15, 24 jan. 2024.

RAO, Y. V. Subba. Building blocks of life in meteorites may lead to panspermia origin of life. **International Journal of Research -GRANTHAALAYAH**, v. 9, n. 11, p. 235–251, 9 dez. 2021.

REICHARDT, Christian. Solvents and solvent effects: An introduction. **Organic Process Research and Development**, v. 11, n. 1, p. 105–113, jan. 2007.

RIBEIRO, Raphael F. *et al.* Prediction of SAMPL2 aqueous solvation free energies and tautomeric ratios using the SM8, SM8AD, and SMD solvation models. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 24, n. 4, p. 317–333, 2010.

SALADINO, Raffaele *et al.* From formamide to RNA: the roles of formamide and water in the evolution of chemical information. **Research in Microbiology**, v. 160, n. 7, p. 441–448, set. 2009.

SALADINO, Raffaele *et al.* Proton irradiation: A key to the challenge of N-glycosidic bond formation in a prebiotic context. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 1 dez. 2017.

SANKARAN, Neeraja. The RNA World at Thirty: A Look Back with its Author. **Journal of Molecular Evolution**, v. 83, n. 5, p. 169–175, 1 dez. 2016.

SCHMID, Nathan *et al.* Definition and testing of the GROMOS force-field versions 54A7 and 54B7. **European Biophysics Journal**, v. 40, n. 7, p. 843–856, jul. 2011.

SCHWARTZ, Alan W. Phosphorus in prebiotic chemistry. *In*: Royal Society, 29 out. 2006.

SEN, Sudeshna; PAL, Uttam; MAITI, Nakul C. PKa determination of d-ribose by Raman spectroscopy. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 118, n. 4, p. 909–914, 30 jan. 2014.

SEYBOLD, Paul G.; SHIELDS, George C. Computational estimation of pKa values. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 5, n. 3, p. 290–297, 1 maio 2015.

SHAPIRO, Robert. Prebiotic cytosine synthesis: A critical analysis and implications for the origin of life. **Proc. Natl. Acad. Sci**, v. 96, p. 4396–4401, 1999.

SHARMA, Seema; LEE, Jeehiun K. Acidity of adenine and adenine derivatives and biological implications. A computational and experimental gas-phase study. **Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 24, p. 8360–8365, 29 nov. 2002.

SHENG, Yinghong *et al.* Comprehensive investigation of the energetics of pyrimidine nucleoside formation in a model prebiotic reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 44, p. 16088–16095, 2009.

SINGH, Surendra V. *et al.* Extraterrestrial Impacts Creating Architectures for Life. **Journal of the Indian Institute of Science**, v. 103, n. 3, p. 909–917, 1 jul. 2023.

STAIRS, Shaun *et al.* Divergent prebiotic synthesis of pyrimidine and 8-oxo-purine ribonucleotides. **Nature Communications**, v. 8, 19 maio 2017.

STEELE, A.; TOPORSKI, J. K. W.; MCKAY, D. S. The Terrestrial Contamination of Meteorites. An Update. **Meteorites & Planetary Science**, v. 36, n. 9, p. 5420, 2001.

STEPHEN BINKLEY, J.; POPLE, John A.; HEHRE, Warren J. Self-consistent Molecular Orbital Methods. 2 1. Small Split-Valence Basis Sets for First-Row Elements. **American Chemical Society**, v. 102, 1980.

THANGAMANI, Arunvel; ARUMUGANAINAR, Deepavalli. Emergence of information processing in biological systems and the origin of life. **Communicative and Integrative Biology**, v. 17, n. 1, 2024.

TISSANDIER, Michael D. *et al.* The Proton's Absolute Aqueous Enthalpy and Gibbs Free Energy of Solvation from Cluster-Ion Solvation Data. **Journal of Physical Chemistry**, v. 102, p. 7787–7794, 1998.

TONER, Jonathan D.; CATLING, David C. A carbonate-rich lake solution to the fosfato problem of the origin of life. **PNAS**, v. 117, p. 883–888, 2019.

UEDA, Tohru. **Chemistry of Nucleosides and Nucleotides**. [S.l.: S.n.]. v. 1

VANOMMESLAEGHE, K. *et al.* CHARMM general force field: A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields. **Journal of Computational Chemistry**, v. 31, n. 4, p. 671–690, mar. 2010.

WESTALL, Frances *et al.* Setting the geological scene for the origin of life and continuing open questions about its emergence. **Frontiers in Astronomy and Space Sciences**, v. 9, 5 jan. 2023.

WESTHEIMER, F. H. Polyribonucleic acids as enzymes. **Nature**, v. 319, p. 534–535, 13 fev. 1986.

YAMAGATA, Y. *et al.* Volcaninc prodcuton of polyfosfatos and its relevance to prebiotic evolution. **Nature**, v. 352, p. 516–519, 1991.

YAMAMOTO, Takeshi. Preferred dissociative mechanism of fosfato monoester hydrolysis in low dielectric environments. **Chemical Physics Letters**, v. 500, n. 4–6, p. 263–266, 19 nov. 2010.

ZHAO, Yan; TRUHLAR, Donald G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, n. 1–3, p. 215–241, maio 2008.

ZHAO, Ze Run; WANG, Xiao. A plausible prebiotic selection of ribose for RNA - formation, dynamic isolation, and nucleotide synthesis based on metal-doped-clays. **Chem**, v. 7, n. 12, p. 3292–3308, 9 dez. 2021.

ZIESCHE, Paul; KURTH, Stefan; PERDEW, John P. Density functionals from LDA to GGA. **Computational Materials Science**, v. 11, p. 122–127, 1998.

8. MATERIAL SUPLEMENTAR

Anexo I – Otimização geométrica. coordenadas cartesianas (x, y e z) das moléculas usadas para o estudo da síntese de nucleotídeos de RNA.

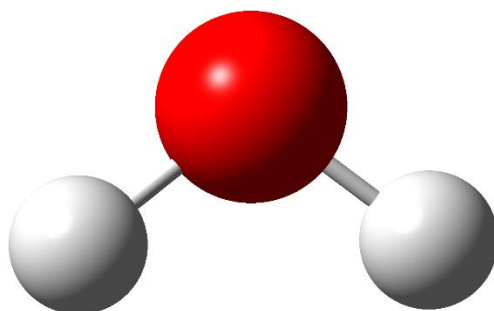


Figura S1. Estrutura otimizada da molécula de água.

Tabela S1. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de água

B3LYP/6-311+G(2d,p)			
	x	y	z
O	0.000000	0.000000	0.116959
H	0.000000	0.765206	-0.467834
H	0.000000	-0.765206	-0.467834

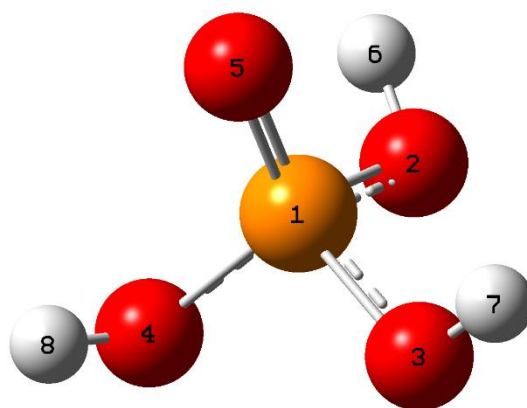


Figura S2. Estrutura otimizada da molécula de H₃PO₄.

Tabela S2. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de H_3PO_4

B3LYP/6-311+G(2d,p)			
	x	Y	z
P	-0.00028700	-0.00063900	0.11657000
O	0.08469600	1.43168900	-0.58200100
O	1.19817300	-0.78209700	-0.59030300
O	-1.27641700	-0.63985900	-0.59743500
O	-0.00540100	-0.00888400	1.58371100
H	-0.39328300	2.10386100	-0.07927000
H	2.01770300	-0.71356600	-0.08367200
H	-1.62853000	-1.38750700	-0.09737800

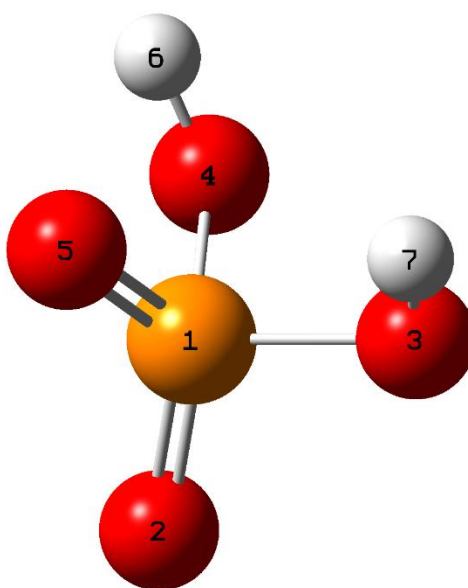


Figura S3. Estrutura otimizada da molécula de H_2PO_4^- .

Tabela S3. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de H_2PO_4^- .

B3LYP/6-311+G(2d,p)			
	x	Y	z
P	0.00000300	0.10812600	0.13606600
O	0.00004500	1.58587000	0.26685000
O	-1.28875400	-0.30931200	-0.83300500
O	1.28873900	-0.30938400	-0.83300000
O	-0.00002700	-0.87733600	1.27220800

H	1.57926900	-1.17033800	-0.51270600
H	-1.57934000	-1.17024400	-0.51270500

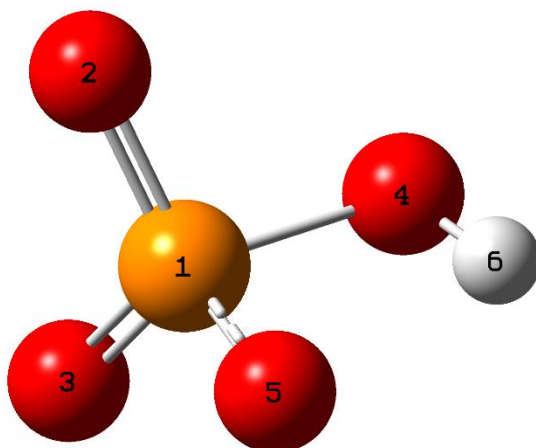


Figura S4. Estrutura otimizada da molécula de HPO_4^{2-} .

Tabela S4. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de HPO_4^{2-} .

B3LYP/6-311+G(2d,p)			
	x	y	z
P	0.15483300	0.00001300	0.06875800
O	0.88224200	-1.29108400	-0.31282600
O	0.88171500	1.29140200	-0.31281000
O	-1.30020700	-0.00021400	-0.93820800
O	-0.50919400	-0.00009100	1.46432500
H	-1.95893500	-0.00029300	-0.23521500

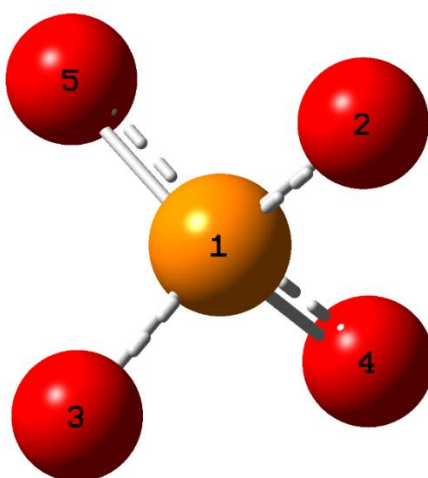


Figura S5. Estrutura otimizada da molécula de PO_4^{3-} .

Tabela S5. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de PO_4^{3-} .

B3LYP/6-311+G(2d,p)			
	x	y	z
P	0.00000000	0.00000000	0.00000000
O	0.91847200	0.91847200	0.91847200
O	-0.91847200	-0.91847200	0.91847200
O	0.91847200	-0.91847200	-0.91847200
O	-0.91847200	0.91847200	-0.91847200

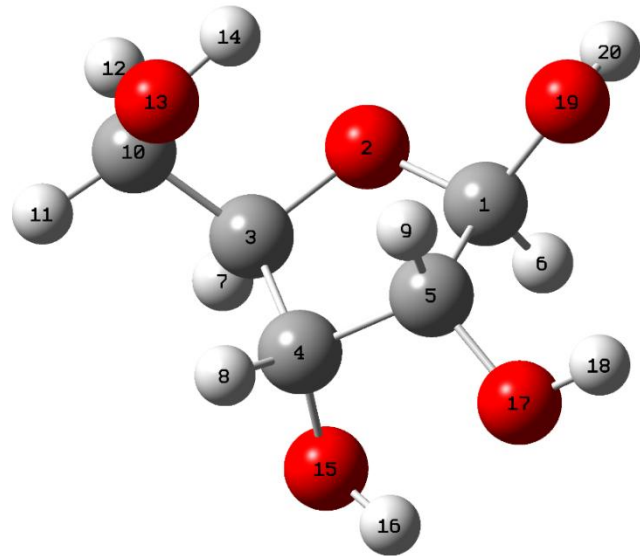


Figura S6. Estrutura otimizada da molécula de D-ribose.

Tabela S6. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de D-ribose.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	0.91399900	0.90554000	-0.53724600	H	-2.97817800	0.49440000	-0.71862500
O	-0.42578800	0.87891600	-1.00753000	O	-2.26754600	0.44642100	1.24145900
C	-1.03384500	-0.40133000	-0.70110200	H	-1.91171400	1.33655800	1.12939700
C	-0.02098600	-1.18228900	0.15007400	O	0.63234800	-2.12629300	-0.69038000
C	0.94305300	-0.09262400	0.61758900	H	1.48480600	-2.33554200	-0.28523200
H	1.59807300	0.60448000	-1.34017100	O	2.21665300	-0.65087100	0.89085500
H	-1.19009300	-0.94873000	-1.63606400	H	2.79726400	0.04087800	1.22675400
H	-0.50128800	-1.68606300	0.99310600	O	1.24565400	2.18055700	-0.06094800
H	0.53112000	0.40383800	1.50162400	H	1.33398600	2.78421700	-0.80750800

C	-2.37998100	-0.13619100	-0.05185900	H	-2.90798400	-1.08251900	0.08433600
----------	-------------	-------------	-------------	----------	-------------	-------------	------------

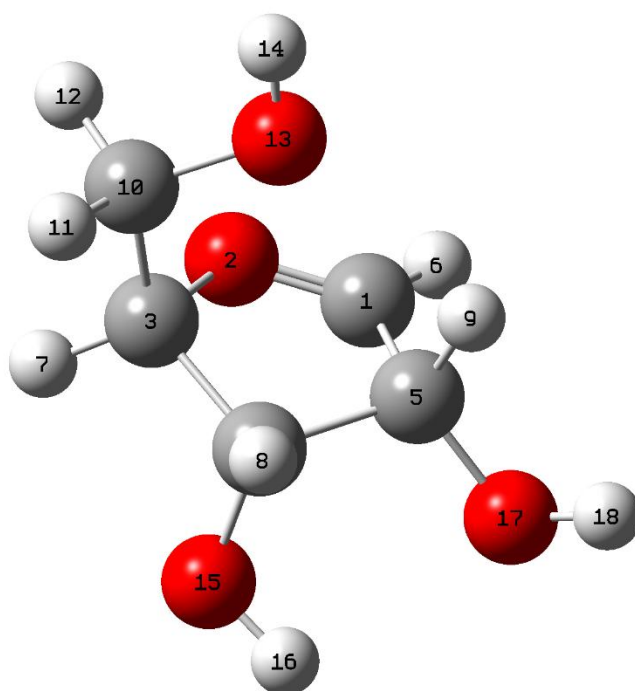


Figura S7. Estrutura otimizada da molécula de D-ribose*.

Tabela S7. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de D-ribose*.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	0.46332600	-1.01934900	1.01448900	C	-2.15219400	0.37260900	-0.18117900
O	-0.44377700	-0.28834200	1.45099100	H	-2.48347100	1.19238800	-0.82988100
C	-0.82456900	0.78220700	0.40297700	H	-2.88579100	0.25216500	0.62182200
C	0.39792300	0.77146600	-0.51491200	O	-1.95183200	-0.83350800	-0.90114600
C	0.95010500	-0.67935000	-0.35906400	H	-2.79230300	-1.16681500	-1.23737300
H	0.82868800	-1.81858400	1.65905000	O	1.29650100	1.70960600	0.00672300
H	-0.89526900	1.69643300	0.98722500	H	2.16505900	1.60418200	-0.40634300
H	0.11641000	0.97563300	-1.55130300	O	2.33940400	-0.76165300	-0.45768400
H	0.41065200	-1.34898800	-1.04243400	H	2.60610700	-1.36073400	-1.16569400

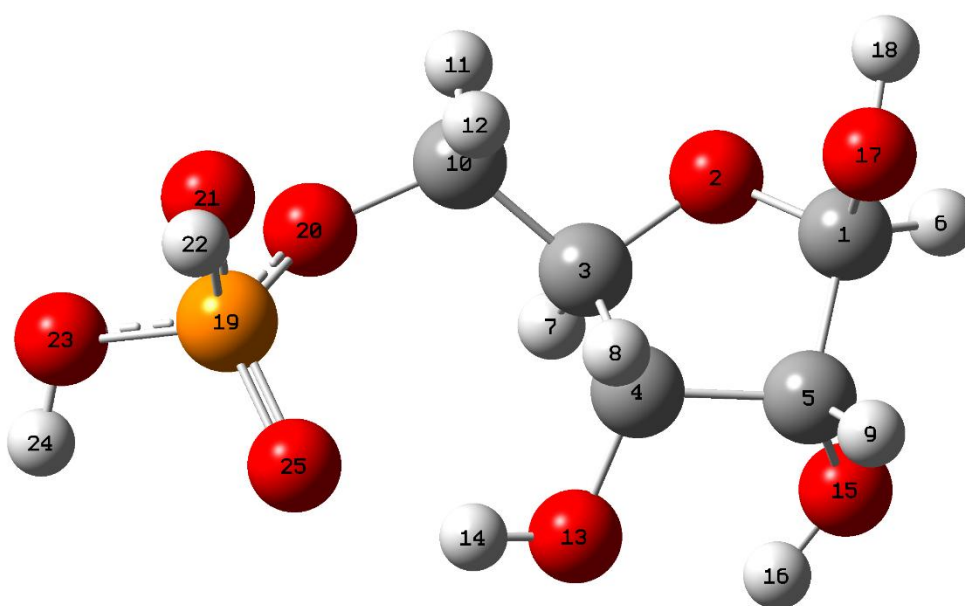


Figura S8. Estrutura otimizada da molécula de D-ribose-5-fosfato.

