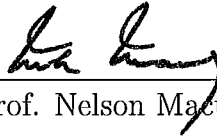


UMA ABORDAGEM DETERMINÍSTICA
PARA A MINIMIZAÇÃO GLOBAL DA ENERGIA
POTENCIAL DE MOLÉCULAS

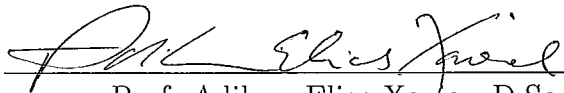
Carlile Campos Lavor

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DA COORDENAÇÃO DOS PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO DE ENGENHARIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA DE SISTEMAS E COMPUTAÇÃO.

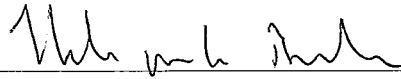
Aprovada por:



Prof. Nelson Maculan Filho, D.Sc.



Prof. Adilson Elias Xavier, D.Sc.



Prof. Hélio José Correa Barbosa, D.Sc.



Prof. José Ricardo de Almeida Torreão, Ph.D.



Prof. Paulo Mascarello Bisch, Ph.D.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

JUNHO DE 2001

LAVOR, CARLILE CAMPOS

Uma abordagem determinística para a minimização global da energia potencial de moléculas [Rio de Janeiro] 2001

VI, 96 p. 29,7 cm (COPPE/UFRJ, D.Sc., Engenharia de Sistemas e Computação, 2001)

Tese – Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE

1. Otimização Global.
2. Aritmética Intervalar.
3. Conformação Molecular.

I. COPPE/UFRJ

II. Título (série).

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

**UMA ABORDAGEM DETERMINÍSTICA
PARA A MINIMIZAÇÃO GLOBAL DA ENERGIA
POTENCIAL DE MOLÉCULAS**

Carlile Campos Lavor

Junho/2001

Orientador: Nelson Maculan Filho

Programa: Engenharia de Sistemas e Computação

O problema de minimizar a função de energia potencial de uma molécula é uma instância de um problema de otimização global. O mínimo global dessa função está relacionado à conformação mais estável da molécula e esta conformação é importante porque descreve grande parte de suas propriedades. A quantidade de mínimos locais da função de energia potencial cresce de forma exponencial com o tamanho da molécula, o que caracteriza a dificuldade de se obter o mínimo global. A maioria dos métodos existentes, para o problema em questão, são métodos estocásticos ou heurísticos. Neste trabalho, usamos um algoritmo determinístico baseado em um método *branch and bound* que utiliza técnicas de análise intervalar para o cálculo dos limites inferiores. Com esse algoritmo, garantimos que o mínimo global é encontrado. Usando uma função teste semelhante à função dada pela mecânica molecular, o algoritmo foi aplicado em problemas cujo tamanho varia entre 4 e 28 átomos. Em todos os casos, as soluções encontradas correspondem ao mínimo global da função teste associada.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

**A DETERMINISTIC APPROACH
FOR GLOBAL MINIMIZATION OF POTENTIAL
ENERGY OF MOLECULES**

Carlile Campos Lavor

June/2001

Advisor: Nelson Maculan Filho

Department: Computing and Systems Engineering

The problem of minimizing the potential energy function of a molecule is an instance of a global optimization problem. The global minimum of this function corresponds to the most stable conformation of the molecule and this conformation is important because it dictates most of the properties of the molecule. Computing the global minimum of a potential energy function is very difficult because it has many local minima which grow exponentially with problem size. Most of the methods that have been developed to this problem are stochastic or heuristic methods. In this work, we use a deterministic algorithm based on a branch and bound method that applies techniques of interval analysis to provide the bounds. Then, we can guarantee that the global minimum is found. Using a test function similar to the function used in molecular mechanics, the proposed approach was successfully applied to example problems involving up to 28 atoms.

*À Renata,
esposa e companheira.*

Agradecimentos

À minha família, Carlile, Miria, Maninha, Ivan e Daniel, pelo amor que sempre dedicaram a mim.

À minha outra família, Paulo, Marlete e Paulinha, pelo carinho com que me receberam como genro e cunhado.

A todos os meus familiares.

Aos queridos Arthur, Risalva (*in memoriam*), Ronaldo (*in memoriam*), Lúcia e Luciana, pelo aconchego que me deram ao chegar ao Rio.

Ao prof. Nelson Maculan, pela orientação, pelo apoio em todos os sentidos e por todos os momentos em que trabalhamos juntos.

Ao prof. Adilson Xavier, pela amizade e pelas discussões que contribuíram para a conclusão desta tese.

Ao prof. Pedro Pascutti, pelos esclarecimentos sobre os fundamentos biofísicos do problema estudado.

Ao prof. Chaer, pelas sugestões e pela atenção.

Ao amigo Satoru, pelo incentivo na continuação deste trabalho.

Aos amigos Loana, Luciana, Rosângela, André e Douglas, pelo companheirismo desde o início dos estudos na COPPE.

Aos amigos Rosa, Débora, Ana, Luciane, Fábio, Flávio, Passini, Amir, Marcone, Lucídio, Manoel, Magnos e Leonardo, pela agradável convivência durante todo o doutorado.

À Bancada Cearense, especialmente ao Prata, Elder e Tibérius, pelas brincadeiras descontraídas e pela ajuda sempre prestativa.