Tabela S8. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de D-ribose-5-fosfato.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	-3.02600300	-0.69930800	-0.00603100	H	0.34328200	1.93996400	0.42900200
O	-2.02628600	-1.11475300	-0.92745300	O	-3.15199600	1.62311700	-0.53693000
C	-0.84286500	-0.30845400	-0.79192800	H	-2.55088700	2.38148200	-0.54389800
C	-1.11666000	0.65515700	0.38561500	O	-3.03169800	-1.51297300	1.14828700
C	-2.65099400	0.71087100	0.42182600	H	-3.21125000	-2.42016900	0.87529200
H	-3.98212900	-0.74479000	-0.53048200	P	2.52051400	0.04935300	0.10963400
H	-0.70390700	0.27482600	-1.70683900	O	1.59968000	-0.65670300	-0.95398500
H	-0.75719500	0.21962900	1.32344300	O	2.87914100	-1.14520800	1.10537100
H	-3.03322500	0.93523300	1.42107700	H	3.13539200	-0.82423200	1.97982800
C	0.32276300	-1.27849300	-0.63642700	O	3.85406600	0.28337900	-0.72614500
H	0.21863900	-2.08108300	-1.36350700	H	3.98964400	1.21959200	-0.92097500
H	0.36027000	-1.71143700	0.36468500	O	2.01670800	1.26499900	0.78098100
O	-0.60633800	1.95714900	0.20856600				

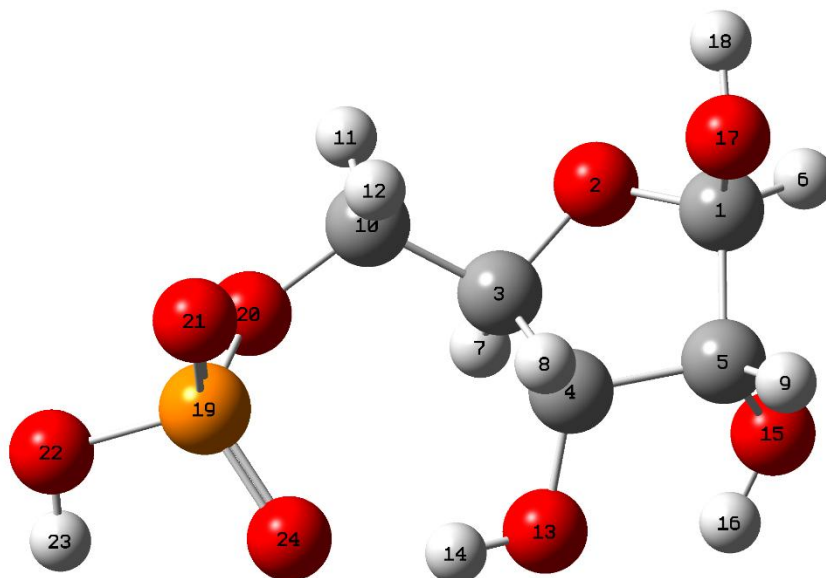


Figura S9. Estrutura otimizada da molécula de D-ribose-5-fosfato¹⁻.

Tabela S9. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de D-ribose-5-fosfato.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	-2.97347700	-0.68659600	0.00752700	O	-0.52894500	1.95001000	0.18120900
O	-1.99094000	-1.11205800	-0.92770100	H	0.42364800	1.92532500	0.38766500
C	-0.79899800	-0.31539400	-0.81121700	O	-3.08800500	1.63581000	-0.52604200
C	-1.04738900	0.65264300	0.36832700	H	-2.48079000	2.38912900	-0.54336200
C	-2.58050700	0.72120000	0.42702800	O	-2.96890100	-1.49804700	1.16340800
H	-3.93757800	-0.72508500	-0.50269100	H	-3.15998300	-2.40422000	0.89487900
H	-0.66871100	0.26501400	-1.72922500	P	2.51628900	-0.02729700	0.23805000
H	-0.67775900	0.21587400	1.30161600	O	1.63791700	-0.68427200	-1.00855200
H	-2.94608400	0.95058800	1.43135700	O	2.63025800	-1.02395400	1.33288000
C	0.36070500	-1.29481700	-0.67099000	O	3.94241800	0.11723900	-0.55813600
H	0.23921200	-2.09785700	-1.39487100	H	3.98917100	1.02546400	-0.87713400
H	0.40937800	-1.72620400	0.33031400	O	2.02909200	1.38142300	0.49376400

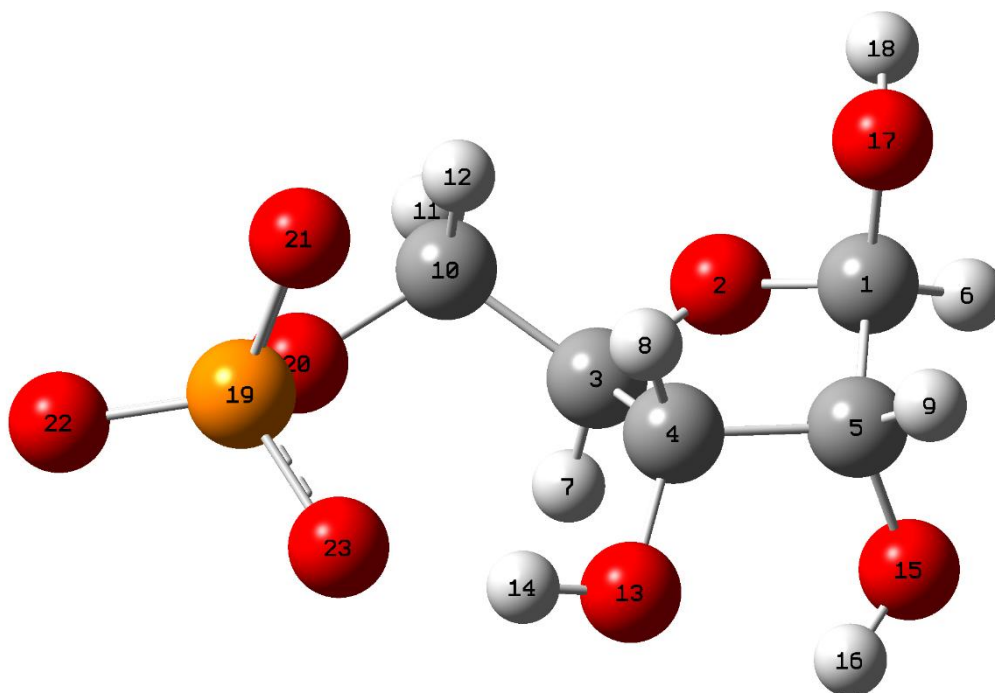


Figura S10. Estrutura otimizada da molécula de D-ribose-5-fosfato²⁻.

Tabela S10. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de D-ribose-5-fosfato²⁻.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	-2.907497	-0.675884	0.056460	O	-0.434691	1.939825	0.086268
O	-1.956623	-1.136694	-0.894613	H	0.523251	1.911255	0.265717
C	-0.754483	-0.349136	-0.834750	O	-3.016081	1.632037	-0.537759
C	-0.959419	0.653352	0.324186	H	-2.402697	2.378463	-0.593497
C	-2.489475	0.738880	0.425239	O	-2.876711	-1.455311	1.233778
H	-3.886381	-0.718682	-0.424423	H	-3.083904	-2.366549	0.99611
H	-0.645667	0.204521	-1.771880	P	2.599263	0.025522	0.201974
H	-0.566781	0.238673	1.258154	O	1.672126	-0.747728	-1.092115
H	-2.823474	0.999402	1.432966	O	2.255955	-0.816873	1.428022
C	0.399724	-1.335947	-0.70100	O	4.008392	-0.046347	-0.347163
H	0.249756	-2.157277	-1.39852	O	2.027667	1.466079	0.282944
H	0.473583	-1.740138	0.310063				

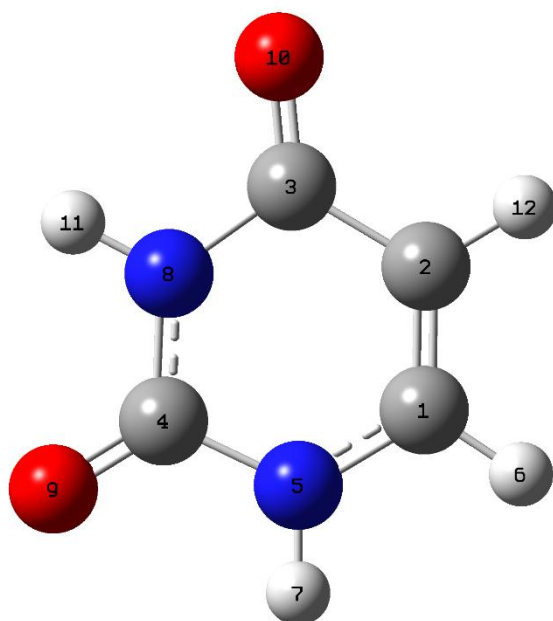


Figura S11. Estrutura otimizada da molécula de uracila.

Tabela S11. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de uracila.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	0.002542	1.70419300	0.000258	H	2.069511	1.444691	0.000263
C	-1.201128	1.105457	0.000141	N	-0.032387	-0.988678	-0.000148
C	-1.286954	-0.347524	-0.000078	O	2.259680	-1.024065	-0.000110
C	1.218181	-0.403881	-0.000036	O	-2.309186	-1.003844	-0.000202
N	1.171723	0.985692	0.000177	H	-0.044310	-2.000821	-0.000301
H	0.119212	2.780073	0.000421	H	-2.119624	1.670760	0.000204

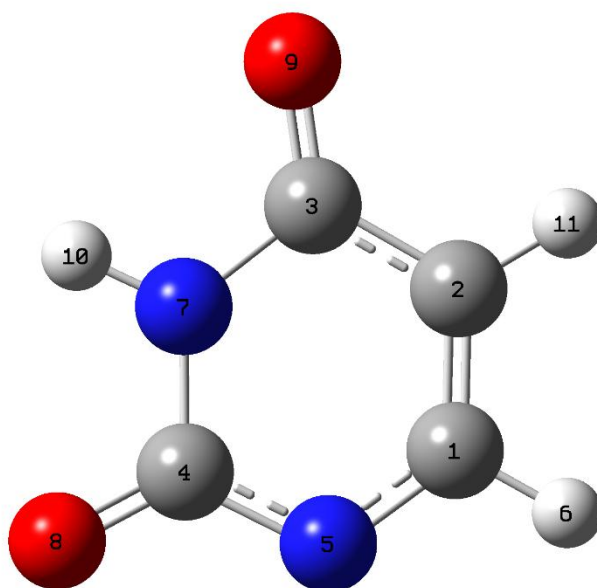


Figura S12. Estrutura otimizada da molécula de uracila.

Tabela S12. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de uracila.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	0.07640300	1.68002800	0.00025600	N	-0.00598800	-0.93247000	-0.00013800
C	-1.17526800	1.09838900	0.00014400	O	2.26155900	-1.01567300	-0.00011800
C	-1.26281600	-0.32792000	-0.00005500	O	-2.28911900	-1.02725400	-0.00021500
C	1.25381100	-0.29917200	-0.00001600	H	0.00853300	-1.94285600	-0.00029800
N	1.26461300	1.06449400	0.00019100	H	-2.08428300	1.68363500	0.00020300
H	0.13308100	2.77052000	0.00041300				

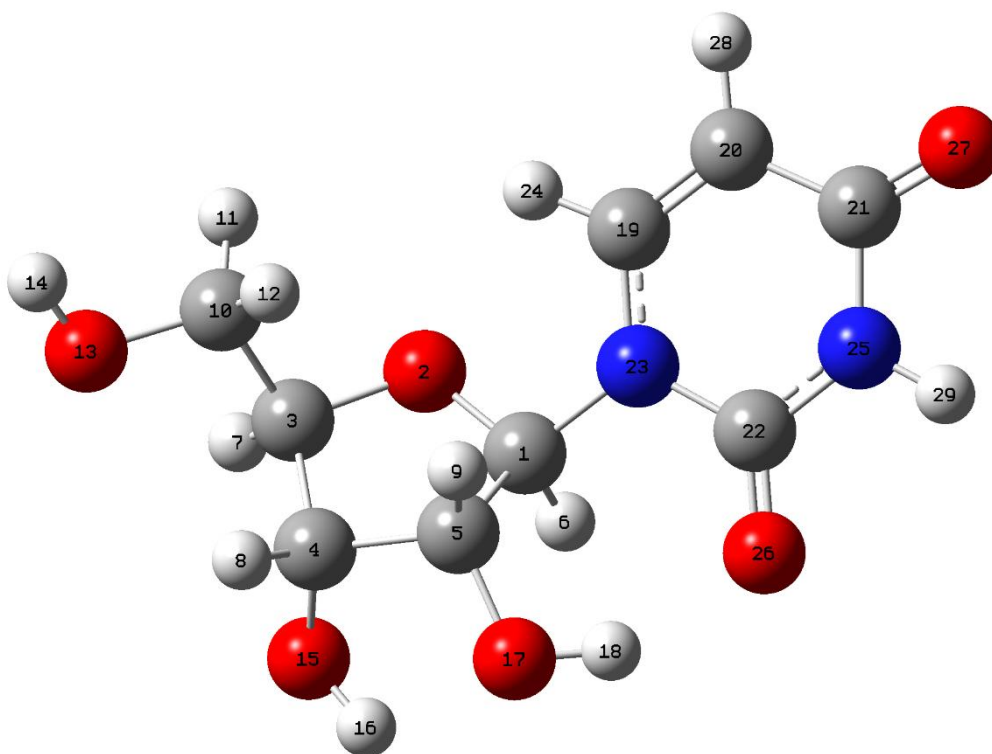


Figura S13. Estrutura otimizada da molécula de uridina.

Tabela S13. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de uridina.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	-0.36371500	0.42109100	0.60461700	H	-2.74643500	2.49864500	0.34117700
O	-1.09583100	-0.69707600	1.03435700	O	-0.98299300	2.38237300	-0.79660000
C	-2.45205400	-0.65425200	0.51177100	H	-0.06084900	2.61883500	-0.58625000
C	-2.57981000	0.66565900	-0.24325900	C	1.39829900	-1.34065200	0.28605700
C	-1.12336500	0.99555500	-0.60808600	C	2.66346200	-1.74438300	0.06195900
H	-0.29487800	1.17472800	1.39346900	C	3.71367700	-0.77049800	-0.15308700
H	-3.14125500	-0.65852200	1.35693600	C	1.95593400	0.98883700	0.08617400
H	-3.21401600	0.55870400	-1.12802700	N	1.02917200	-0.01533100	0.31468200
H	-0.82655400	0.44219900	-1.50851700	H	0.59040600	-2.02967600	0.47623200
C	-2.67530700	-1.90255200	-0.33079400	N	3.24354900	0.55976000	-0.10355000
H	-2.37295600	-2.77601800	0.25770000	O	1.64692300	2.17535300	0.05086800
H	-2.05657000	-1.86804900	-1.23727100	O	4.88909000	-0.99396900	-0.36146200
O	-4.05857300	-1.94731400	-0.65541500	H	2.92413600	-2.79122500	0.04926100
H	-4.24153800	-2.74297600	-1.16501700	H	3.92611200	1.28762800	-0.27534400
O	-3.10078800	1.64586900	0.63520300				

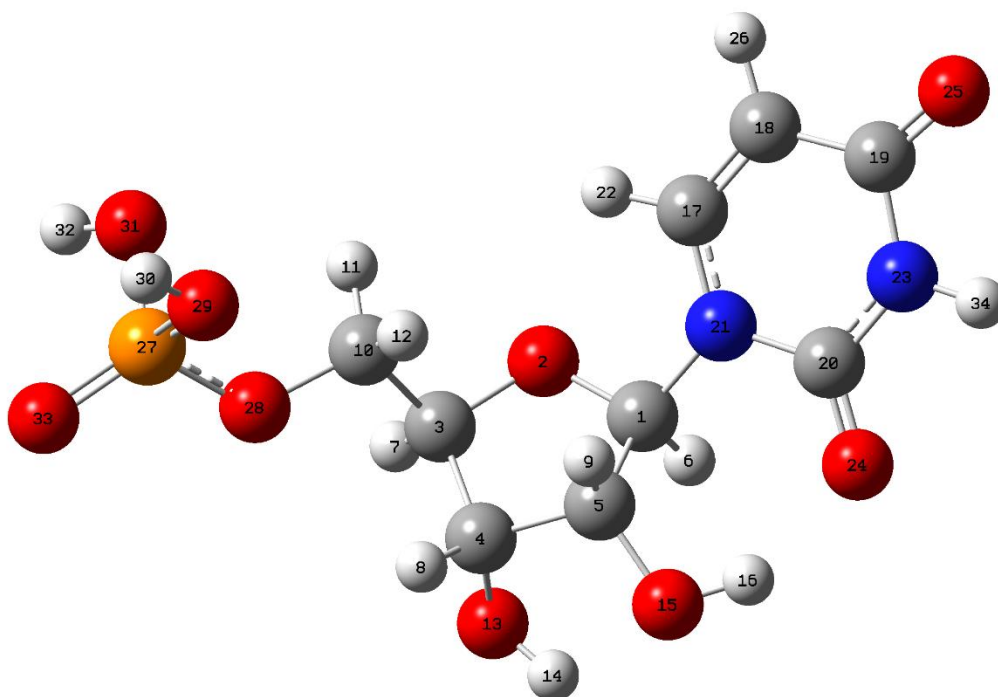


Figura S14. Estrutura otimizada da molécula de uridina monofosfato.

Tabela S14. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de uridina monofosfato.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	-1.34366700	0.98546800	-0.65728000	C	-3.11942800	-2.32620200	-0.45627500
O	-0.29328900	0.37666000	-1.36608100	C	-4.38716000	-1.97041500	0.14713400
C	0.99192100	0.89472700	-0.93673200	C	-3.53636500	0.37721900	0.24228700
C	0.69388700	2.02408000	0.04304500	N	-2.35470500	-0.06049100	-0.33435000
C	-0.70028900	1.65767200	0.57677900	H	-1.23481600	-1.60363200	-1.14035200
H	-1.84714400	1.73505700	-1.27345900	N	-4.48256800	-0.59312200	0.44206300
H	1.50589500	1.29452600	-1.81139200	O	-3.72416800	1.54791900	0.55688000
H	1.43864900	2.07393300	0.84305500	O	-5.31307400	-2.71360700	0.40080400
H	-0.61187800	0.91406200	1.37954300	H	-2.95350500	-3.35597100	-0.73211400
C	1.78362600	-0.27279000	-0.36446600	P	4.29929100	-0.78552500	0.29310900
H	1.79866200	-1.09129100	-1.08628300	O	3.12519800	0.19505200	-0.12719100
H	1.35527500	-0.63034900	0.57448400	O	3.64207500	-1.52345400	1.55126800
O	0.64420100	3.24018400	-0.67731600	H	4.27752400	-2.05690500	2.04543900
H	0.02898600	3.82037900	-0.20394000	O	4.30092900	-1.96050000	-0.80768900
O	-1.34542100	2.82041500	1.02785100	H	5.03884300	-1.84863200	-1.42165800
H	-2.30453900	2.64429700	1.01170700	O	5.59159100	-0.12884600	0.47587300
C	-2.18265200	-1.38429100	-0.67514700	H	-5.34397000	-0.28070300	0.87307900

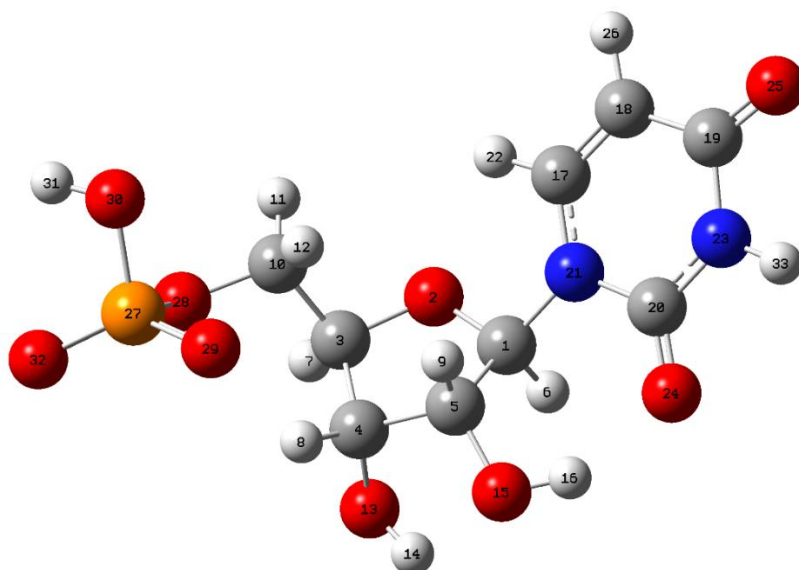


Figura S15. Estrutura otimizada da molécula de uridina monofosfato.

Tabela S15. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de uridina monofosfato.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	1.14972700	0.99098000	0.70852000	C	3.36405800	-2.04967800	0.59887000
O	0.30213400	0.33805500	1.62044800	C	4.47629900	-1.60312600	-0.21436000
C	-1.09060300	0.62074200	1.32912000	C	3.27628000	0.57817500	-0.42923200
C	-1.09354900	1.65033100	0.20477000	N	2.25735200	0.05940700	0.35376600
C	0.26037900	1.41256800	-0.48312600	H	1.49482900	-1.50946400	1.46834100
H	1.60886800	1.87199600	1.16464500	N	4.32464700	-0.27261300	-0.66130400
H	-1.54322100	1.05233100	2.22237600	O	3.24383500	1.71563900	-0.88738200
H	-1.93315400	1.49996500	-0.48052300	O	5.46367100	-2.23999500	-0.52012800
H	0.18345000	0.57047000	-1.18323700	H	3.39177100	-3.05041900	1.00110300
C	-1.76371200	-0.70466100	1.00107700	P	-3.90979300	-0.78637400	-0.55594700
H	-1.56307200	-1.42226100	1.79856200	O	-3.17964600	-0.45525300	0.91210000
H	-1.40959300	-1.11422800	0.05249100	O	-2.96816700	-0.34670700	-1.62725600
O	-1.13630300	2.94153900	0.78031400	O	3.86802600	-2.44628600	-0.54927400
H	-0.68098500	3.53660900	0.16567800	H	-4.67844500	-2.73537600	-0.11405000
O	0.66006600	2.58714400	-1.14058700	O	-5.32390600	-0.35460400	-0.40204100
H	1.62891400	2.54556600	-1.24446500	H	5.06109500	0.09387900	-1.25029700
C	2.33165200	-1.22320900	0.85132900				

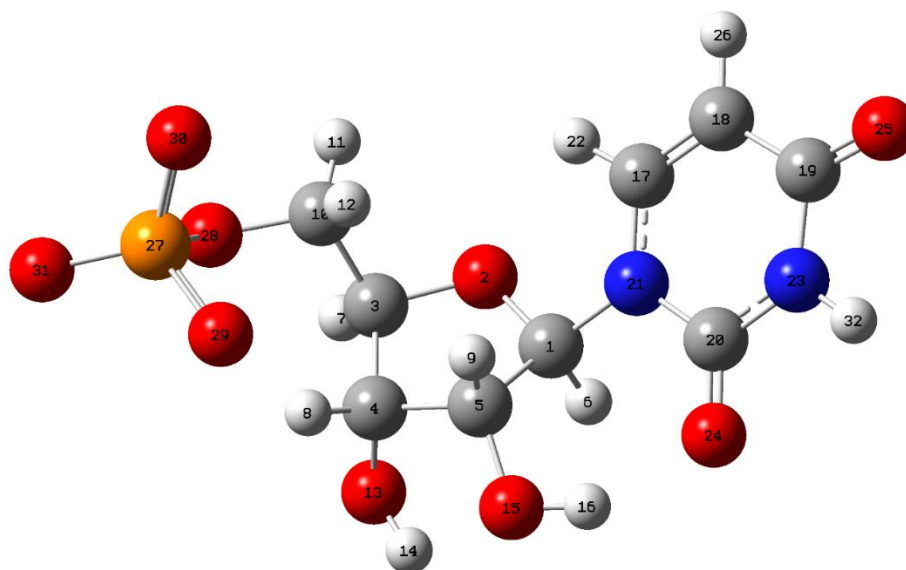


Figura S16. Estrutura otimizada da molécula de uridina monofosfato²⁻.

Tabela S16. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de uridina monofosfato²⁻

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	1.08408100	0.98612700	0.71588900	C	2.32476800	-1.19530400	0.86431000
O	0.26564000	0.32067500	1.64522600	C	3.37488000	-1.99734200	0.60614200
C	-1.13763100	0.56442500	1.36969600	C	4.46449200	-1.53037400	-0.22603400
C	-1.18190100	1.58233900	0.23562500	C	3.20563200	0.61699600	-0.44595200
C	0.16866900	1.37273700	-0.46785400	N	2.21077200	0.07994600	0.35545400
H	1.52612600	1.88319500	1.15738100	H	1.50374800	-1.49688700	1.49509900
H	-1.58962100	0.99307600	2.26468300	N	4.27259400	-0.20873600	-0.68371300
H	-2.02617300	1.40354400	-0.43698800	O	3.13775100	1.74862200	-0.91455900
H	0.10449100	0.52200000	-1.15874400	O	5.46397800	-2.14457800	-0.53873200
C	-1.78036600	-0.78110300	1.06338600	H	3.43375900	-2.99297700	1.01758600
H	-1.55082800	-1.48530500	1.86501000	P	-3.87747700	-0.95774400	-0.60231600
H	-1.42812500	-1.19083200	0.11417100	O	-3.20332800	-0.56920100	0.99080800
O	-1.25061800	2.87768700	0.79923000	O	-3.07956800	-0.01895600	-1.52215600
H	-0.81891900	3.47814900	0.17290700	O	-3.52304100	-2.43106200	-0.78434500
O	0.52918100	2.55062100	-1.14183600	O	-5.33918000	-0.61587900	-0.39570700
H	1.49734700	2.53301600	-1.25815500	H	4.98453500	0.16626000	-1.29508500

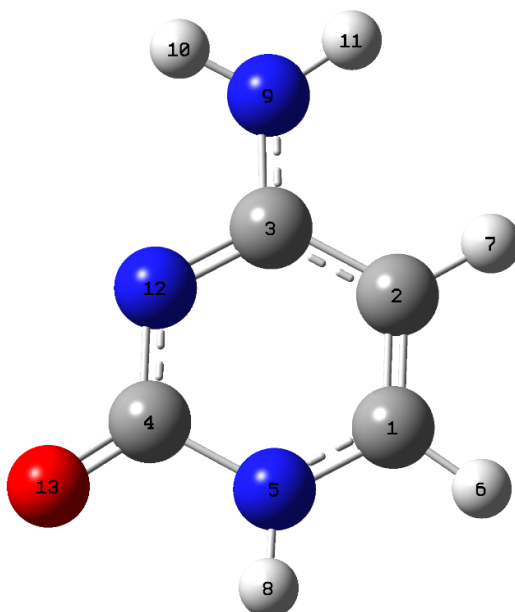


Figura S17. Estrutura otimizada da molécula de citosina.

Tabela S17. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de citosina.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	0.20386800	1.70761500	0.00174700	H	2.22074100	1.25861400	0.00371900
C	-1.04411600	1.18354300	-0.00142400	N	-2.35561900	-0.83920100	-0.03948800
C	-1.12954700	-0.25017700	-0.00300700	H	-2.38600300	-1.83833500	0.09164900
C	1.18359000	-0.52851200	-0.00000600	H	-3.18320700	-0.30750300	0.16802300
N	1.28049700	0.89147400	0.00159400	N	-0.08298600	-1.04658000	0.00245500
H	0.39601900	2.77312000	0.00289500	O	2.21211100	-1.17687100	0.00110700
H	-1.92044400	1.81440200	-0.01092600				

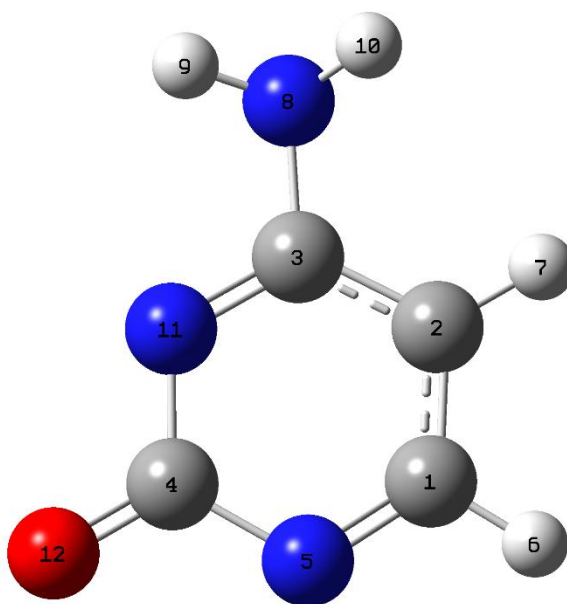


Figura S18. Estrutura otimizada da molécula de citosina⁻.

Tabela S18. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de citosina⁻.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	0.27150100	1.68672900	0.00808400	H	-1.90133200	1.81861100	-0.06123800
C	-1.02694400	1.18057300	-0.02094600	N	-2.35892800	-0.86691500	-0.07914100
C	-1.10097100	-0.22136900	-0.02064000	H	-2.25886000	-1.83390400	0.20710000
C	1.22849900	-0.43127700	0.00147800	H	-3.07461200	-0.39216300	0.45598800
N	1.37166000	0.96182300	0.02169200	N	-0.04763500	-1.00548200	-0.00010500
H	0.41418700	2.77115500	0.01984000	O	2.22905300	-1.15970300	-0.00333400

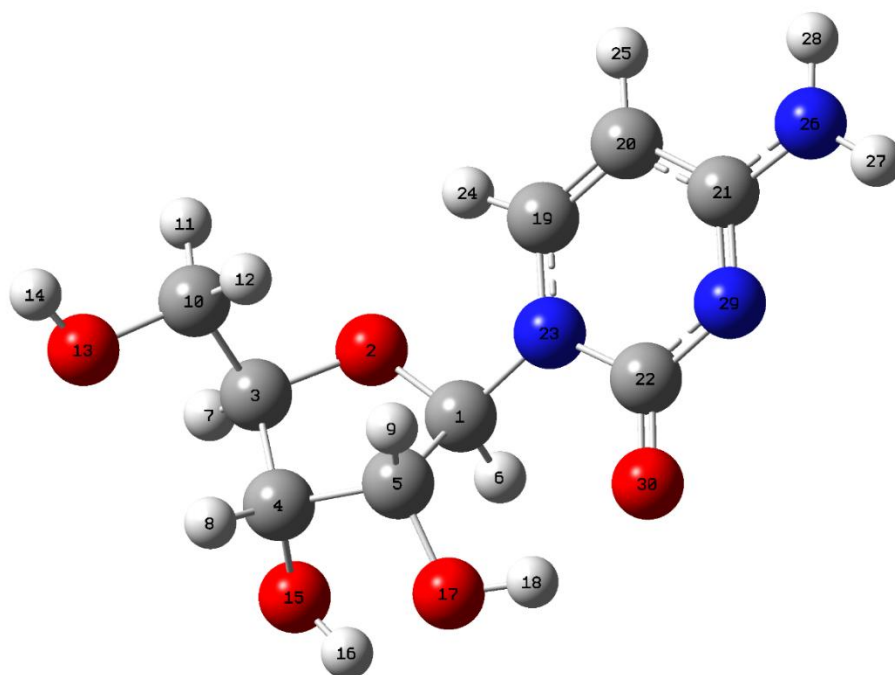


Figura S19. Estrutura otimizada da molécula de citidina.

Tabela S19. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de citidina.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	-0.39249300	0.42023900	0.66977300	H	-2.70065700	2.36301600	0.60911500
O	-1.08940600	-0.76152600	1.07032600	O	-1.15116800	2.39074100	-0.62489000
C	-2.44419900	-0.78011100	0.51137400	H	-0.21423500	2.67091400	-0.57966200
C	-2.61325400	0.57326100	-0.15791400	C	1.42854500	-1.24712900	0.56387000
C	-1.18417000	0.97327000	-0.53723300	C	2.70333900	-1.59362500	0.33004400
H	-0.38212200	1.15282500	1.45765600	C	3.57412300	-0.55628000	-0.13390200
H	-3.15487400	-0.89610500	1.30855500	C	1.87161500	1.02312200	-0.09439900
H	-3.29799600	0.53454800	-0.98858200	N	0.99348800	0.01966700	0.35385100
H	-0.85442600	0.48387100	-1.44377800	H	0.69219600	-1.92387000	0.92962500
C	-2.50728100	-1.94224600	-0.45853900	H	3.05080000	-2.58901500	0.49409400
H	-2.32039800	-2.86689100	0.07434600	N	4.86285400	-0.81705100	-0.38705300
H	-1.74465300	-1.82597800	-1.22021400	H	5.43633300	-0.06384100	-0.70220800
O	-3.83052400	-1.89765800	-1.01920500	H	5.26244600	-1.71972300	-0.26446200
H	-3.98730700	-2.63370100	-1.62345500	N	3.15307000	0.66655200	-0.32380700
O	-3.03485000	1.48728200	0.86284500	O	1.42240700	2.15700700	-0.25287900

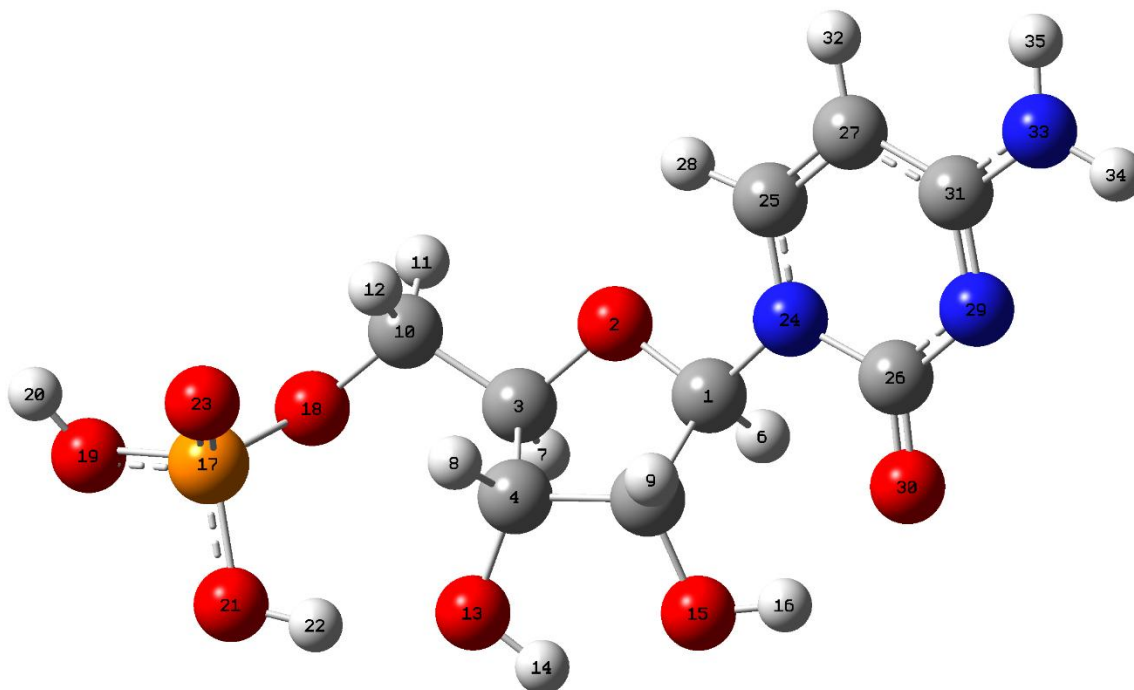


Figura S20. Estrutura otimizada da molécula de citidina monofosfato.