Ao primo Henrique, pela valiosa ajuda nas implementações computacionais.

À amiga Fátima, pela revisão final do texto.

A todos os colegas de pós-graduação, pelo espírito de coleguismo.

Às secretárias Claudia, Solange, Sueli, Lúcia, Mercedes, Marli, Dona Gercina e Lourdes.

Aos professores e funcionários do Programa de Engenharia de Sistemas e Computação da COPPE/UFRJ.

Ao CNPq, pelo suporte financeiro durante todo o tempo de pós-graduação.

Conteúdo

1	Introdução	3
1.1	O Projeto Genoma	4
1.2	O Projeto Proteoma	5
1.3	Organização da Tese	6
2	Fundamentação Teórica	7
2.1	Formas Diferenciais	7
2.2	Noções de Termodinâmica	11
2.2.1	Entalpia	13
2.2.2	Entropia	14
2.2.3	A 2 ^a lei da termodinâmica	16
2.2.4	A energia livre de Gibbs	17
2.3	A Energia Potencial de uma Molécula	18
2.3.1	Potenciais das ligações covalentes	20
2.3.2	Potenciais dos ângulos planos	20
2.3.3	Potenciais dos ângulos diedrais	21
2.3.4	Potenciais de van der Waals	21
2.3.5	Potenciais eletrostáticos	22
2.3.6	A função de energia potencial f	24
3	Otimização Global e Análise Intervalar	26
3.1	Branch & Bound	28
3.2	Análise Intervalar	30
3.2.1	Definições e operações básicas	31
3.2.2	Funções intervalares	33
3.2.3	Vetores e matrizes intervalares	35
3.2.4	Método de Newton intervalar	36
3.3	O Algoritmo	37

4	Resultados	40
4.1	A Descrição de f em Coordenadas Cartesianas	41
4.2	As Derivadas de f em Coordenadas Cartesianas	43
4.2.1	Potenciais dos ângulos diedrais	44
4.2.2	Potenciais das ligações covalentes	59
4.2.3	Potenciais dos ângulos planos	61
4.2.4	Potenciais de van der Waals	64
4.2.5	Potenciais eletrostáticos	66
4.3	Gradiente e Hessiana de f	69
4.3.1	Gradiente de f_d	69
4.3.2	Hessiana de f_d	70
4.3.3	Gradiente de f_a	70
4.3.4	Hessiana de f_a	71
4.3.5	Gradiente de f_ω	72
4.3.6	Hessiana de f_ω	73
4.3.7	Gradiente de f_v	75
4.3.8	Hessiana de f_v	76
4.3.9	Gradiente de f_e	78
4.3.10	Hessiana de f_e	78
4.3.11	Gradiente de f	80
4.3.12	Hessiana de f	81
4.4	Experimentos Computacionais	81
4.4.1	A função teste	82
4.4.2	Resultados numéricos	85
5	Conclusões	87

Capítulo 1

Introdução

A minimização da energia potencial de uma molécula está relacionada à determinação de sua estrutura tridimensional. O conhecimento dessa estrutura é importante, porque está associado às propriedades físico-químicas da molécula. Para exemplificar a relação entre estrutura e função de uma molécula, faremos uma breve descrição sobre como a compreensão do processo de hereditariedade foi avançando ao longo dos anos.

Em 1865, o botânico e monge austríaco Gregor Mendel propõe as leis básicas da hereditariedade, dizendo que as características de um ser vivo são transmitidas aos descendentes através de “fatores hereditários”, mais tarde chamados de genes; e em 1869, o bioquímico suíço Johann Miescher descobre uma substância (nucleína) formada por uma proteína e uma molécula ácida: o DNA. Naquela época, não se conhecia a relação entre os fatores hereditários de Mendel e o DNA.

Miescher e muitos outros suspeitavam que a nucleína estava associada de alguma forma à hereditariedade, mas a primeira evidência direta de que o DNA é a molécula que contém as informações genéticas veio somente em 1944, através de uma descoberta feita pelo bacteriólogo canadense Oswald Avery e colaboradores.

Em 1953, o físico neozelandês Maurice Wilkins e a química inglesa Rosalind Franklin usam a difração de raios X para “fotografar” o DNA. O problema era, então, formular um modelo tridimensional para a molécula de DNA que se enquadrasse nos resultados da difração de raios X e explicasse algumas propriedades químicas já conhecidas.

No mesmo ano, o bioquímico norte-americano James Watson e o biofísico inglês Francis Crick propõem um modelo tridimensional – a famosa hélice

dupla – que explicava todos os dados disponíveis sobre o DNA. O modelo imediatamente sugere o mecanismo de transmissão da informação genética. A característica essencial do modelo é a complementaridade das duas fitas retorcidas de DNA. Watson e Crick perceberam, antes da existência de dados que comprovassem o modelo, que a estrutura proposta poderia ser replicada pela separação das duas fitas e pela síntese de uma fita complementar para cada uma.

Em 1958, o biólogo molecular Matthew Meselson e o geneticista Franklin Stahl, norte-americanos, demonstram experimentalmente o modelo de replicação do DNA de Watson e Crick.

Com o modelo e sua comprovação experimental, inaugura-se uma revolução na compreensão do processo de hereditariedade. A partir de então, abre-se a possibilidade de leitura e interpretação do “livro da vida”. Pela descoberta da estrutura tridimensional da molécula de DNA, James Watson divide o Prêmio Nobel de Medicina com Francis Crick e Maurice Wilkins, em 1962.