Tabela S20. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de citidina monofosfato.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	1.22798100	0.41292400	0.69971000	O	-5.66607300	-0.99171100	0.10883900
O	0.34335200	-0.65078100	0.97768800	H	-5.90514100	-1.82058800	-0.32401900
C	-0.98110300	-0.10082200	0.91402200	O	-4.44497700	1.04251400	-0.38232000
C	-0.94349600	0.83414000	-0.31324700	H	-3.59489900	1.53583000	-0.33666400
C	0.53793800	1.29293000	-0.37516900	O	-3.68301200	-1.18779200	-1.54823600
H	1.38953700	1.02641500	1.59277900	N	2.52707300	-0.13095500	0.29751500
H	-1.18391000	0.49844800	1.81015500	C	2.75966300	-1.45832000	0.15930200
H	-1.20115500	0.26937700	-1.21091600	C	3.56098000	0.82535400	0.09074200
H	0.96957500	1.09284400	-1.35943100	C	3.99205700	-1.91216400	-0.17616100
C	-1.96344800	-1.25868600	0.84250700	H	1.91543500	-2.10827400	0.33439000
H	-1.81120800	-1.92868600	1.68912200	N	4.79468300	0.36636500	-0.21912900
H	-1.84536500	-1.81349500	-0.08936000	O	3.27314300	2.01720300	0.20555700
O	-1.84714800	1.92276700	-0.21619400	C	5.01244200	-0.92932500	-0.35509600
H	-1.32761600	2.72248000	-0.02996700	H	4.18097700	-2.96914100	-0.29337400
O	0.60333500	2.66511000	-0.06755800	N	6.26732500	-1.30906800	-0.69571800
H	1.55223200	2.86425600	0.04656900	H	6.98202500	-0.59987800	-0.73114400
P	-4.21545100	-0.51751900	-0.35100800	H	6.53880400	-2.27634100	-0.69337800
O	-3.29976800	-0.74869000	0.95497600				

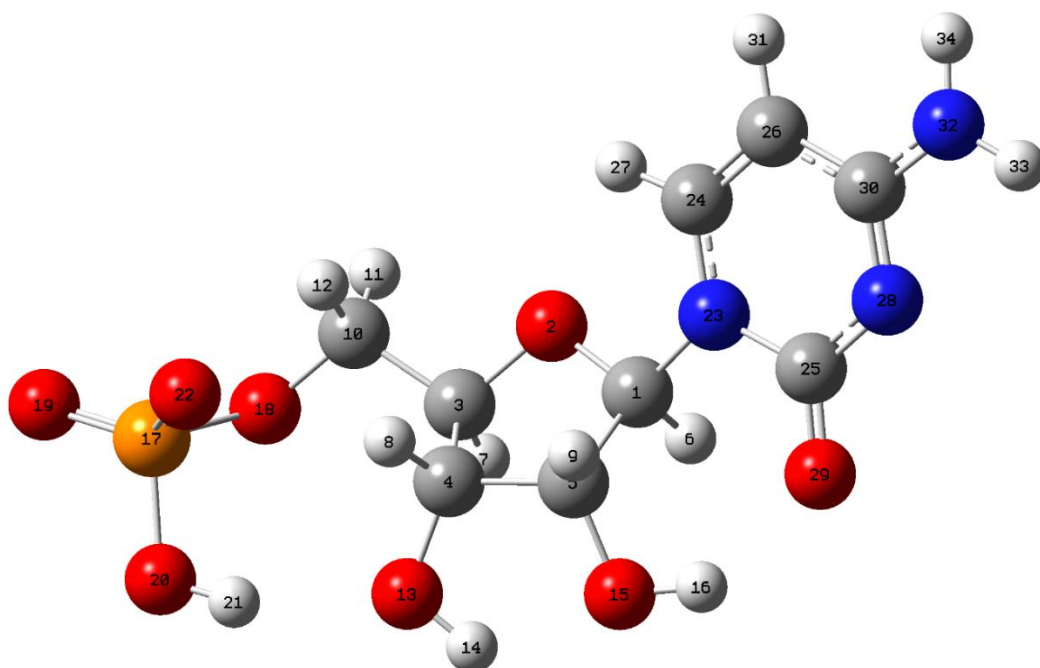


Figura S21. Estrutura otimizada da molécula de citidina monofosfato¹⁻.

Tabela S21. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de citidina monofosfato:

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	1.19080300	0.43179900	0.71052000	O	-3.34352300	-0.69238700	1.01237900
O	0.30030800	-0.62269100	1.00442300	O	-5.55299700	-1.39841900	-0.11893400
C	-1.02033900	-0.06296100	0.94712500	O	-4.68860800	0.96025800	-0.33150900
C	-0.98565000	0.86170000	-0.28800800	H	-3.86901300	1.47159700	-0.41245000
C	0.49872300	1.30841400	-0.36582000	O	-3.38603000	-0.90731200	-1.53151700
H	1.36446600	1.05123200	1.59719200	N	2.48228700	-0.12542900	0.30214500
H	-1.21110000	0.54511600	1.83996500	C	2.70346500	-1.45564300	0.17288000
H	-1.25507200	0.29170300	-1.17889000	C	3.52180800	0.82108600	0.07909700
H	0.92065500	1.09699800	-1.35192000	C	3.92950200	-1.92178200	-0.16895600
C	-2.01215800	-1.21367900	0.89313000	H	1.85571600	-2.09755800	0.36018700
H	-1.85810900	-1.87795700	1.74391400	N	4.74932600	0.35000000	-0.23711800
H	-1.90606700	-1.77692300	-0.03511100	O	3.24414600	2.01603300	0.18652600
O	-1.88003100	1.95808700	-0.19244700	C	4.95593700	-0.94840800	-0.36427500
H	-1.35281600	2.75521000	-0.01702600	H	4.10927500	-2.98111500	-0.27907500
O	0.57725800	2.68249100	-0.06997600	N	6.20499200	-1.34066700	-0.71205900
H	1.52857600	2.87515500	0.03473700	H	6.92483300	-0.63737900	-0.75913700
P	-4.30888600	-0.63233700	-0.37832200	H	6.46900000	-2.30997600	-0.70404200

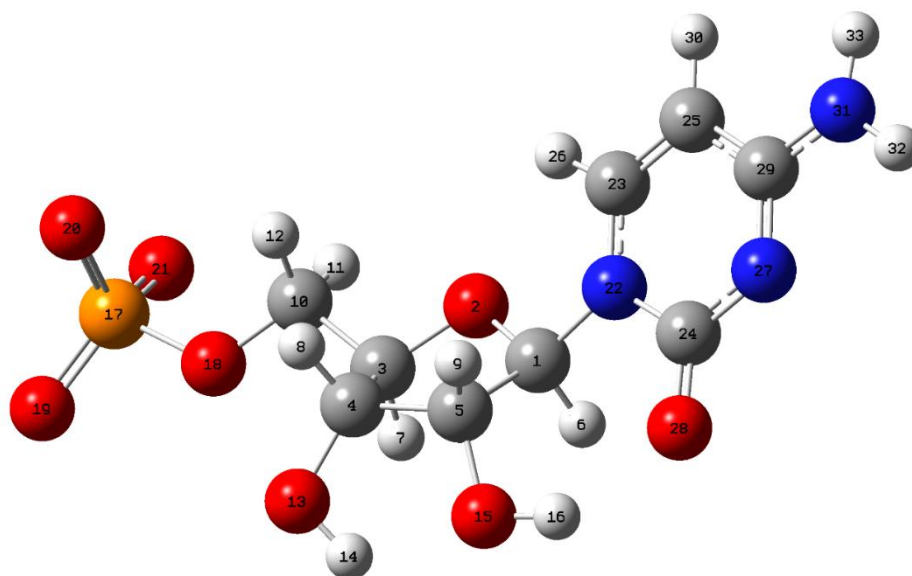


Figura S22. Estrutura otimizada da molécula de citidina monofosfato²⁻.

Tabela S22. Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de citidina monofosfato²⁻.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	-1.28395000	0.51764900	-0.56821000	O	3.36114100	0.05058700	-0.22196300
O	-0.22893400	-0.41669400	-0.64068500	O	5.78085200	0.38743700	-0.08579300
C	0.98561700	0.33433100	-0.49347700	O	4.59404900	-1.30340000	1.46647800
C	0.66701900	1.35334400	0.62090200	O	4.80259900	-1.80878200	-1.02899700
C	-0.86147400	1.58182400	0.47820400	N	-2.53037000	-0.18378600	-0.25256400
H	-1.42340200	1.02058900	-1.53135400	C	-2.58500100	-1.51449100	-0.00489900
H	1.20643800	0.87916000	-1.41958100	C	-3.70806400	0.61576000	-0.25537000
H	0.89338500	0.91359600	1.59380200	C	-3.77080400	-2.12269600	0.24261500
H	-1.37500700	1.40212500	1.42641700	H	-1.64139700	-2.03902000	-0.02216500
C	2.14707000	-0.64077500	-0.20936900	N	-4.89134000	0.00010900	-0.03278200
H	2.14126000	-1.43019100	-0.97479200	O	-3.58252800	1.82357900	-0.46018800
H	1.98072000	-1.12106700	0.76777800	C	-4.93567700	-1.29732100	0.21099700
O	1.39769500	2.55763200	0.55670600	H	-3.81880900	-3.18229600	0.44651200
H	0.87079900	3.17895700	0.03760300	N	-6.15482400	-1.83561200	0.45365800
O	-1.08564200	2.89627300	0.02681600	H	-6.96291000	-1.24469400	0.34046500
H	-2.03264900	2.93627500	-0.20702000	H	-6.28244000	-2.82982000	0.52138800
P	4.74916600	-0.72049400	0.05436100				

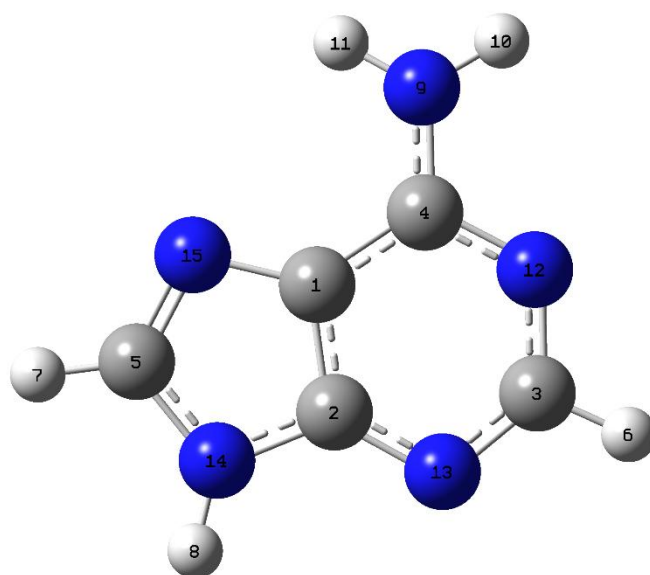


Figura S23: Estrutura otimizada da molécula de adenina

Tabela S23: Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de adenina

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	0.040453	-0.485437	0.000000	N	2.076002	-1.821013	-0.053357
C	-0.523646	0.817724	0.013560	H	2.999503	-1.801309	0.356828
C	1.533391	1.705553	0.028594	H	1.495975	-2.583477	0.270148
C	1.429586	-0.586380	0.001089	N	2.181360	0.519538	0.023605
C	-2.052526	-0.637156	0.032063	N	0.231721	1.943300	0.022461
H	2.183229	2.578585	0.043601	N	-1.878318	0.704566	0.031239
H	-3.048838	-1.066703	0.047286	N	-0.962469	-1.422792	0.014937
C	0.040453	-0.485437	0.000000	N	2.076002	-1.821013	-0.053357
C	-0.523646	0.817724	0.013560	H	2.999503	-1.801309	0.356828
C	1.533391	1.705553	0.028594	H	1.495975	-2.583477	0.270148
C	1.429586	-0.586380	0.001089	N	2.181360	0.519538	0.023605

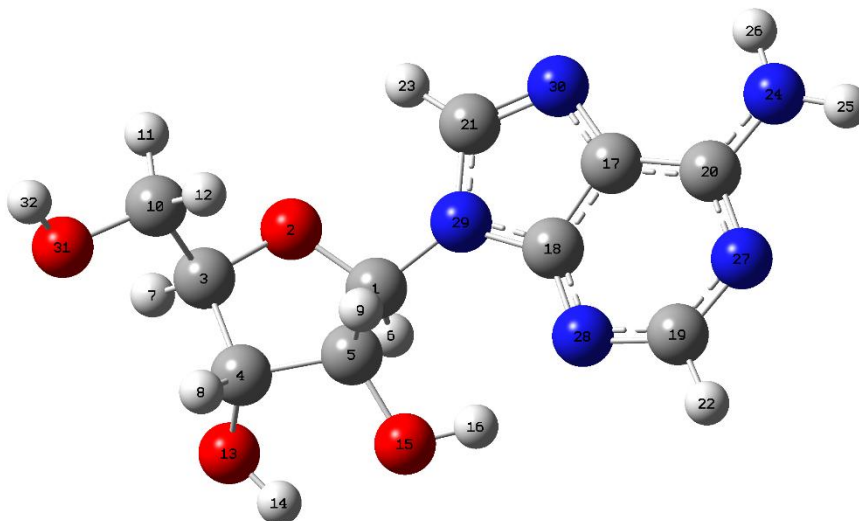


Figura S344: Estrutura otimizada da molécula de adenosina

Tabela S164: Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de adenosina.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	0.31553	0.04854	0.00000	C	-3.158363	-0.755840	0.680024
O	1.24602	-1.00836	-0.02350	C	-2.131040	0.183806	0.652764
C	2.52839	-0.54634	0.48113	C	-3.507284	1.821663	1.251919
C	2.34095	0.92142	0.86433	C	-4.431048	-0.278833	1.037969
C	0.82520	1.03068	1.07199	C	-1.416612	-1.821093	0.100147
H	0.27135	0.55231	-0.97194	H	-3.678737	2.866402	1.487795
H	3.26737	-0.62114	-0.31833	H	-0.714172	-2.580755	-0.199942
H	2.90078	1.17240	1.76970	N	-5.508115	-1.088377	1.127578
H	0.55751	0.63700	2.06077	H	-6.412701	-0.673058	1.277132
C	2.92539	-1.46380	1.62826	H	-5.441479	-2.042021	0.813460
H	2.82998	-2.50089	1.28913	N	-4.577041	1.027193	1.316134
H	2.24879	-1.31904	2.47997	N	-2.254106	1.490293	0.933303
O	2.75133	1.73657	-0.22160	N	-1.003699	-0.516324	0.290284
H	2.24660	2.56065	-0.16024	N	-2.690998	-2.006834	0.332380
O	0.40604	2.35991	0.91375	O	4.268877	-1.150106	1.977040
H	-0.57707	2.35783	0.94728	H	4.556604	-1.733213	2.686453

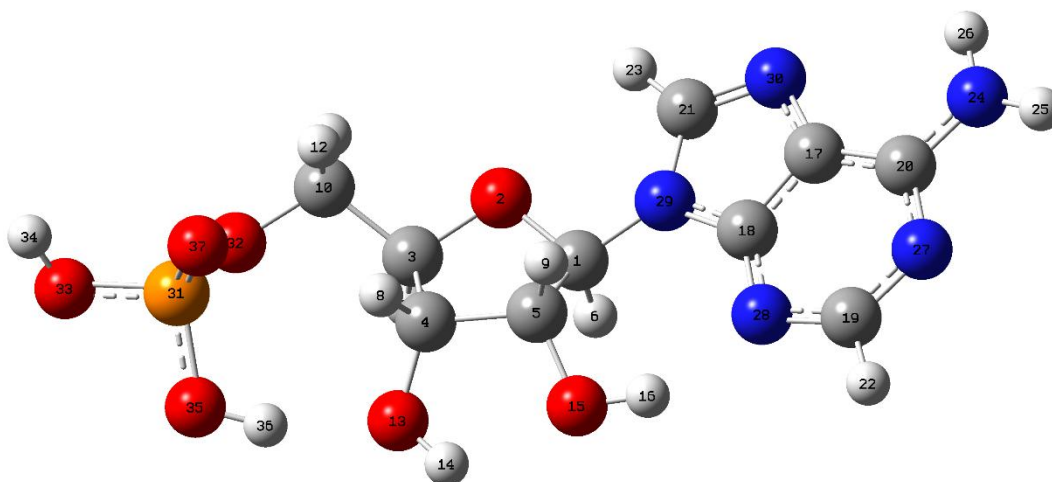


Figura S25: Estrutura otimizada da molécula de adenosina monofosfato

Tabela S25: Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de adenosina monofosfato.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	0.310621	0.010020	0.000000	C	-4.395033	0.014770	1.186725
O	1.233741	-1.045442	0.144079	C	-1.463751	-1.770793	0.425963
C	2.535120	-0.435311	0.069351	H	-3.521821	3.161111	1.127557
C	2.394929	0.937744	0.767641	H	-0.796007	-2.594973	0.236300
C	0.865073	1.140922	0.889572	N	-5.498891	-0.725895	1.404796
H	0.271085	0.353086	-1.043253	H	-6.362110	-0.264639	1.638112
H	2.794791	-0.253198	-0.979566	H	-5.452220	-1.729860	1.366146
H	2.859264	0.928431	1.755291	N	-4.485186	1.353336	1.267138
H	0.556363	0.946299	1.921886	N	-2.162697	1.663189	0.749312
C	3.554232	-1.389423	0.672010	N	-1.004007	-0.466332	0.394343
H	3.439462	-2.378748	0.230103	N	-2.734380	-1.866841	0.717201
H	3.446447	-1.457869	1.755409	P	5.671323	0.118620	1.240496
O	3.013124	1.948961	-0.026415	O	4.878537	-0.950115	0.329653
H	2.426260	2.722769	-0.023174	O	7.192638	-0.316747	1.064405
O	0.515917	2.437666	0.485208	H	7.507629	-0.786496	1.846501
H	-0.463994	2.500515	0.558851	O	5.690309	1.449413	0.391839
C	-3.150274	-0.559820	0.873421	H	4.790075	1.797606	0.196875

C	-2.095433	0.324948	0.673613	O	5.167658	0.170535	2.622559
C	-3.393570	2.086908	1.049735				

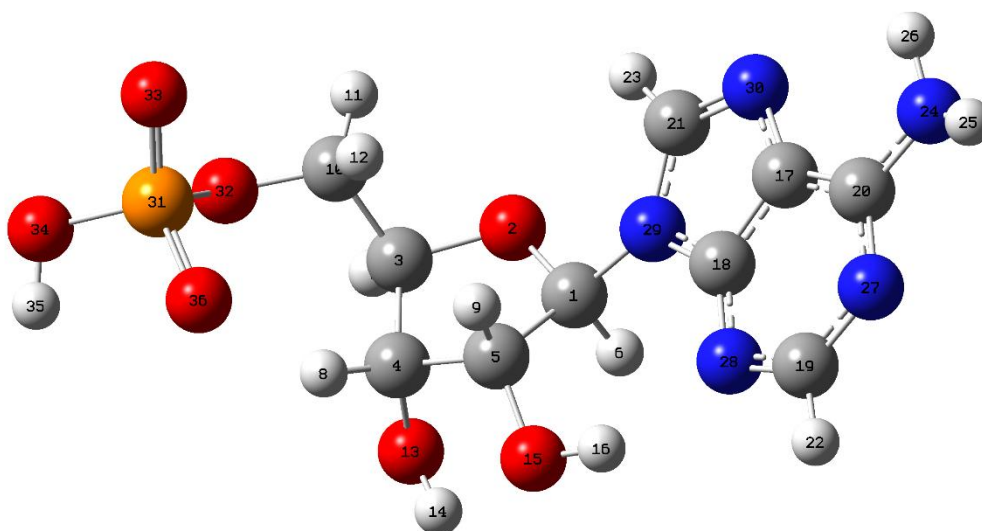


Figura S26: Estrutura otimizada da molécula de adenosina monofosfato⁻

Tabela S26: Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de adenosina monofosfato⁻

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	-0.1302605	-0.1102204	0.0000000	C	-4.8359145	-0.1054704	1.1867250
O	0.7928595	-1.1656824	0.1440790	C	-1.9046325	-1.8910334	0.4259630
C	2.0942385	-0.5555514	0.0693510	H	-3.9627025	3.0408706	1.1275570
C	1.9540475	0.8175036	0.7676410	H	-1.2368885	-2.7152134	0.2363000
C	0.4241915	1.0206816	0.8895720	N	-5.9397725	-0.8461354	1.4047960
H	-0.1697965	0.2328456	-1.0432530	H	-6.8029915	-0.3848794	1.6381120
H	2.3539095	-0.3734384	-0.9795660	H	-5.8931015	-1.8501004	1.3661460
H	2.4183825	0.8081906	1.7552910	N	-4.9260675	1.2330956	1.2671380
H	0.1154815	0.8260586	1.9218860	N	-2.6035785	1.5429486	0.7493120
C	3.1133505	-1.5096634	0.6720100	N	-1.4448885	-0.5865724	0.3943430
H	2.9985805	-2.4989884	0.2301030	N	-3.1752615	-1.9870814	0.7172010
H	3.0055655	-1.5781094	1.7554090	P	5.2304415	-0.0016204	1.2404960
O	2.5722425	1.8287206	-0.0264150	O	4.4376555	-1.0703554	0.3296530
H	1.9853785	2.6025286	-0.0231740	O	6.7517565	-0.4369874	1.0644050

O	0.0750355	2.3174256	0.4852080	O	5.2494275	1.3291726	0.3918390
H	-0.9048755	2.3802746	0.5588510	H	4.3491935	1.6773656	0.1968750
C	-3.5911555	-0.6800604	0.8734210	O	4.7267765	0.0502946	2.6225590
C	-2.5363145	0.2047076	0.6736130	C	-3.8344515	1.9666676	1.0497350

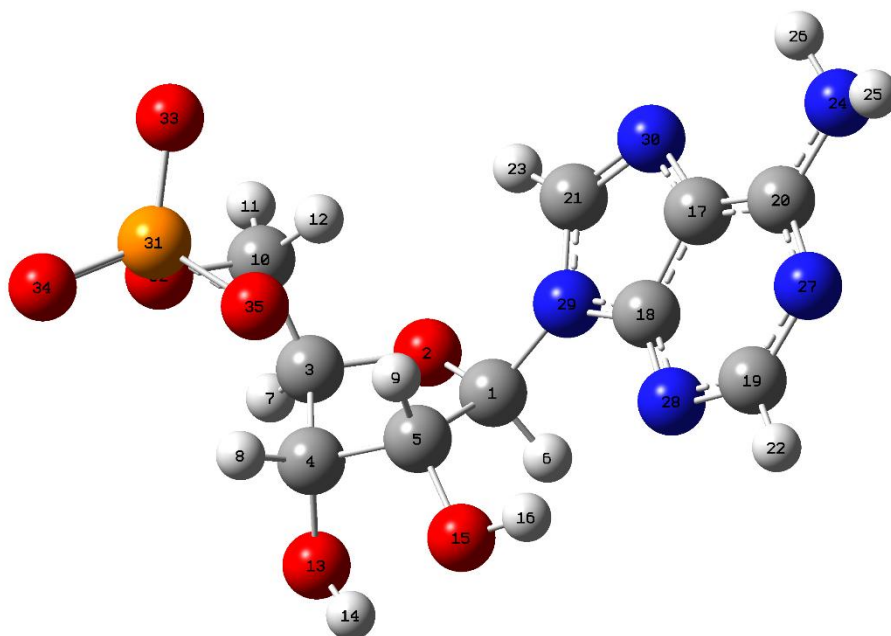


Figura S27: Estrutura otimizada da molécula de adenosina monofosfato²⁻

Tabela S27: Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de adenosina monofosfato²⁻

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	0.3006012	0.3306613	0.0000000	C	4.3428782	-2.237478	-0.96351
O	-0.5753608	0.1817223	1.0727690	C	1.5242792	-1.676993	1.039169
C	-1.9524778	-0.0008017	0.5490520	H	4.1439652	-0.027043	-3.350876
C	-1.9146758	0.5980283	-0.8457770	H	0.7844672	-1.799483	1.812029
C	-0.5051588	0.2497973	-1.3131440	N	5.1763632	-3.256725	-0.555784
H	0.8178882	1.2952783	0.0608530	H	5.7339532	-3.652313	-1.298751
H	-2.5917628	0.6072993	1.1912060	H	4.7396372	-3.93137	0.056878
H	-2.6582108	0.1378873	-1.4951280	N	4.6609082	-1.551236	-2.068755
H	-0.5757908	-0.7713587	-1.7167230	N	2.7358382	-0.124301	-1.858903
C	-2.3300368	-1.4870497	0.6282440	N	1.3709732	-0.702115	0.087604
H	-2.5068418	-1.7389277	1.6865390	N	2.6088052	-2.409086	0.887639
H	-1.4910488	-2.0948527	0.2745750	P	-3.269469	-2.781265	-1.451639

O	-2.0813628	2.0306863	-0.7405220	O	-3.48381	-1.754981	-0.137163
H	-1.6492428	2.3944343	-1.5239590	O	-2.921283	-4.12619	-0.817927
O	-0.0317798	1.1927323	-2.2793860	O	-4.609331	-2.659885	-2.154063
H	0.8457262	0.8914613	-2.5560510	O	-2.070799	-2.116416	-2.173923
C	3.1985082	-1.8880457	-0.2426660	C	3.8510542	-0.549029	-2.445031
C	2.4404342	-0.8277157	-0.7551900				

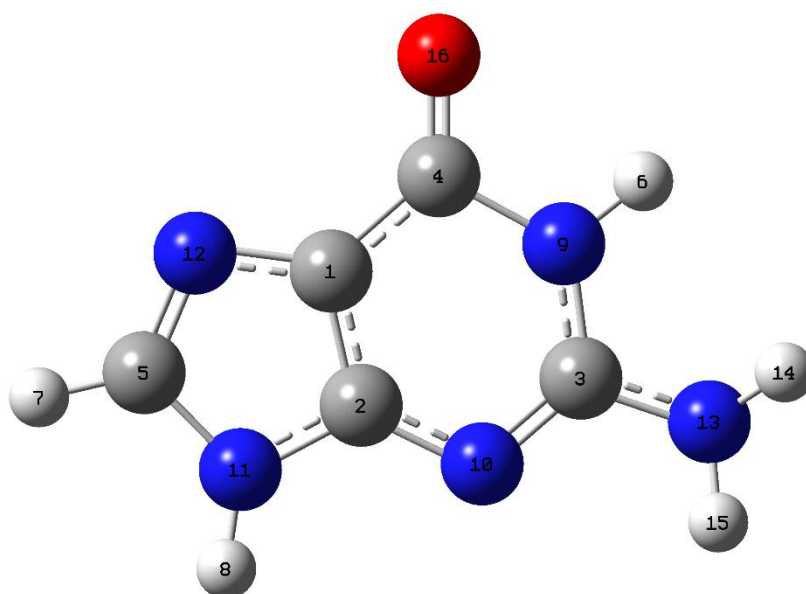


Figura S28: Estrutura otimizada da molécula de guanina

Tabela S28: Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de guanina

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	0.3607215	-0.2104208	0.0000000	N	2.6899415	0.0749382	-0.0097920
C	0.6855165	-1.5619168	-0.0075780	N	1.9087885	-2.1453538	0.0004370
C	2.8853565	-1.2778198	-0.0103690	N	-0.5146646	-2.2165918	-0.0105360
C	1.4252175	0.7538292	-0.0042980	N	-1.0084196	-0.0368748	-0.0000280
C	-1.4973436	-1.2443408	-0.0063380	N	4.1872135	-1.7194898	-0.0767790
H	3.4827125	0.6992242	-0.0809650	H	4.8915605	-1.1581218	0.3788120
H	-2.5460646	-1.4984288	-0.0080280	H	4.2778125	-2.7101928	0.0963550
H	-0.6388936	-3.2166918	-0.0174800	O	1.4052165	1.9667992	-0.0104250

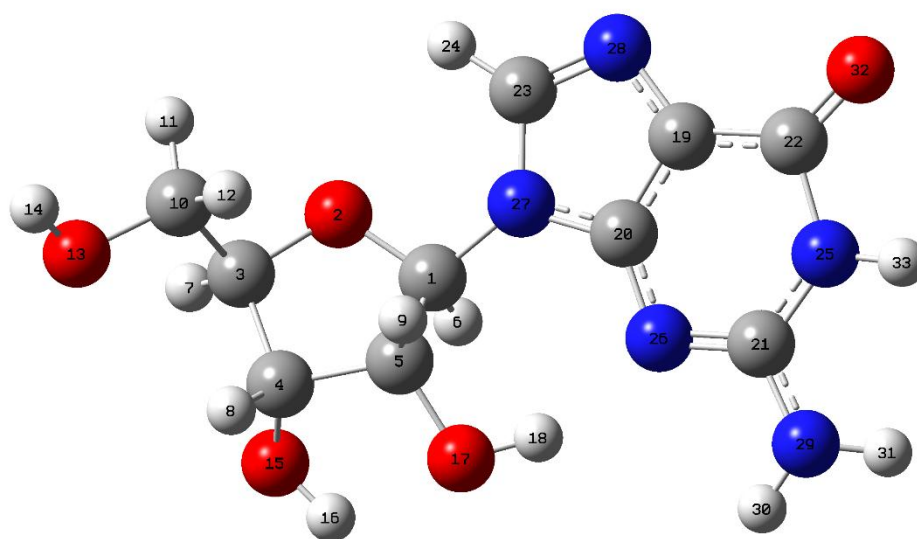


Figura S29: Estrutura otimizada da molécula de guanosina

Tabela S29: Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de guanosina

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	-0.736246	-0.210356	0.000000	H	-1.852066	1.952262	0.890040
O	0.311480	-1.145227	-0.085586	C	-4.076768	-1.455929	0.671026
C	1.540396	-0.565732	0.426783	C	-3.196355	-0.387796	0.558029
C	1.201161	0.859332	0.862524	C	-4.720332	1.203961	0.939560
C	-0.314390	0.793217	1.089894	C	-5.457676	-1.189545	0.958312
H	-0.871258	0.314181	-0.952693	C	-2.175385	-2.310450	0.258053
H	2.273294	-0.531299	-0.380870	H	-1.359799	-2.983886	0.058128
H	1.744308	1.139667	1.769318	N	-5.665161	0.231192	1.068355
H	-0.525279	0.353616	2.072597	N	-3.463313	0.944883	0.676533
C	2.050176	-1.473398	1.536986	N	-1.970445	-0.939751	0.300005
H	2.077046	-2.500216	1.157115	N	-3.415788	-2.647899	0.481977
H	1.367026	-1.444916	2.395322	N	-5.120396	2.500541	1.150325
O	3.348715	-1.014960	1.895805	H	-4.449916	3.195595	0.857315
H	3.716456	-1.598538	2.566870	H	-6.077335	2.736056	0.934458
O	1.505502	1.748528	-0.199895	O	-6.402355	-1.932209	1.112883
H	0.911521	2.507547	-0.109620	H	-6.612108	0.479172	1.323923
O	-0.883454	2.074693	0.969161				

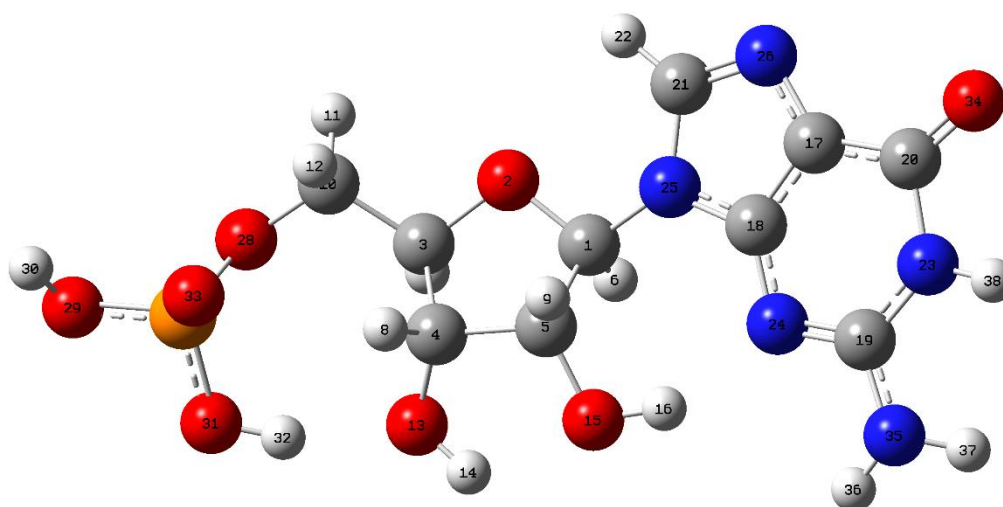


Figura S30: Estrutura otimizada da molécula de guanosina monofosfato

Tabela S30: Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de guanosina monofosfato.

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	-0.946602	0.080906	0.000000	C	-5.697379	-0.354018	1.128480
O	0.044288	-0.917002	0.083734	C	-2.547874	-1.843304	0.504079
C	1.302158	-0.224751	0.009686	H	-1.800229	-2.607167	0.373125
C	1.094884	1.102012	0.777493	N	-5.773913	1.084015	1.085759
C	-0.443157	1.210490	0.921061	N	-3.527727	1.547048	0.582398
H	-1.030387	0.461714	-1.027734	N	-2.219660	-0.498666	0.394642
H	1.524103	0.023438	-1.034389	N	-3.806146	-2.036141	0.783015
H	1.567684	1.067184	1.760557	P	4.435065	0.454419	1.172444
H	-0.731031	0.971090	1.949706	O	3.674921	-0.579619	0.196853
C	2.396106	-1.135079	0.543893	O	5.972883	0.114061	0.940745
H	2.341793	-2.106771	0.053927	H	6.328392	-0.390788	1.682653
H	2.319179	-1.264525	1.624182	O	4.368528	1.842694	0.422643
O	1.652023	2.185275	0.035556	H	3.447742	2.140694	0.246170
H	1.012471	2.915060	0.053686	O	3.958309	0.380178	2.562825
O	-0.872409	2.499654	0.557342	O	-6.699774	-0.986224	1.375216
H	-1.852934	2.472041	0.545547	N	-5.028990	3.288102	0.902848
C	-4.352448	-0.774548	0.852413	H	-4.311819	3.888411	0.524618

C	-3.384663	0.190271	0.611106	H	-5.970435	3.587213	0.699123
C	-4.751260	1.947132	0.834489	H	-6.689648	1.443205	1.322889

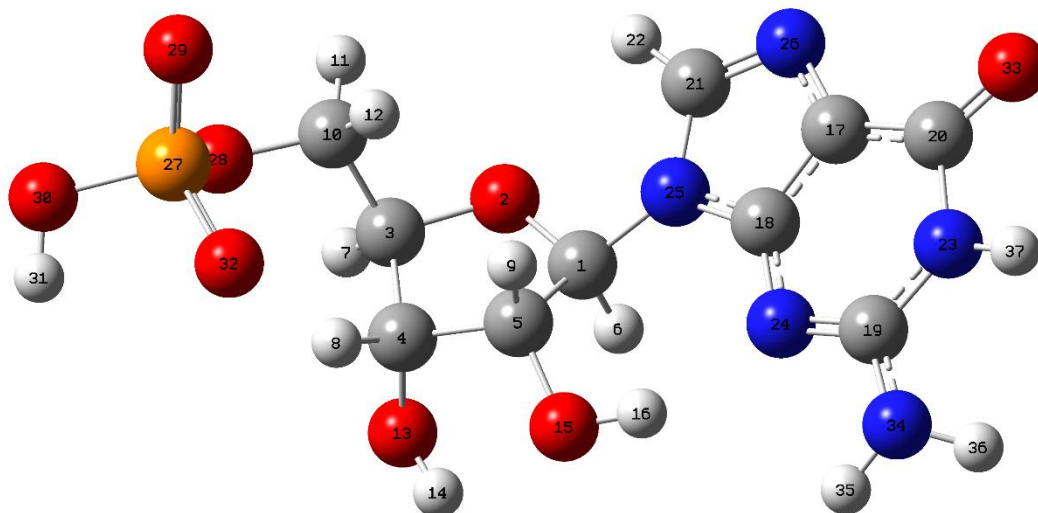


Figura S31: Estrutura otimizada da molécula de guanosina monofosfato⁻

Tabela S31: Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de guanosina monofosfato⁻

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	-0.817152	0.307443	0.000000	C	3.4653029	-1.197572	-1.929455
O	-1.805741	-0.511594	0.553261	C	0.4551689	-1.902397	-0.214353
C	-3.136982	-0.015493	0.174310	H	-0.303763	-2.458226	0.308879
C	-2.903759	1.316965	-0.522273	N	3.6646319	0.1485144	-2.393063
C	-1.496310	1.146119	-1.099520	N	1.6673969	1.0959774	-1.605632
H	-0.390142	0.975669	0.757432	N	0.2795129	-0.558002	-0.482375
H	-3.697722	0.143916	1.095954	N	1.5885249	-2.376021	-0.664397
H	-3.647538	1.494752	-1.303047	P	-5.626895	-0.448799	-2.484503
H	-1.554784	0.565612	-2.025959	O	-5.17564	-0.701564	-0.885353
C	-3.832699	-1.079007	-0.673281	O	-5.596615	-1.749984	-3.197688
H	-3.802721	-2.029423	-0.128539	O	-7.182919	-0.024997	-2.179439
H	-3.298550	-1.228999	-1.617107	H	-7.195905	0.9331814	-2.075759
O	-2.902702	2.353592	0.468175	O	-4.887529	0.7684364	-2.95971

H	-2.427373	3.099086	0.078855	O	4.3284719	-2.024195	-2.153419
O	-0.886269	2.403944	-1.322430	N	3.1675079	2.3920104	-2.823735
H	0.047665	2.229493	-1.534454	H	2.5749919	3.1620344	-2.547259
C	2.204309	-1.297548	-1.256301	H	4.1505849	2.6224224	-2.806848
C	1.403536	-0.163476	-1.149640	H	4.4968029	0.2629054	-2.955841
C	2.805967	1.196052	-2.234159				