O conhecimento atual sobre o armazenamento e o processamento da informação genética de uma célula é fruto da descoberta da estrutura do DNA. De uma maneira geral, a estrutura espacial de uma molécula está intimamente relacionada com a sua função, o que torna evidente a importância de se conhecer a estrutura tridimensional de uma molécula.

1.1 O Projeto Genoma

Em 1989, James Watson é designado diretor do Centro Nacional de Pesquisas dos Estados Unidos sobre o Genoma Humano e, em 1990, é lançado oficialmente o Projeto Genoma Humano – o empreendimento público mais caro e ambicioso da história da biologia – com o objetivo de sequenciar todo o DNA da espécie humana até 2005. Ao longo dos anos, o projeto ganha a adesão de cientistas e laboratórios de diversos países.

Em 26 de junho de 2000, dez anos depois de lançado, o Projeto Genoma conclui 98% do sequenciamento do DNA. Liderado por instituições dos Estados Unidos e Reino Unido, o Projeto Genoma envolveu mais de 1000 pesquisadores em 18 países e custou cerca de 3 bilhões de dólares, sem contar a injeção final de recursos necessários para fazer frente a grupos privados. A Celera Genomics, empresa responsável pelo projeto privado, gastou 2 bilhões de dólares.

Com os resultados do Projeto Genoma, abre-se para pesquisa um dos maiores segredos da natureza: o código que determina a própria existência de todos nós. Isso cria a expectativa de que as doenças com causas ligadas a problemas em nossos genes – catalogadas em mais de 11000 – estejam com os dias contados. Infelizmente, não é bem assim. Deu-se um passo gigantesco no campo do conhecimento da biologia molecular, mas os resultados práticos podem demorar décadas.

1.2 O Projeto Proteoma

O Projeto Genoma produziu desafios ainda maiores: localizar todos os genes da espécie humana, compreender como eles interagem entre si e entender como produzem as proteínas responsáveis pela execução das instruções genéticas. Essa nova etapa já está sendo chamada de Projeto Proteoma. Fala-se, também, na criação de uma nova área do conhecimento: a proteômica – ciência que, integrando a biologia molecular com a computação e a matemática, estuda as proteínas, determinando sua estrutura e função.

Como a função biológica de uma proteína é determinada pela sua estrutura tridimensional, o conhecimento dessa estrutura torna-se fundamental. Evidências experimentais sugerem que a seqüência de aminoácidos que forma uma proteína contém as informações suficientes para deduzir sua estrutura tridimensional [5]. A determinação dessa estrutura, usando somente a informação contida na seqüência de aminoácidos, é um dos problemas mais importantes da biologia molecular. É conhecido como *Problema da Conformação Protéica* ([13], [66]).

Nos últimos 30 anos, muito esforço tem sido feito tentando resolver o Problema da Conformação Protéica. Apesar disso, continua sendo um dos problemas mais desafiadores da biologia molecular.

Em dezembro de 1999, a um custo de 100 milhões de dólares, a IBM anunciou a construção de um supercomputador, o *Blue Gene*, para investigar o Problema da Conformação Protéica. A meta é fazer com que ele realize mais de 10^{15} operações por segundo, tornando-se 1000 vezes mais rápido que o *Deep Blue*, o computador que derrotou o enxadrista Garry Kasparov.

Em [56], o artigo que motivou este trabalho, o autor discute a formulação matemática do Problema da Conformação Protéica e a riqueza de problemas envolvidos em áreas como modelagem matemática, equações diferenciais, estatística, análise numérica e otimização.

Apesar de não tratarmos diretamente o Problema da Conformação Protéica, foi pensando nele que desenvolvemos esta tese.

1.3 Organização da Tese

Neste trabalho, procuramos dar uma contribuição relacionada aos problemas de otimização envolvidos na determinação de estruturas tridimensionais de moléculas.

A maioria dos métodos computacionais de otimização utilizados na determinação de estruturas tridimensionais de moléculas é de natureza estocástica ou heurística. Aqui, empregamos um algoritmo determinístico baseado em um método de otimização combinatória – o *branch and bound* – e em técnicas de análise intervalar.

O algoritmo foi aplicado em problemas envolvendo moléculas, cujo tamanho varia entre 4 e 28 átomos. Em todos os casos, as soluções encontradas correspondem ao menor valor da função de energia potencial associada.

A tese está organizada em cinco capítulos. No Capítulo 2, fazemos uma pequena revisão sobre algumas idéias da termodinâmica, importantes para o estudo de estruturas tridimensionais de moléculas, e descrevemos uma função que modela as interações entre os átomos de uma molécula. No Capítulo 3, citamos os métodos existentes de otimização global usados na minimização de funções de energia potencial, apresentamos as definições e os resultados mais importantes da análise intervalar que interessam à otimização global e descrevemos o algoritmo usado neste trabalho. No Capítulo 4 está a contribuição da pesquisa desenvolvida. Usando coordenadas cartesianas, descrevemos a função de energia potencial e suas derivadas de 1^a e 2^a ordem, de uma maneira apropriada para o emprego das técnicas de análise intervalar. Os experimentos computacionais também são descritos neste capítulo. Finalmente, no Capítulo 5, apresentamos as conclusões e os caminhos apontados para a continuação do trabalho desenvolvido.