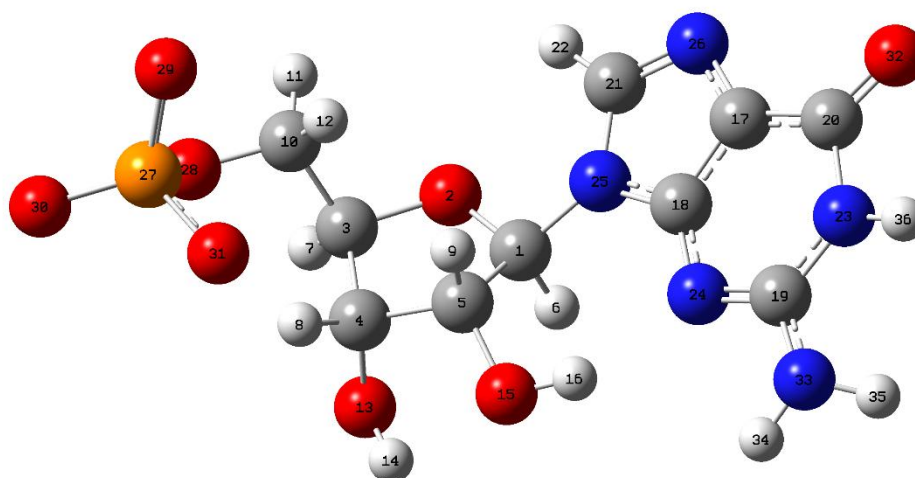


Figura S32: Estrutura otimizada da molécula de guanosina monofosfato²⁻

Tabela S32: Coordenadas cartesianas (x, y e z) da estrutura otimizada de guanosina monofosfato²⁻

B3LYP/6-311+G(2d,p)							
	x	y	z		x	y	z
C	-0.901804	-0.631263	0.000000	C	2.732558	0.226078	-2.228112
O	-1.881445	-1.436625	0.579539	C	3.380346	-2.168254	-1.904772
C	-3.234855	-0.957036	0.174397	C	0.361486	-2.848074	-0.194920
C	-3.002950	0.359974	-0.539808	H	-0.401610	-3.396960	0.329584
C	-1.594789	0.186455	-1.112045	N	3.587126	-0.826278	-2.376949
H	-0.460891	0.055754	0.734256	N	1.591487	0.135316	-1.602714
H	-3.788443	-0.785665	1.098145	N	0.192633	-1.504800	-0.472757
H	-3.750502	0.503949	-1.333777	N	1.494229	-3.329741	-0.637916
H	-1.663907	-0.406389	-2.029174	P	-5.706586	-1.383536	-2.495281

C	-3.942826	-2.026291	-0.662978	O	-5.261735	-1.627256	-0.892936
H	-3.918626	-2.969275	-0.093259	O	-5.432147	-2.725834	-3.170148
H	-3.407147	-2.199841	-1.602635	O	-7.160018	-0.971903	-2.358856
O	-2.996895	1.420781	0.439913	O	-4.736543	-0.274601	-2.947941
H	-2.614185	2.185244	-0.007373	O	4.240605	-3.000170	-2.120170
O	-0.981374	1.444762	-1.358647	N	3.101304	1.416354	-2.824681
H	-0.055521	1.263748	-1.588907	H	2.511270	2.190849	-2.555480
C	2.116705	-2.258074	-1.235157	H	4.085324	1.642572	-2.806098
C	1.320581	-1.119800	-1.138962	H	4.421649	-0.719407	-2.937720

ANEXO II. Dados Termodinâmicos

Tabela S33. Valores teóricos de energia livre de Gibbs (G), entalpia (H) e entropia (S) das moléculas otimizadas. Dados obtidos através dos funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p).

Molécula	Gas phase (B3LYP/6-311+G (2d,p))			Gas phase (M06-2X/6-311+G (2d,p))		
	G (Hartree)	H (Hartree)	S (Cal/mol.K)	G (Hartree)	H (Hartree)	S (Cal/mol.K)
H ₂ O	-76.455881	-76.434457	45.092	-76.418044	-76.396628	45.074
H ₃ PO ₄	-644.294941	-644.258385	76.937	-644.149344	-644.113655	75.113
H ₂ PO ₄ ⁻	-643.774054	-643.738535	74.755	-643.626879	-643.592196	72.995
HPO ₄ ²⁻	-643.048024	-643.013358	72.960	-642.896802	-642.862783	71.599
PO ₄ ³⁻	-642.123253	-642.092234	65.285	-641.963682	-641.932959	64.663
D-ribose	-572.713034	-572.665385	100.285	-572.490687	-572.444719	97.748
D-ribose ⁺	-496.583103	-496.539285	92.222	-496.384279	-496.341236	90.044
D-ribose-5-fosfato	-1140.554028	-1140.495296	123.612	-1140.226522	-1140.170868	117.133
D-ribose-5-fosfato ¹⁻	-1140.049662	-1139.995034	114.974	-1139.724049	-1139.669234	115.369
D-ribose-5-fosfato ²⁻	-1139.358198	-1139.307074	107.601	-1139.031243	-1139.878027	109.898
uracila	-414.899404	-414.861815	79.112	-414.735762	-414.698456	78.516
uracila ¹⁻	-414.370145	-414.333139	77.886	-414.208283	-414.171600	77.208
uracila ²⁻	-413.645392	-413.608562	77.515	-413.484040	-413.447581	76.734
uridina	-911.152569	-911.092243	126.521	-910.809060	-910.751499	121.146
uridina monofosfato	-1478.988617	-1478.915285	154.340	-1478.538406	-1478.469889	144.206
uridina monofosfato ¹⁻	-1478.485291	-1478.414154	149.720	-1478.036561	-1477.969789	140.533
uridina monofosfato ²⁻	-1477.793464	-1477.726186	141.597	-1477.342431	-1477.275687	140.475
citossina	-394.995449	-394.957093	80.726	-394.835018	-394.797008	79.99

citosina¹⁻	-394.446204	-394.408385	79.596	-394.288805	-394.251448	78.624
citidina	-891.242995	-891.187440	116.926	-890.907136	-890.851147	117.839
citidina monofosfato	-1459.089916	-1459.094671	149.946	-1458.651217	-1458.583783	141.926
citidina monofosfato¹⁻	-1458.570270	-1458.500551	146.736	-1458.127003	-1458.059479	142.117
citidina monofosfato²⁻	-1457.860353	-1457.796035	135.370	-1457.400634	-1457.337390	133.108
adenina	-467.383036	-467.342966	84.335	-467.204815	-467.164979	83.840
adenina¹⁻	-466.847139	-466.808096	82.173	-466.672316	-466.633548	81.595
adenosina	-963.641303	-963.578421	132.345	-963.282193	-963.221754	127.204
adenosina monofosfato	-1531.480624	-1531.407485	153.934	-1531.017530	-1530.948072	146.188
adenosina monofosfato¹⁻	-1530.968837	-1530.895274	154.826	-1530.503965	-1530.434496	146.211
adenosina monofosfato²⁻	-1530.276154	-1530.206592	146.406	-1529.813610	-1529.745388	143.585
guanina	-542.642318	-542.600076	88.904	-542.438785	-542.396940	88.072
guanina¹⁻	-542.107649	-542.065847	87.979	-541.907294	-541.865955	87.005
guanosina	-1038.896954	-1038.831845	137.033	-1038.512681	-1038.450276	131.342
guanosina monofosfato	-1606.735275	-1606.660354	157.684	-1606.247065	-1606.175898	149.782
guanosina monofosfato¹⁻	-1606.225800	-1606.149503	160.579	-1605.735689	-1605.663761	151.386
guanosina monofosfato²⁻	-1605.533710	-1605.464257	146.177	-1605.042134	-1604.969942	151.940

Tabela S34. Valores de energia livre de solvatação ($\Delta_r G_{\text{solv}}$) das moléculas reagentes obtidos através dos métodos de solvatação SMD e DM. Valores se encontram em kCal/mol

Moléculas	SMD B3LYP	SMD M06-2X	MD
H ₂ O	-6.51	-6.70	-6.237
H ₃ PO ₄	-14.34	-14.83	-11.583
H ₂ PO ₄ ⁻	-68.89	-70.25	-89.22
HPO ₄ ²⁻	-238.51	-242.10	-291.47
PO ₄ ³⁻	-523.01	-532.21	-618.94
D-ribose	-14.90	-15.21	-14.333
D-ribose ⁺	-63.89	-63.76	-53.559
D-ribose-5-fosfato	-20.91	-21.26	-24.994
D-ribose-5-fosfato ¹⁻	-65.13	-66.58	-90.65
D-ribose-5-fosfato ²⁻	-212.79	-216.40	-259.55
uracila	-14.31	-14.09	-15.617
uracila ¹⁻	-60.95	-61.88	-75.68
uracila ²⁻	-218.41	-221.55	-255.02
uridina	-21.10	-20.64	-23.363
uridina monofosfato	-29.73	-29.44	-30.794
uridina monofosfato ¹⁻	-72.17	-72.94	-86.44
uridina monofosfato ²⁻	-218.52	-222.75	-265.32
citossina	-19.44	-19.68	-15.276
citossina ¹⁻	-72.70	-73.88	-87.378
citidina	-24.25	-24.41	-25.015
citidina monofosfato	-29.53	-29.58	-33.23
citidina monofosfato ¹⁻	-83.94	-85.10	-97.89
citidina monofosfato ²⁻	-244.87	-255.48	-268.57
adenina	-18.26	-18.36	-27.08
adenina ¹⁻	-67.35	-68.41	-73.75
adenosina	-23.06	-22.99	-22.15
adenosina monofosfato	-28.51	-28.36	-31.06
adenosina monofosfato ¹⁻	-74.62	-77.44	-88.45
adenosina monofosfato ²⁻	-220.31	-223.77	-253.56
guanina	-25.84	-25.77	-26.60
guanina ¹⁻	-73.72	-74.66	-36.87
guanosina	-32.84	-32.46	-81.57
guanosina monofosfato	-38.82	-38.35	-34.34
guanosina monofosfato ¹⁻	-85.30	-86.12	-90.98
guanosina monofosfato ²⁻	-232.56	-238.36	-258.55

ANEXO III – Estruturas otimizadas e coordenadas cartesianas (x, y e z) dos Estados de Transição (TS).

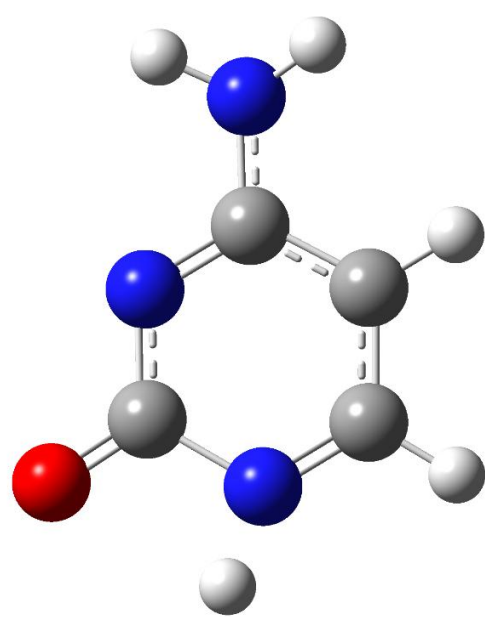


Figura S33. Estado de Transição da reação de desprotonação da citosina

Tabela S35. Coordenadas cartesianas (x, y e z) do Estado de Transição da reação de desprotonação da molécula de uracila. Resultados obtidos através dos funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p).

M06-2X/6-311+(2d,p)				B3LYP/6-311+(2d,p)			
	x	y	z		x	y	z
C	0.07014028	-0.41082164	0.00000000	C	-0.13026053	0.17034068	0.00000000
C	-1.26710172	-0.87748864	0.09419500	C	0.93579253	-2.04464832	0.06433100
C	-1.46508672	-2.28802764	0.11141800	C	1.38478947	-1.71944432	0.10984800
C	0.82070028	-2.63353364	0.07071700	C	1.19222047	-0.30858432	0.06484000
N	1.08006128	-1.22693764	0.09089800	H	-0.33996853	1.23209768	-0.05926700
H	0.28051628	0.65228336	-0.05455500	H	2.03064747	0.37902268	0.06984700
H	-2.09813272	-0.18697164	0.14961400	O	-1.95257153	-2.81661032	0.05230000
H	2.20638128	-1.04791664	1.17504200	N	-1.18572553	-0.65179032	0.10455200
N	-2.73320672	-2.79122264	0.10710000	N	0.33444747	-2.55951532	0.04484100
H	-2.81332072	-3.78195964	0.27776900	H	-2.36080453	-0.34808632	1.20649200
H	-3.49416572	-2.21173864	0.41795300	N	2.62634547	-2.27777532	0.17511800
N	-0.46298272	-3.12503564	0.05275600	H	3.46603447	-1.72532432	0.19325200
O	1.78587228	-3.36697164	0.07403100	H	2.69364447	-3.28323732	0.17835600

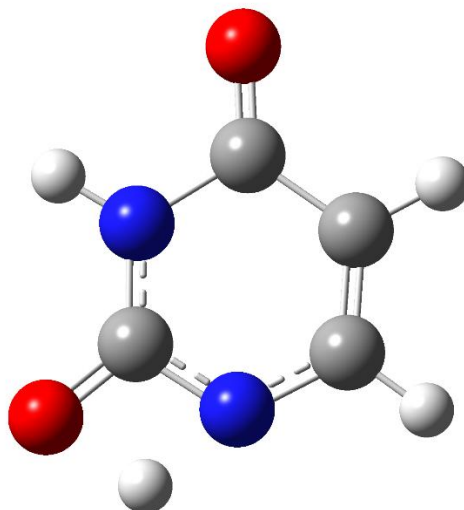


Figura S34. Estado de Transição da isomerização da uracila.

Tabela S36. Coordenadas cartesianas (x, y e z) do Estado de Transição da isomerização da molécula de uracila. Resultados obtidos através dos funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p).

M06-2X/6-311+(2d,p)				B3LYP/6-311+(2d,p)			
	x	y	z		x	y	z
C	-2.17416245	0.39078156	-0.02846124	C	-0.10768400	1.68956300	0.00014600
C	-0.93467245	-0.15286844	-0.02834424	C	1.13727900	1.14364700	0.00019100
C	-0.75148145	-1.59344044	-0.02855824	C	1.32628000	-0.29347300	0.00008800
C	-3.16423145	-1.72025644	-0.02871524	C	-1.09617600	-0.42774600	-0.00003200
N	-3.28709845	-0.39262244	-0.02886824	N	-1.21918400	0.90405400	-0.00064500
H	-2.33467645	1.46100156	-0.02832824	H	-0.26911400	2.76005200	0.00030100
N	-1.97457745	-2.32746144	-0.02874924	N	0.09637600	-1.03394600	-0.00017000
O	-4.33124845	-2.22120044	-0.02842024	O	-2.27168600	-0.92803000	0.00036500
O	0.29174055	-2.19786144	-0.02853224	O	2.37592400	-0.90164300	-0.00008400
H	-1.91155645	-3.33773544	-0.02864224	H	0.16356900	-2.04408500	-0.00007800
H	-0.04369545	0.45476956	-0.02810124	H	2.02540200	1.75672100	0.00066300
H	-4.50047945	-0.89641644	-0.02834224	H	-2.45230100	0.40199400	0.00021400

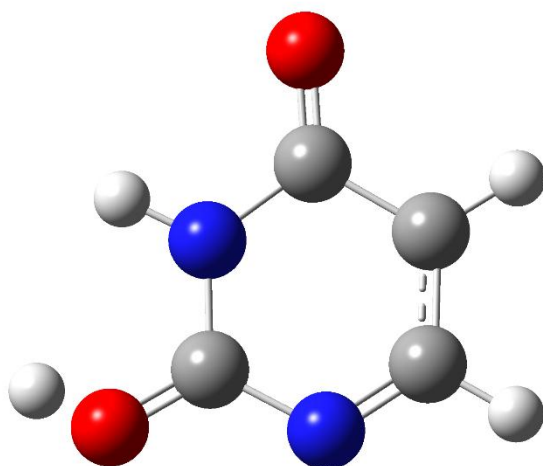


Figura S35. Estado de Transição da reação de desprotonação da uracila.

Tabela S37. Coordenadas cartesianas (x, y e z) do Estado de Transição da reação de desprotonação da molécula de uracila. Resultados obtidos através dos funcionais B3LYP e M06-2X

M06-2X/6-311+(2d,p)				B3LYP/6-311+(2d,p)			
	x	y	z		x	y	z
C	-1.24282487	0.49525503	-0.14121339	C	0.37074147	-0.23046092	0.00000000
C	-2.48384087	-0.21321097	-0.16127539	C	-0.85857953	-0.93823092	0.00645200
C	-2.46532187	-1.66798897	-0.18452439	C	-0.83864253	-2.39119892	-0.03644400
C	-0.02166887	-1.47284397	-0.28036239	C	1.61309347	-2.20173992	-0.14196700
N	-0.08350987	-0.06998097	-0.19431039	N	1.54141147	-0.79608492	-0.07991600
H	-1.25768787	1.58016203	-0.08295339	H	0.35828547	0.85551408	0.04890400
N	-1.19192487	-2.20782297	-0.22880239	N	0.43361347	-2.93548092	-0.09870000
O	1.05959113	-2.06389997	-0.25790739	O	2.70422947	-2.78713592	-0.10312800
O	-3.46154187	-2.35771597	-0.16612139	O	-1.84208753	-3.08805892	-0.01728100
H	-1.10828987	-3.21676197	-0.25323739	H	0.51011247	-3.94483392	-0.12770700
H	-3.44296687	0.28225203	-0.14988939	H	-1.81863153	-0.44363192	0.03904600
H	1.25568513	-2.82929697	0.91292061	H	3.10636747	-3.36545792	1.15110500

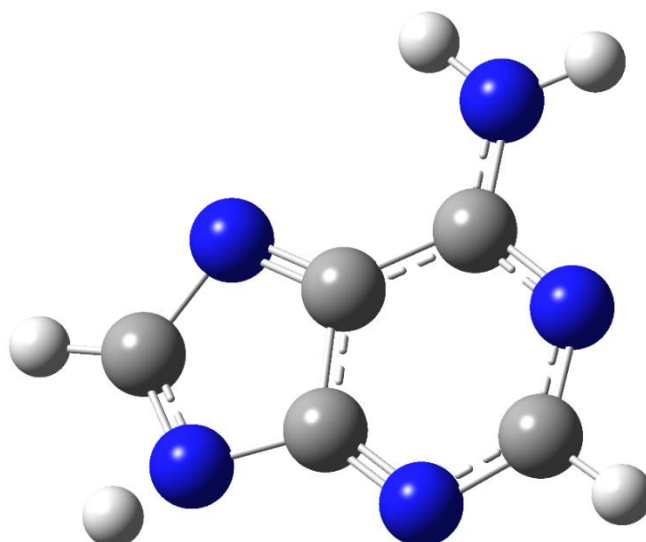


Figura S36. Estado de Transição da reação de desprotonação da adenina.

Tabela S38. Coordenadas cartesianas (x, y e z) do Estado de Transição da reação de desprotonação da molécula de adenina. Resultados obtidos através dos funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p).

M06-2X/6-311+(2d,p)				B3LYP/6-311+(2d,p)			
	x	y	z		x	y	z
C	0.040453	-0.695793	0.000000	C	0.138401	-0.560755	-0.011595
C	0.696107	0.589236	-0.029100	C	0.803413	0.723504	-0.037909
C	-1.279045	1.607274	-0.005995	C	-1.175882	1.751687	-0.024941
C	-1.391999	-0.672222	0.027875	C	-1.292656	-0.535283	0.014025
C	2.127774	-0.972993	-0.056749	C	2.234127	-0.847347	-0.075072
H	-1.832423	2.539315	-0.005751	H	-1.726405	2.685895	-0.028687
H	3.063797	-1.510617	-0.059633	H	3.169694	-1.386506	-0.078584
N	-2.084685	-1.807109	0.070435	N	-2.004717	-1.665017	0.057369
H	-3.091718	-1.772664	0.105342	H	-3.011769	-1.615866	0.088738
H	-1.596060	-2.689152	0.080599	H	-1.535048	-2.557197	0.068642
N	-2.023422	0.501434	0.016432	N	-1.922860	0.645069	-0.000192
N	0.066108	1.733443	-0.027130	N	0.173753	1.872636	-0.044953
N	2.067289	0.351710	-0.024184	N	2.174108	0.480161	-0.043630
N	0.900724	-1.677325	-0.008250	N	1.005649	-1.547367	-0.030306
H	2.671064	1.029265	1.205079	H	2.877566	1.184458	1.194828

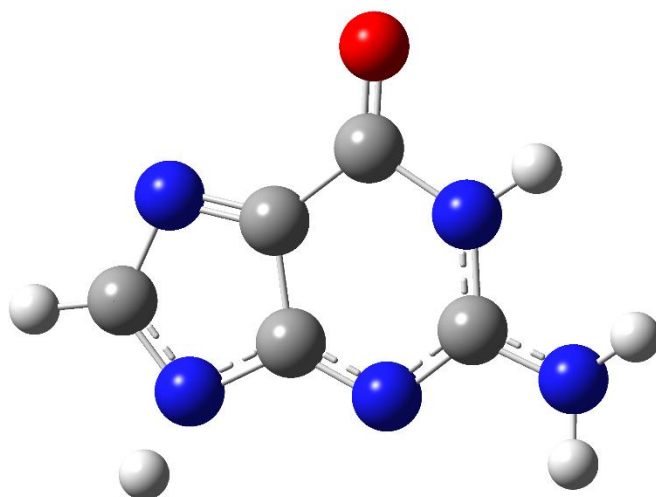


Figura S37. Estado de Transição da reação de desprotonação da guanina.

Tabela S39. Coordenadas cartesianas (x, y e z) do Estado de Transição da reação de desprotonação da molécula de guanina. Resultados obtidos através dos funcionais B3LYP e M06-2X

M06-2X/6-311+(2d,p)				B3LYP/6-311+(2d,p)			
	x	y	z		x	y	z
C	-1.982201	1.084142	0.000000	C	-0.387812	-0.083102	0.000000
C	-1.716389	-0.345251	-0.055320	C	-0.126417	-1.517577	-0.048220
C	0.494371	-0.063887	-0.008621	C	2.094262	-1.236289	-0.010573
C	-0.860302	2.011989	0.027109	C	0.730343	0.842610	0.026734
C	-3.794017	0.031038	-0.052196	C	-2.209166	-1.138072	-0.056882
H	-4.861042	-0.132543	-0.041215	H	-3.276759	-1.302007	-0.049699
H	-3.048724	-1.875832	1.158325	H	-1.522436	-3.126486	1.163421
N	0.365780	1.297344	0.018486	N	1.964552	0.127341	0.019964
N	-0.515016	-0.911442	-0.045089	N	1.077512	-2.082433	-0.046393
N	-2.919899	-0.995283	-0.042025	N	-1.332832	-2.164725	-0.049663
N	-3.268770	1.310478	-0.000990	N	-1.684186	0.140551	-0.011148
N	1.747644	-0.563395	-0.033163	N	3.346571	-1.746372	-0.037822
H	2.536437	-0.005200	0.247528	H	4.147907	-1.192753	0.216260
H	1.818067	-1.564387	0.065864	H	3.417256	-2.748636	0.048318
O	-0.857639	3.212512	0.049511	O	0.739094	2.051728	0.048018
H	1.188626	1.885237	-0.002219	H	2.784203	0.720325	0.006758

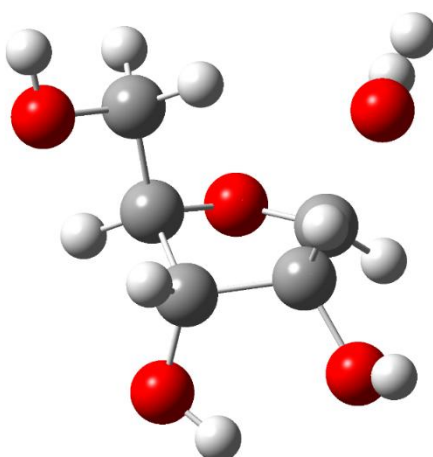


Figura S38. Estado de Transição da reação de liberação de água da molécula de D-ribose.

Tabela S40. Coordenadas cartesianas (x, y e z) do Estado de Transição da reação de liberação de água da molécula de D-ribose. Resultados obtidos através dos funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p).

M06-2X/6-311+G(2d,p)				B3LYP/6-311+G(2d,p)			
	x	y	z		x	y	Z
C	-2.53507023	1.27254507	0.00000000	C	-0.030060	0.511022	0.000000
O	-1.48767323	0.95159207	0.80459600	O	1.055239	0.253354	0.780027
C	-0.62684223	0.03343707	0.11088700	C	1.952717	-0.653037	0.084787
C	-1.56867923	-0.77744793	-0.76598900	C	1.038988	-1.493161	-0.805500
C	-2.64558723	0.26959707	-1.13295400	C	-0.137119	-0.520655	-1.108795
H	-3.43999823	1.49890207	0.55238400	H	-0.922406	0.713037	0.580813
H	-0.15211723	-0.60144393	0.85796900	H	2.421121	-1.278560	0.843264
H	-1.05129423	-1.17209493	-1.64479900	H	1.557727	-1.806700	-1.715758
H	-2.40657123	0.75443007	-2.08015500	H	-0.003774	-0.040808	-2.077525
O	-2.12716023	-1.81087193	0.00379500	O	0.588683	-2.621960	-0.082859
H	-3.04929923	-1.90903093	-0.26495900	H	-0.356844	-2.722086	-0.269220
O	-3.93649623	-0.31201193	-1.18416300	O	-1.396423	-1.194761	-1.065717
H	-4.27997023	-0.26100693	-2.07903100	H	-1.778178	-1.217735	-1.948914
O	-2.17365323	2.75082507	-0.80400900	O	0.198886	2.000800	-0.854891
H	-1.85639523	3.57397907	-1.71703200	H	0.345683	2.899184	-1.834545
H	-2.05237423	3.36355107	-0.06241500	H	0.307217	2.638983	-0.131795
C	0.42660677	0.80028207	-0.67054600	C	3.017960	0.146925	-0.655517
H	0.92673277	1.49292207	0.01334700	H	3.480216	0.841918	0.053456
H	-0.04278123	1.38889207	-1.46653100	H	2.569414	0.734816	-1.462967
O	1.32159177	-0.16400693	-1.19201800	O	3.965521	-0.792283	-1.157930
H	2.00512377	0.28047607	-1.69897900	H	4.652731	-0.318853	-1.637259

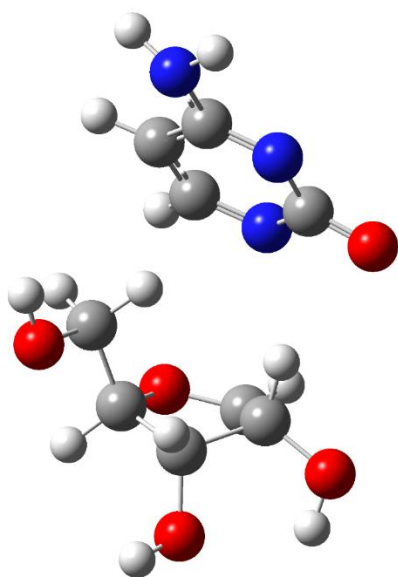


Figura S39. Estado de Transição da reação de formação do nucleosídeo citidina.

Tabela S41. Coordenadas cartesianas (x, y e z) do Estado de Transição da reação de formação do nucleosídeo citidina. Resultados obtidos através dos funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p).

M06-2X/6-311+G(2d,p)				B3LYP/6-311+G(2d,p)			
	x	y	z		x	y	z
C	0.01002004	0.33066132	0.00000000	C	-0.553064	-0.929046	-0.694569
O	-0.21731296	1.59330932	0.47808600	O	-1.479596	-0.104855	-1.390331
C	0.21686504	2.55452132	-0.49437800	C	-2.613985	0.199125	-0.550921
C	0.92284604	1.76743732	-1.59576200	C	-2.393333	-0.540774	0.772026
C	0.27790704	0.37186532	-1.46913600	C	-0.877174	-0.731744	0.784454
H	-0.50902296	-0.45838168	0.52218600	H	-0.017941	-1.781010	-1.129855
H	0.90230904	3.25387432	-0.01083400	H	-3.523240	-0.175520	-1.024147
H	0.76975504	2.21850932	-2.57754000	H	-2.748793	0.041883	1.627035
H	-0.65238696	0.34089832	-2.05245100	H	-0.384346	0.190518	1.112684
C	-0.99973096	3.30681232	-0.99757200	C	-2.684893	1.716434	-0.426961
H	-1.57201296	3.66973732	-0.13643900	H	-2.677775	2.173792	-1.416661
H	-1.63832596	2.62687932	-1.57810200	H	-1.839423	2.110549	0.137389
O	2.30177304	1.59805932	-1.31913700	O	-3.065965	-1.789201	0.705942
H	2.78692904	2.35938532	-1.64567400	H	-4.015985	-1.610341	0.710574
O	1.06777304	-0.66909068	-1.96705700	O	-0.528701	-1.816232	1.625314
H	1.95278404	-0.54386468	-1.60235600	H	-1.322223	-2.139846	2.066595
O	-0.52253396	4.37626232	-1.79262700	O	-3.876090	2.094490	0.304386

C	-3.46634596	1.28394832	0.85078100	C	1.233091	1.337588	-0.456800
C	-4.19542196	2.17102932	0.04816900	C	2.333201	1.616868	0.420834
C	-4.46712296	1.75775332	-1.29755000	C	3.381785	0.681269	0.475113
C	-3.25588696	-0.17368068	-0.94025300	C	2.222546	-0.770992	-0.902335
N	-3.03002696	0.13474232	0.416426000	N	1.092506	0.104127	-0.955354
H	-3.25017496	1.53914932	1.884344000	H	0.474015	2.074874	-0.681591
H	-4.54469496	3.12242732	0.427443000	H	2.344643	2.511431	1.033076
N	-5.17983796	2.58763932	-2.11797100	N	4.470866	0.883719	1.291797
H	-5.48581296	2.17077132	-2.98479100	H	5.254604	0.275179	1.102152
H	-5.80962096	3.25179032	-1.69825600	H	4.708778	1.830575	1.542483
N	-4.00477796	0.64304632	-1.77846400	N	3.371046	-0.429031	-0.257295
O	-2.76235796	-1.19888668	-1.376638	O	2.106955	-1.843913	-1.493915
H	-1.26005596	4.78890732	-2.248165	H	-4.335094	2.791549	-0.16998

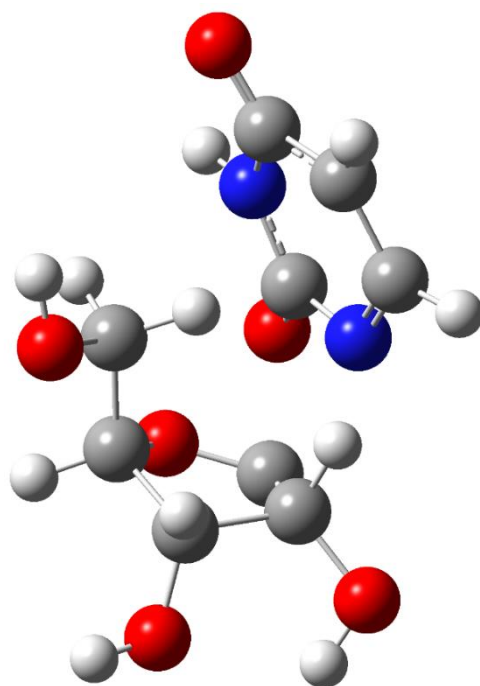


Figura S40. Estado de Transição da reação de formação do nucleosídeo uridina.

Tabela S42. Coordenadas cartesianas (x, y e z) do Estado de Transição da reação de formação do nucleosídeo uridina. Resultados obtidos através dos funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p).

M06-2X/6-311+G(2d,p)				B3LYP/6-311+G(2d,p)			
	x	y	z		X	y	z
C	-0.170341	-0.490982	0.000000	C	-0.813565	-1.178930	-0.384892
O	-0.028656	0.476871	-0.935733	O	-0.847254	-0.167225	-1.289165
C	-0.653363	1.690981	-0.487882	C	-1.698657	0.912594	-0.819424
C	-1.695808	1.237356	0.527153	C	-2.593101	0.275626	0.245800
C	-1.022701	-0.006985	1.137764	C	-1.707153	-0.871501	0.788148
H	-0.231043	-1.495987	-0.391504	H	-0.753419	-2.165360	-0.819368
H	-1.113404	2.156976	-1.360261	H	-2.286892	1.237634	-1.678001
H	-1.911636	2.009269	1.268194	H	-2.875315	0.986840	1.022501
H	-0.372251	0.314274	1.963802	H	-1.095087	-0.477182	1.609861
O	-2.874790	0.769523	-0.099059	O	-3.747188	-0.336203	-0.328128
H	-3.424057	1.514603	-0.357160	H	-4.475356	0.293082	-0.337241
O	-1.908672	-0.945794	1.668650	O	-2.419612	-1.962633	1.312440
H	-2.676636	-0.975882	1.083522	H	-3.220403	-2.059905	0.776712
C	2.042751	-0.143476	1.933124	C	1.399342	-0.668832	1.540046
C	2.450076	-0.613981	-0.345824	C	1.882110	-1.198594	-0.725197
C	3.655445	1.292719	0.677530	C	3.136915	0.651660	0.347803
C	2.947927	1.000912	1.887368	C	2.317219	0.453518	1.498981
H	1.587195	-0.446997	2.867318	H	0.902592	-0.957795	2.456916
H	3.038163	1.700900	2.706061	H	2.362026	1.192594	2.288023
O	2.291583	-1.347493	-1.283723	O	1.708284	-1.918659	-1.684420
N	1.656679	-0.750476	0.826444	N	1.028900	-1.272205	0.404243
N	3.398391	0.389185	-0.355261	N	2.921484	-0.292277	-0.669377
O	4.425696	2.228623	0.520239	O	3.983375	1.536798	0.215285
H	3.945308	0.482720	-1.201362	H	3.534435	-0.256793	-1.473611
C	0.384325	2.633302	0.092825	C	-0.847121	2.075601	-0.329293
H	0.778654	2.228279	1.033740	H	-0.279058	1.794012	0.565447
H	1.212659	2.726333	-0.616607	H	-0.135459	2.342928	-1.116312
O	-0.274742	3.865307	0.308082	O	-1.745889	3.145190	-0.048009
H	0.367990	4.528106	0.573248	H	-1.240415	3.936314	0.165157

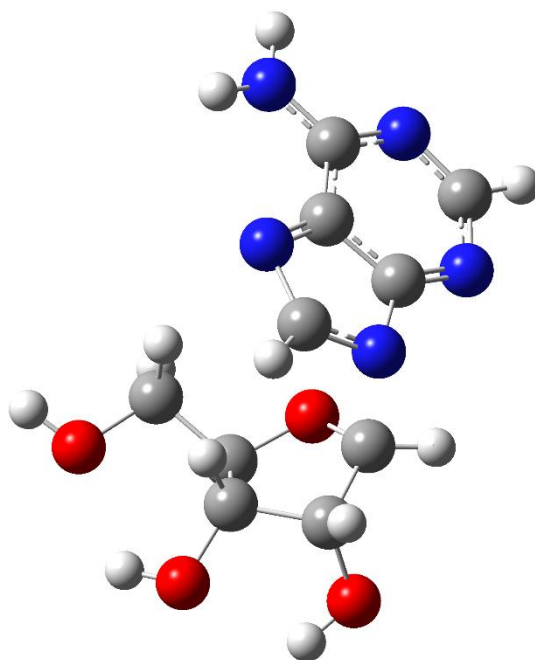


Figura S41. Estado de Transição da reação de formação do nucleosídeo adenosina.