Capítulo 2

Fundamentação Teórica

Neste capítulo, apresentaremos a função usada pela mecânica molecular para representar a energia potencial de uma molécula. Antes, faremos uma pequena revisão sobre algumas idéias da termodinâmica, importantes para o estudo de estruturas tridimensionais de moléculas. Para colocar essas idéias em uma linguagem matemática, precisamos do conceito de formas diferenciais.

2.1 Formas Diferenciais

Um *caminho* em \mathbb{R}^n é uma função $\gamma : I \rightarrow \mathbb{R}^n$, cujo domínio é um intervalo $I \subset \mathbb{R}$. Para cada $t \in I$, temos $\gamma(t) = (\gamma_1(t), \dots, \gamma_n(t))$, onde as n funções $\gamma_i : I \rightarrow \mathbb{R}$ são chamadas de *funções coordenadas* de γ . Um caminho $\gamma : I \rightarrow \mathbb{R}^n$ é *contínuo* ou *diferenciável* se suas funções coordenadas $\gamma_i : I \rightarrow \mathbb{R}$ são contínuas ou diferenciáveis. Quando a derivada de γ é contínua, diz-se que γ é um caminho de *classe* C^1 . Quando $I = [a, b]$ e $\gamma(a) = \gamma(b)$, diz-se que o caminho γ é *fechado*.

Dados um caminho $\gamma : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}^n$ de classe C^1 e n funções reais contínuas f_1, \dots, f_n cujos domínios definidos em \mathbb{R}^n contêm a imagem de γ , a *integral de linha* $\int_{\gamma} (f_1 dx_1 + \dots + f_n dx_n)$ é definida por:

$$\int_{\gamma} (f_1 dx_1 + \dots + f_n dx_n) = \int_a^b [f_1(\gamma(t))\gamma'_1(t) + \dots + f_n(\gamma(t))\gamma'_n(t)] dt. \quad (2.1)$$

Uma *forma diferencial* em um conjunto $X \subset \mathbb{R}^n$ é uma função ω que associa a cada ponto $x \in X$ uma função linear $\omega(x) : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$, ou seja,

$$\omega : X \rightarrow (\mathbb{R}^n)^*,$$

onde $(\mathbb{R}^n)^*$ é o espaço vetorial de todas as funções reais lineares definidas em \mathbb{R}^n . Será conveniente escrever $\omega_x = \omega(x)$.

Lembremos que para qualquer função linear $L : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$, existe um único vetor $a \in \mathbb{R}^n$ tal que

$$L(v_1, \dots, v_n) = a_1 v_1 + \dots + a_n v_n = a_1 \lambda_1(v) + \dots + a_n \lambda_n(v), \quad (2.2)$$

onde $a = (a_1, \dots, a_n)$, $v = (v_1, \dots, v_n)$ e $\lambda_i : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ é a i -ésima *função projeção* definida por

$$\lambda_i(v) = v_i, \text{ para } i = 1, \dots, n.$$

Usando a notação $\lambda_i = dx_i$, a equação (2.2) torna-se

$$L = a_1 dx_1 + \dots + a_n dx_n.$$

Teorema 1 *Se ω é uma forma diferencial em $X \subset \mathbb{R}^n$, então existem n funções reais a_1, \dots, a_n únicas definidas em X , tais que*

$$\omega_x = a_1(x) dx_1 + \dots + a_n(x) dx_n \text{ para todo } x \in X.$$

Prova. Ver [19], p. 295. ■

Uma forma diferencial ω é *contínua*, *diferenciável* ou de *classe C^1* , se suas funções coeficientes a_1, \dots, a_n são contínuas, diferenciáveis ou de classe C^1 .

Consideremos uma forma diferencial contínua ω definida em $X \subset \mathbb{R}^n$ e um caminho $\gamma : [a, b] \rightarrow X$ de classe C^1 . Define-se a integral de ω ao longo do caminho γ por:

$$\int_{\gamma} \omega = \int_a^b \omega_{\gamma(t)}(\gamma'(t)) dt.$$

Em outras palavras, se $\omega = a_1 dx_1 + \dots + a_n dx_n$ e usando (2.1), temos:

$$\int_{\gamma} \omega = \int_a^b [a_1(\gamma(t))\gamma'_1(t) + \dots + a_n(\gamma(t))\gamma'_n(t)] dt.$$

Vemos, então, que uma integral de linha é simplesmente a integral de uma forma diferencial.

Lembremos a definição de conjunto aberto. Um conjunto $X \subset \mathbb{R}^n$ chama-se *aberto* quando para todo $x \in X$, existe $\delta > 0$ tal que, se $\|y - x\| < \delta$ então $y \in X$. Dado $x \in \mathbb{R}^n$, $\|x\| = \sqrt{x_1^2 + \dots + x_n^2}$.

Se f é uma função real diferenciável definida no conjunto aberto $X \subset \mathbb{R}^n$, então sua *diferencial* df_x no ponto $x \in X$ é a função linear definida em \mathbb{R}^n dada por

$$df_x(v) = \frac{\partial f}{\partial x_1}(x)v_1 + \dots + \frac{\partial f}{\partial x_n}(x)v_n,$$

onde $v = (v_1, \dots, v_n)$. Conseqüentemente, a diferencial de uma função diferenciável é a forma diferencial

$$df_x = \frac{\partial f}{\partial x_1}(x)dx_1 + \dots + \frac{\partial f}{\partial x_n}(x)dx_n.$$

O próximo teorema generaliza o *Teorema Fundamental do Cálculo* para caminhos no \mathbb{R}^n .

Teorema 2 *Se f é uma função real de classe C^1 definida no conjunto aberto $X \subset \mathbb{R}^n$ e $\gamma : [a, b] \rightarrow X$ é um caminho de classe C^1 , então*

$$\int_{\gamma} df = f(\gamma(b)) - f(\gamma(a)).$$

Prova. Ver [19], p. 298. ■

Um corolário imediato desse teorema é que se uma forma diferencial ω definida no conjunto aberto $X \subset \mathbb{R}^n$ é a diferencial de alguma função de classe C^1 , também definida em X , então a integral $\int_{\gamma} \omega$ independe do caminho γ , ou melhor, depende apenas dos valores $\gamma(a)$ e $\gamma(b)$.

Seja $X \subset \mathbb{R}^n$ um conjunto aberto. Uma forma diferencial $\omega : X \rightarrow (\mathbb{R}^n)^*$ diz-se *exata* em X , quando existe uma função diferenciável $f : X \rightarrow \mathbb{R}$, tal que $\omega = df$. Se $\omega = \sum a_i dx_i$, isso significa que $a_i = \partial f / \partial x_i$ para $i = 1, \dots, n$.

Um *campo de vetores* F em um conjunto $X \subset \mathbb{R}^n$ é simplesmente uma função $F : X \rightarrow \mathbb{R}^n$.

Usando o conceito de campo de vetores, podemos reescrever a definição de forma diferencial exata. A forma $\omega = \sum a_i dx_i : X \rightarrow (\mathbb{R}^n)^*$ é exata se, e somente se, o campo de vetores $F = (a_1, \dots, a_n)$ é o *gradiente* de uma função $f : X \rightarrow \mathbb{R}$. Nesse caso, a função f é chamada de *potencial do campo* F .

Teorema 3 *Seja $\omega : X \rightarrow (\mathbb{R}^n)^*$ uma forma diferencial contínua definida no conjunto aberto $X \subset \mathbb{R}^n$. As seguintes afirmações são equivalentes:*

1. ω é exata em X .

2. A integral $\int_{\gamma} \omega$ ao longo de um caminho $\gamma : [a, b] \rightarrow X$ de classe C^1 depende apenas dos pontos $\gamma(a)$ e $\gamma(b)$.
3. Para todo caminho fechado $\gamma : [a, b] \rightarrow X$ de classe C^1 , tem-se $\int_{\gamma} \omega = 0$.

Prova. Ver [43], p. 205. ■

Obter condições para que uma forma $\omega = \sum a_i dx_i : X \rightarrow (\mathbb{R}^n)^*$ seja exata equivale a indagar quando o sistema de equações diferenciais parciais

$$\frac{\partial f}{\partial x_i}(x) = a_i(x) \text{ para } i = 1, \dots, n \quad (2.3)$$

possui uma solução $f : X \rightarrow \mathbb{R}$. Consideremos o *Teorema de Schwarz*:

Teorema 4 *Seja $f : X \rightarrow \mathbb{R}$ uma função definida no conjunto aberto $X \subset \mathbb{R}^n$. Se f é duas vezes diferenciável no ponto $c \in X$, então para quaisquer $i, j = 1, \dots, n$, tem-se:*

$$\frac{\partial^2 f}{\partial x_i \partial x_j}(c) = \frac{\partial^2 f}{\partial x_j \partial x_i}(c).$$

Prova. Ver [43], p. 147. ■

Uma condição necessária para a solução do sistema (2.3) resulta do Teorema de Schwarz.

Teorema 5 *Se $\omega = \sum a_i dx_i : X \rightarrow (\mathbb{R}^n)^*$ é uma forma diferencial exata de classe C^1 , definida no conjunto aberto $X \subset \mathbb{R}^n$, então*

$$\frac{\partial a_i}{\partial x_j} = \frac{\partial a_j}{\partial x_i} \text{ para } i, j = 1, \dots, n.$$

Prova. Como ω é uma forma exata de classe C^1 , existe uma função diferenciável $f : X \rightarrow \mathbb{R}$ tal que $\omega = df$. Isso significa que

$$a_i = \frac{\partial f}{\partial x_i} \text{ para } i = 1, \dots, n.$$

Portanto,

$$\frac{\partial a_i}{\partial x_j} = \frac{\partial}{\partial x_j} \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} \right) \text{ para } i, j = 1, \dots, n.$$

Como ω é de classe C^1 , a_i também é de classe C^1 para $i = 1, \dots, n$. Por sua vez, f é de classe C^2 . Aplicando o Teorema 4, temos:

$$\frac{\partial}{\partial x_j} \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} \right) = \frac{\partial}{\partial x_i} \left(\frac{\partial f}{\partial x_j} \right) = \frac{\partial a_j}{\partial x_i} \text{ para } i, j = 1, \dots, n.$$

Ou seja,

$$\frac{\partial a_i}{\partial x_j} = \frac{\partial a_j}{\partial x_i} \text{ para } i, j = 1, \dots, n.$$

■

Essa condição não é suficiente para que uma forma $\omega : X \rightarrow (\mathbb{R}^n)^*$ seja exata. Considere a forma $\delta\theta = adx + bdx$, com $a = \frac{-y}{x^2+y^2}$ e $b = \frac{x}{x^2+y^2}$. Tem-se $\frac{\partial a}{\partial y} = \frac{\partial b}{\partial x}$, mas $\delta\theta$ não é exata em $X = \mathbb{R}^2 - \{0\}$ (ver [43], p. 191).