Tabela S43. Coordenadas cartesianas (x, y e z) do Estado de Transição da reação de formação do nucleosídeo adenosina. Resultados obtidos através dos funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p)

M06-2X/6-311+G(2d,p)				B3LYP/6-311+G(2d,p)			
	x	y	z		x	y	z
C	-0.299353	-0.113269	0.000000	C	0.207756	0.720222	0.000000
O	-0.139708	0.993222	-0.801727	O	-0.678487	-0.282354	0.302480
C	-1.228952	1.891273	-0.605246	C	-1.935270	-0.026402	-0.357535
C	-1.905825	1.434039	0.686947	C	-1.639951	1.088311	-1.372098
C	-1.635046	-0.073096	0.673676	C	-0.495943	1.850821	-0.687515
H	0.066598	-1.029472	-0.445352	H	0.910399	0.921209	0.800951
H	-1.936418	1.788435	-1.434910	H	-2.645905	0.344481	0.387327
H	-1.399105	1.893619	1.542653	H	-1.269689	0.659601	-2.308418
H	-1.593684	-0.506784	1.677542	H	0.154815	2.366734	-1.396141
O	-3.287570	1.687095	0.732517	O	-2.734954	1.954256	-1.612312
H	-3.413681	2.627950	0.560097	H	-3.485763	1.410534	-1.883770
O	-2.590196	-0.744219	-0.126759	O	-0.997682	2.760443	0.292391
H	-3.440776	-0.310313	0.021578	H	-1.809028	3.145074	-0.070159
C	-0.716125	3.309741	-0.520310	C	-2.463786	-1.305231	-0.975162
H	-0.272273	3.620501	-1.470155	H	-2.634420	-2.062755	-0.203654
H	0.041712	3.369471	0.269480	H	-1.741357	-1.693480	-1.701397

O	-1.860011	4.096963	-0.202335	O	-3.691143	-0.939736	-1.618884
H	-1.597370	5.011466	-0.075823	H	-4.056741	-1.705827	-2.071881
C	2.683969	1.583576	0.985753	C	3.615803	-0.326678	-0.982643
C	2.206273	0.259327	0.664583	C	2.601155	0.639333	-1.358590
C	3.843283	0.010340	-0.822774	C	4.155326	2.247462	-1.462908
C	3.832549	2.027338	0.245484	C	4.952658	0.188485	-0.850723
C	1.007047	1.126479	2.196396	C	1.734227	-1.316612	-1.147791
H	0.305377	1.247788	3.006043	H	1.026878	-2.126359	-1.092458
N	4.393512	1.213422	-0.642496	N	5.187262	1.475216	-1.110011
N	2.757821	-0.524119	-0.221067	N	2.844549	1.900687	-1.596983
N	1.049904	0.024825	1.418185	N	1.367071	-0.023664	-1.374216
N	1.962388	2.163257	1.897956	N	3.120520	-1.522857	-0.822435
H	4.330074	-0.620861	-1.556682	H	4.387450	3.286608	-1.663106
N	4.325778	3.251204	0.451450	N	5.955002	-0.614921	-0.464866
H	3.919770	3.833215	1.166875	H	5.771347	-1.587189	-0.274091
H	5.148273	3.545676	-0.050498	H	6.883395	-0.237478	-0.358022

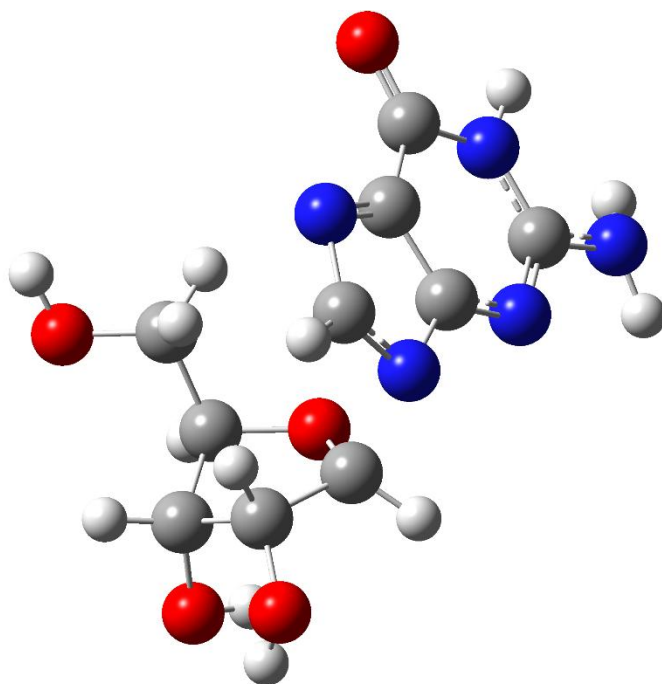


Figura S42. Estado de Transição da reação de formação do nucleosídeo guanosina.

Tabela S44. Coordenadas cartesianas (x, y e z) do Estado de Transição da reação de formação do nucleosídeo guanosina. Resultados obtidos através dos funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p)

M06-2X/6-311+G(2d,p)				B3LYP/6-311+G(2d,p)			
	x	y	z		x	y	z
C	-1.249050	-1.184643	0.256868	C	-0.097087	-0.161812	0.000000
O	-0.899787	-0.556804	-0.929215	O	0.083839	0.534109	-1.192528
C	-1.795917	0.540115	-1.176611	C	-0.969030	1.518410	-1.360042
C	-3.083866	0.113539	-0.494871	C	-2.136157	0.952530	-0.561122
C	-2.552869	-0.607772	0.760576	C	-1.424146	0.237735	0.614998
H	-1.147381	-2.262294	0.204139	H	0.115296	-1.218506	-0.107759
H	-1.925984	0.624678	-2.257304	H	-1.203639	1.559529	-2.425554
H	-3.744185	0.949273	-0.271774	H	-2.836093	1.719111	-0.235960
H	-2.359553	0.129894	1.548619	H	-1.261767	0.956527	1.425938
O	-3.823587	-0.802984	-1.286655	O	-2.905541	0.006903	-1.310207
H	-3.202077	-1.369317	-1.759455	H	-2.315336	-0.486667	-1.893802
O	-3.448770	-1.543736	1.291768	O	-2.172737	-0.823638	1.163502
H	-3.985226	-1.864952	0.555071	H	-2.761663	-1.137413	0.460571
C	-1.221118	1.841444	-0.648824	C	-0.495797	2.897268	-0.917117
H	-0.194760	1.945011	-1.016886	H	0.452504	3.115258	-1.418750
H	-1.183787	1.834769	0.445607	H	-0.316899	2.923529	0.162926
O	-2.059949	2.874270	-1.128196	O	-1.510771	3.823672	-1.293886

H	-1.749219	3.714662	-0.781649	H	-1.244507	4.706925	-1.018457
C	1.730818	0.672638	0.922972	C	2.967335	1.723772	0.630478
C	1.277927	-0.698528	0.767494	C	2.479613	0.358009	0.471446
C	2.904575	-1.225270	-0.661204	C	4.159304	-0.226686	-0.888525
C	2.879179	1.121162	0.137127	C	4.164047	2.130575	-0.099113
C	0.074567	0.334661	2.181931	C	1.255504	1.447157	1.845084
H	-0.619321	0.523126	2.985546	H	0.539380	1.665762	2.621126
N	3.402921	0.053404	-0.623348	N	4.694278	1.041549	-0.833679
N	1.848547	-1.626567	0.007625	N	3.056701	-0.587332	-0.257306
N	0.118799	-0.857645	1.511009	N	1.291967	0.234136	1.191592
N	0.999189	1.320519	1.777580	N	2.216031	2.397589	1.459395
N	3.589634	-2.124251	-1.418802	N	4.847236	-1.160879	-1.609393
H	4.119327	-1.794528	-2.210448	H	5.410304	-0.861082	-2.391410
H	3.107585	-3.001192	-1.548468	H	4.346752	-2.027264	-1.743901
O	3.375229	2.214953	0.077002	O	4.706857	3.212460	-0.136980
H	4.240390	0.283002	-1.141825	H	5.563349	1.246276	-1.309103

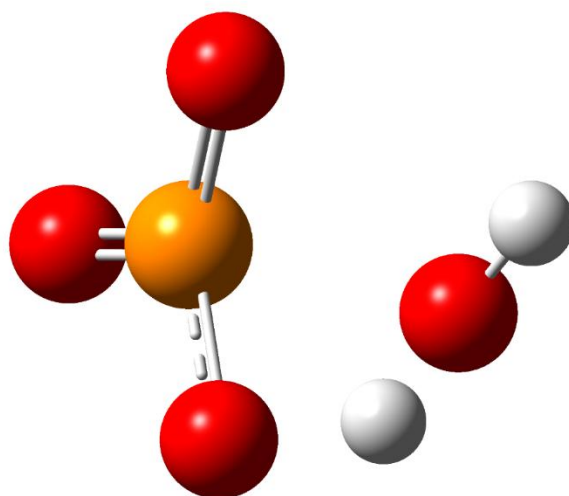


Figura S43. Estado de Transição da reação de formação do intermediário metafosfato.

Tabela S45. Coordenadas cartesianas (x, y e z) do Estado de Transição da reação de formação do intermediário metafosfato. Resultados obtidos através dos funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p)

M06-2X/6-311+(2d,p)				B3LYP/6-311+(2d,p)			
	x	y	z		x	y	z
P	-1.17234473	0.23046092	0.00000000	P	-2.50239226	0.83482280	-0.24113082
O	-2.01215973	-0.77515808	-0.69144300	O	-3.37965326	-0.10771920	-0.95771382
O	-0.26167073	-0.28410108	1.16798700	O	-1.61539526	0.25599580	0.89561518
O	0.76425427	0.16302792	-0.85308200	O	-0.67841126	0.76827180	-1.13352082
O	-1.46007173	1.69014292	-0.02237200	O	-2.73918926	2.29679280	-0.21309082
H	0.97733727	1.10231292	-0.90838900	H	-0.45660426	1.70520280	-1.15858582
H	0.63861827	-0.13650208	0.33167100	H	-0.71592226	0.42447280	-0.00559782

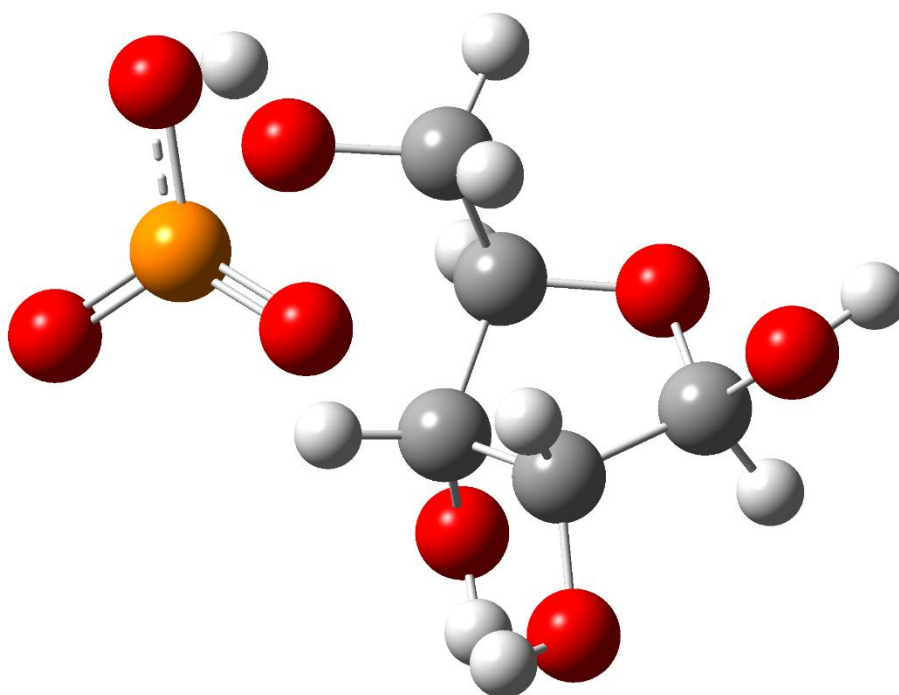


Figura S44. Estado de Transição da formação da molécula de D-ribose 5-fosfato⁻ através da reação entre D-ribose e o intermediário metafosfato⁻.

Tabela S46. Coordenadas cartesianas (x, y e z) do Estado de Transição da formação da molécula de D-ribose 5-fosfato através da reação entre D-ribose e o intermediário metafosfato. Resultados obtidos através dos funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p)

M06-2X/6-311+(2d,p)				B3LYP/6-311+(2d,p)			
	x	y	z		x	y	z
C	-0.47094190	0.23046092	0.00000000	C	2.61580500	-0.46453000	-0.40153100
O	-0.96340190	-0.61288108	1.01710500	O	2.12189800	-1.31791200	0.61297600
C	-2.22335190	-0.11514008	1.50211900	C	0.86437300	-0.80270400	1.13482100
C	-2.19454190	1.36591292	1.17970500	C	0.90776800	0.68469400	0.82641200
C	-1.49402090	1.34733492	-0.17521700	C	1.62390500	0.69329800	-0.52743300
H	0.49958510	0.62664492	0.31922500	H	3.60936000	-0.11177700	-0.10134700
H	-2.25217490	-0.27010908	2.58165600	H	0.87059000	-0.96613800	2.21345800
H	-3.18792990	1.81580692	1.14246700	H	-0.08605000	1.12845800	0.77707400
H	-2.20718390	1.07282192	-0.95296700	H	0.90647500	0.47664700	-1.31883200
C	-3.36248690	-0.86938708	0.82422200	C	-0.30845300	-1.55109600	0.49069400
H	-3.28271090	-1.92518908	1.10370900	H	-0.21634000	-2.60960200	0.76807900
H	-3.26309690	-0.79231108	-0.26395400	H	-0.23158000	-1.48544000	-0.60043100
O	-1.36929090	2.01870092	2.13464600	O	1.70602900	1.34731600	1.81248300
H	-0.98999390	2.78139492	1.68221100	H	2.11636900	2.09729400	1.36008600
O	-0.85412990	2.57837592	-0.48031700	O	2.30490300	1.92662300	-0.78851000
H	-1.48884490	3.10710192	-0.97250300	H	1.70357000	2.48036100	-1.29794900
O	-0.32939490	-0.47114908	-1.20867400	O	2.71188000	-1.14115100	-1.64226300
H	0.20097110	-1.25234308	-1.02546700	H	3.22838000	-1.94106100	-1.49195100
O	-4.60042490	-0.35236108	1.25424800	O	-1.54106300	-1.03868800	0.94569200
P	-5.49427390	0.98930092	0.00105600	P	-2.54351600	0.32839400	-0.38026600
O	-5.95547690	2.08978892	0.86333000	O	-3.06853800	1.42838000	0.45830700
O	-4.46462090	1.19493592	-1.04678300	O	-1.53694200	0.54710600	-1.45521800
O	-6.40092490	-0.25686008	-0.14735000	O	-3.37661000	-0.99230500	-0.45109300
H	-5.55045790	-0.74489408	0.66364300	H	-2.54087800	-1.42756100	0.31902500

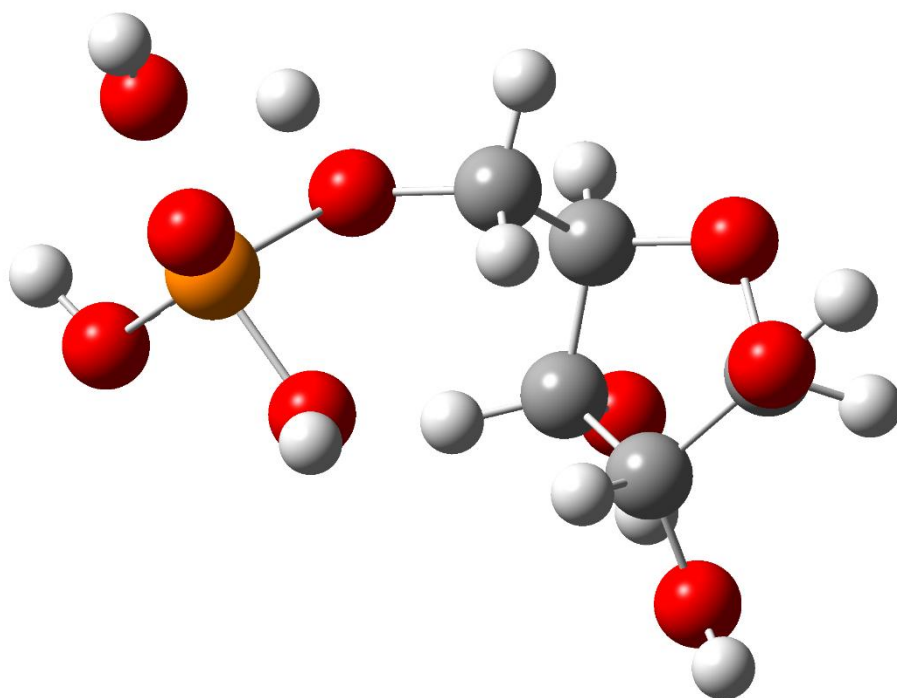


Figura S45. Estado de Transição da formação da molécula de D-ribose 5-fosfato através da reação entre D-ribose e H_3PO_4 .

Tabela S47. Coordenadas cartesianas (x, y e z) do Estado de Transição da formação da molécula de D-ribose 5-fosfato através da reação entre D-ribose e H_3PO_4 . Resultados obtidos através dos funcionais B3LYP e M06-2X na base 6-311+G(2d,p)

M06-2X/6-311+(2d,p)				B3LYP/6-311+(2d,p)			
	x	y	z		x	y	z
C	0.22991347	0.06989916	0.01690580	C	0.39078158	-0.27054108	0.00000000
O	-0.33946953	-0.12507284	1.29272880	O	-0.74480442	0.06909592	-0.79340800
C	-1.48423353	0.70704416	1.43228980	C	-1.75956342	-0.94374508	-0.67613400
C	-1.18866853	1.93816616	0.58881780	C	-1.20280542	-2.03277908	0.24700800
C	-0.42190953	1.32534016	-0.58429020	C	-0.12927742	-1.27347408	1.02755600
H	1.30648447	0.19602216	0.15333380	H	1.15756558	-0.71737908	-0.64256400
H	-1.58033553	0.98205416	2.48361880	H	-1.94936242	-1.37596508	-1.66230900
H	-2.09416453	2.45117116	0.25779780	H	-1.97559742	-2.44876708	0.89965200
H	-1.12738853	1.01529516	-1.35924520	H	-0.59025842	-0.70671308	1.84427800
C	-2.70070753	-0.08189884	0.97049380	C	-3.01295942	-0.25175308	-0.15572200
H	-2.84648453	-0.95750784	1.60152480	H	-3.25166242	0.61801892	-0.76802200
H	-2.60325053	-0.39952884	-0.06548620	H	-2.91050442	0.05172492	0.88266800
O	-0.36017553	2.78385516	1.35122280	O	-0.63022942	-3.04750908	-0.56289500
H	0.16780347	3.30815516	0.73733780	H	0.01890958	-3.52129208	-0.02549700
O	0.50330247	2.26637616	-1.08069020	O	0.83922358	-2.17836408	1.52193800

H	0.77461547	2.01640916	-1.96734820	H	1.48901958	-1.69401408	2.04351600
O	-0.04677953	-1.00778784	-0.83843220	O	0.89177558	0.85402292	0.66172500
H	0.35615247	-1.80176484	-0.47227420	H	1.31280458	1.44029092	0.02231800
O	-3.87309153	0.75521716	1.08010280	O	-4.11627542	-1.19637608	-0.19918800
P	-5.05614253	0.96204216	-0.26582720	P	-5.74385142	-0.85111408	0.61501700
O	-5.55967153	2.47018616	-0.23155220	O	-6.35202242	-2.26208008	1.05405000
O	-3.78177353	1.32367716	-1.23599720	O	-4.92839842	-0.65002608	2.02620100
O	-6.04865253	0.71484716	1.33864180	O	-6.07153042	-1.46781008	-1.22963600
O	-5.65420653	-0.21320884	-0.92825220	O	-6.43007042	0.44363292	0.39853700
H	-6.26904753	2.55689516	0.41738080	H	-6.76729742	-2.66779008	0.27802600
H	-3.89831053	0.81492516	-2.04562320	H	-5.22400142	0.18675392	2.40529900
H	-6.57881953	-0.07106584	1.16489980	H	-6.54433242	-0.72901108	-1.63270700
H	-4.70187653	0.50870416	1.70440880	H	-4.66277742	-1.33292508	-1.10542000