Impondo condições sobre o conjunto X , pode-se obter a recíproca do Teorema 5. Para isso, precisamos da definição de conjunto convexo. Sejam $x, y \in \mathbb{R}^n$. O segmento de reta de extremos x e y é o conjunto

$$[x, y] = \{(1-t)x + ty : 0 \leq t \leq 1\}.$$

Um conjunto $X \subset \mathbb{R}^n$ diz-se *convexo*, quando contém qualquer segmento de reta, cujos extremos pertencem a X , ou seja: $x, y \in X \Rightarrow [x, y] \subset X$.

Teorema 6 *Seja $\omega = \sum a_i dx_i : X \rightarrow (\mathbb{R}^n)^*$ uma forma diferencial de classe C^1 definida no conjunto aberto $X \subset \mathbb{R}^n$ tal que $\frac{\partial a_i}{\partial x_j} = \frac{\partial a_j}{\partial x_i}$ para $i, j = 1, \dots, n$. Se X é um conjunto convexo, então a forma ω é exata.*

Prova. Ver [43], p. 207. ■

2.2 Noções de Termodinâmica

Uma descrição termodinâmica tem um caráter macroscópico e se aplica a sistemas com um número suficientemente grande de componentes.

A 1ª lei da termodinâmica, a qual denotaremos apenas por 1ª lei, é uma extensão do princípio da conservação da energia, levando-se em conta o calor como forma de energia. Com a 2ª lei da termodinâmica, a qual denotaremos também apenas por 2ª lei, aparece pela primeira vez na física a “seta do tempo”, ou seja, o fato de que existe uma direção espontânea de ocorrência dos fenômenos e que é geralmente irreversível.

Os conceitos de trabalho e calor têm importância fundamental na termodinâmica. Ambos se referem a trocas de energia entre o sistema de interesse e o meio externo que o cerca. *Sistema* é uma parte do universo que se está investigando e *meio externo* é todo o resto. Define-se *calor* como sendo a energia transferida entre o sistema e o meio externo, devido à diferença de temperatura. Por convenção, entrada de calor para o sistema é considerada uma quantidade positiva e saída de calor para o meio externo, uma quantidade negativa. Define-se *trabalho* como sendo a transferência de energia entre o sistema e o meio externo, fruto da existência de um desequilíbrio de forças entre o sistema e o meio externo. Se a energia do sistema é aumentada pelo trabalho, diz-se que o meio externo realiza trabalho sobre o sistema e o trabalho é considerado uma quantidade positiva. Por outro lado, se a energia do sistema é diminuída pelo trabalho, diz-se que o sistema realiza trabalho sobre o meio e o trabalho é considerado uma quantidade negativa.

Um sistema está em um dado *estado*, quando todas as variáveis necessárias para descrever macroscopicamente o sistema estão determinadas. Por exemplo, o estado de um mol de um gás perfeito pode ser completamente descrito, especificando a pressão, o volume e a temperatura do gás.

Se as variáveis que determinam o estado de um sistema não se alteram com o tempo, diz-se que o sistema está em *equilíbrio*. Um sistema em equilíbrio permanece no mesmo estado macroscópico, embora o estado microscópico possa estar variando continuamente.

A *energia interna* U de um sistema é o conteúdo total de energia do sistema, cujo valor depende das variáveis macroscópicas que determinam um estado do sistema.

A energia interna é uma propriedade que depende somente do estado do sistema e não de como o sistema atingiu esse estado. Uma propriedade com essa característica é chamada de *função de estado*.

Iremos supor que a energia interna U de um sistema é uma função $U : X \rightarrow \mathbb{R}$ de classe C^1 , definida em um conjunto aberto $X \subset \mathbb{R}^n$, onde X é o conjunto de todos os estados possíveis do sistema. Usando o Teorema 2, podemos escrever

$$\int_{\gamma} dU = \Delta U,$$

onde dU é a diferencial de U ; γ é um caminho qualquer $\gamma : [a, b] \rightarrow X$ de classe C^1 tal que $\gamma(a) = x$ e $\gamma(b) = y$; e $\Delta U = U(y) - U(x)$.

Para o caminho γ acima, o trabalho w realizado é definido por:

$$w = - \int_{\gamma} P dV, \quad (2.4)$$

onde P é a pressão do meio exercida sobre o sistema e V é o volume do sistema. É fácil ver que, alterando o caminho e mantendo $\gamma(a)$ e $\gamma(b)$ fixos, pode-se obter valores diferentes para w . Portanto, o trabalho não é uma função de estado.

Usando o Teorema 3, concluímos que PdV não é uma forma diferencial exata. Nesse caso, usamos a notação

$$\delta w = -PdV. \quad (2.5)$$

Considerando que, em uma mudança de estado de um sistema, a energia é transferida apenas como trabalho w ou calor q , a 1ª lei diz que a variação da energia interna ΔU obedece à equação

$$\Delta U = q + w. \quad (2.6)$$

Usando formas diferenciais, temos:

$$dU = \delta q + \delta w. \quad (2.7)$$

Escrevemos δq , por não se tratar de uma forma diferencial exata. Se assim fosse, $\delta w = dU - \delta q$ seria uma forma diferencial exata.

Trabalho e calor só fazem sentido durante uma mudança de um estado para outro. Eles são propriedades do caminho e não do estado. Embora um sistema em um dado estado tenha uma certa quantidade de energia, ele não possui trabalho ou calor nesse estado.

2.2.1 Entalpia

Das equações (2.4) e (2.6),

$$\Delta U = q + w = q - \int_{\gamma} P dV.$$

Na maioria dos sistemas químicos, as mudanças de estado são realizadas a pressão constante. Portanto,

$$\Delta U = q - P\Delta V.$$

Ou seja,

$$q = \Delta U + P\Delta V.$$

Esta equação sugere a definição de uma nova função de estado H , chamada *entalpia*, dada por:

$$H = U + PV.$$

A pressão constante,

$$\Delta H = \Delta U + P\Delta V. \quad (2.8)$$

2.2.2 Entropia

Em geral, os sistemas não só evoluem espontaneamente em uma determinada direção que diminui sua energia, mas também procuram aumentar sua desordem. Existe uma maneira de medir essa desordem: a *entropia*. Como a energia interna e a entalpia, seria conveniente definir a entropia também como uma função de estado.

Para um gás, um estado do sistema fica inteiramente caracterizado por qualquer par das três variáveis: pressão, volume e temperatura. Isso significa que existe uma relação do tipo

$$f(P, V, T) = 0,$$

que se chama *equação de estado* do gás.

A equação de estado assume uma forma bem simples para um *gás perfeito*. Ou seja,

$$PV = nRT, \quad (2.9)$$

onde P, V, T são, respectivamente, a pressão, o volume e a temperatura (em graus Kelvin) do gás; n é o número de moles do gás e R é a constante universal dos gases.

Embora nenhum gás real obedeça exatamente à equação (2.9), ela é uma boa aproximação à medida que o gás se torne mais rarefeito e mais distante do seu ponto de liquefação.

Dizer que a energia interna U de um sistema é uma função de estado significa que U está completamente determinada (a menos de uma constante aditiva arbitrária ligada à escolha do nível zero), quando se especifica o estado do sistema. Como vimos acima, um estado de um gás é

definido por qualquer par das variáveis P, V, T . Seja, então, $U = U(V, T)$. Para um gás perfeito (ver [47], p. 194),

$$\frac{\partial U}{\partial V}(V, T) = 0.$$

Portanto, a energia interna de um gás perfeito só depende de sua temperatura. Podemos escrever, então,

$$U = U(T).$$

A *capacidade térmica* C de um sistema é uma medida de como a energia do sistema varia com a temperatura T , mantendo-se o número de componentes N e o volume V do sistema constantes. Sabe-se que C pode ser dada como função de N, V e T (ver [47], p. 114). A capacidade térmica C de um sistema é definida por

$$C(N, V, T) = \frac{\partial U}{\partial T}(N, V, T). \quad (2.10)$$

Para um gás perfeito, $U = U(T)$. Então, a capacidade térmica depende apenas de sua temperatura, ou seja,

$$C(T) = \frac{dU}{dT}(T). \quad (2.11)$$

De (2.5) e (2.7),

$$\delta q = dU - \delta w = dU + PdV.$$

Considerando ainda um gás perfeito, de (2.9) e (2.11), temos:

$$\delta q = dU + PdV = C(T)dT + \frac{nRT}{V}dV.$$

Ou seja,

$$\delta q = C(T)dT + \frac{nRT}{V}dV. \quad (2.12)$$

Como q não é uma função de estado, o lado direito da equação (2.12) não é uma forma diferencial exata. Entretanto, dividindo toda a equação por T , obtém-se um resultado interessante:

$$\frac{\delta q}{T} = \frac{C(T)}{T}dT + \frac{nR}{V}dV. \quad (2.13)$$

Agora, $\frac{\delta q}{T}$ é uma forma diferencial exata. Então, $\frac{\delta q}{T}$ é a diferencial de uma função de estado que depende de T e V . Chamando essa função de estado de S_q , a equação (2.13) torna-se

$$dS_q = \frac{\delta q}{T}. \quad (2.14)$$

Essa é uma das maneiras de se definir entropia. Como S_q é uma função de estado, para uma mudança de estado definida por um caminho $\gamma : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}^n$ de classe C^1 , a variação de entropia ΔS_q é dada por:

$$\Delta S_q = \int_{\gamma} \frac{\delta q}{T}.$$

Embora obtivemos que $\frac{\delta q}{T}$ é uma forma diferencial exata para o caso de um gás perfeito, isso também é verdadeiro para um sistema arbitrário (ver [47], p. 240).

2.2.3 A 2^a lei da termodinâmica

Diferentemente da energia, a entropia não é necessariamente conservada. Ela aumenta quando ocorre uma mudança espontânea em um sistema isolado. Essa é uma das maneiras de enunciar a 2^a lei da termodinâmica. Diz-se que um sistema está *isolado*, quando não há troca de matéria e energia entre o sistema e o meio externo.

A entropia S_q , definida pela equação (2.14), é devida à transferência de calor entre o sistema e o meio externo. Mas, pela 2^a lei, existe também a entropia criada quando ocorre uma mudança espontânea. Denotaremos essa entropia de S_p . A entropia total S de um sistema será, então, a soma de S_p e S_q . Usando formas diferenciais,

$$dS = dS_p + dS_q,$$

ou, usando (2.14),

$$dS = dS_p + \frac{\delta q}{T}. \quad (2.15)$$

Pela 2^a lei, $dS_p \geq 0$. Portanto,

$$dS \geq \frac{\delta q}{T}. \quad (2.16)$$

Essa desigualdade é chamada de *desigualdade de Clausius*.

2.2.4 A energia livre de Gibbs

De (2.5) e (2.7),

$$dU = \delta q - PdV. \quad (2.17)$$

Em um sistema isolado,

$$\delta q = 0 \Rightarrow dU = -PdV.$$

Se esse sistema está em equilíbrio,

$$dV = 0 \Rightarrow dU = 0.$$

Essa condição, $dU = 0$, não informa nada a respeito da direção de mudança de um sistema e nem é uma condição suficiente para garantir que o sistema está em equilíbrio. Vejamos o seguinte exemplo. Considere dois recipientes isolados do meio externo e ligados por uma tubulação em que há uma válvula inicialmente fechada. Um dos recipientes contém um gás perfeito e no outro se fez vácuo. Ao abrir a válvula, o gás se expande até preencher os dois recipientes. Como o sistema está isolado, não há variação de temperatura e, portanto, $dU = 0$. Durante o processo, o sistema teve uma variação de volume e uma variação de pressão, ou seja, o sistema não permaneceu em equilíbrio.

Considerando um sistema isolado e usando (2.15), temos:

$$\delta q = 0 \Rightarrow dS = dS_p.$$

Pela 2ª lei,

$$dS_p \geq 0 \Rightarrow dS \geq 0.$$

Com o critério $dS \geq 0$, temos agora uma indicação da direção de mudança de um sistema isolado. Se o sistema não está isolado, precisamos de mais uma função de estado.

De (2.5) e (2.7),

$$dU = \delta q - PdV.$$

Usando a desigualdade de Clausius (2.16),

$$dU \leq TdS - PdV$$

ou

$$dU - TdS + PdV \leq 0.$$

Considerando T e P constantes, podemos reescrever a desigualdade acima como

$$d(U - TS + PV) \leq 0. \quad (2.18)$$

Isso sugere a definição de uma nova função de estado G , dada por

$$G = U - TS + PV. \quad (2.19)$$

A desigualdade (2.18) torna-se então

$$dG \leq 0. \quad (2.20)$$

A função de estado G é chamada de *energia livre de Gibbs*. Em um sistema a temperatura e pressão constantes, a desigualdade (2.20) diz que a energia livre de Gibbs deve decrescer até que o sistema chegue ao equilíbrio.

A equação (2.19) também pode ser escrita como

$$G = H - TS, \quad (2.21)$$

onde H é a entalpia do sistema.

Considerando T constante em (2.21) e usando (2.20), temos também que

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \leq 0.$$

Se $\Delta H < 0$ e $\Delta S > 0$, então $\Delta G < 0$. Isso significa que, na determinação do estado de equilíbrio de um sistema, deve-se minimizar a entalpia e maximizar a entropia.

Iremos considerar sistemas a pressão constante e onde a variação de volume seja desprezível. Com essa hipótese e usando a equação (2.8) dada por

$$\Delta H = \Delta U + P\Delta V,$$

concluimos que a variação de entalpia pode ser considerada igual à variação de energia interna. Ou seja, para minimizar a entalpia, basta minimizar a energia interna.

2.3 A Energia Potencial de uma Molécula

Para determinar o estado de equilíbrio de um sistema, precisamos calcular o menor valor da energia livre de Gibbs [42]. Neste trabalho, iremos considerar apenas a minimização da energia interna de um sistema molecular.

Na modelagem de um sistema molecular, uma das primeiras simplificações é assumir que o comportamento médio do sistema pode ser representado por uma única molécula.

Estamos interessados na estrutura tridimensional de uma molécula em que a energia interna é mínima, ou seja, não iremos considerar os aspectos dinâmicos envolvidos no processo em que a molécula adquire sua estrutura tridimensional. Nesse caso, a energia interna será dada pela energia potencial da molécula.

A maneira mais precisa de se representar a energia potencial de uma molécula é através dos métodos da *mecânica quântica*. Entretanto, o uso desses métodos é inviável, devido ao custo computacional associado. Usaremos, então, a *mecânica molecular*.

A mecânica molecular utiliza as leis da mecânica clássica para simular o comportamento de sistemas moleculares. Ela representa uma molécula como um conjunto de átomos unidos por ligações covalentes e fornece uma expressão matemática para representar a energia potencial da molécula em função das posições atômicas. De uma forma geral, as mudanças na energia potencial de uma molécula são devidas às variações nos comprimentos das ligações covalentes, às variações nos ângulos entre duas ligações covalentes consecutivas, às rotações sobre as ligações covalentes e às interações de van der Waals e interações eletrostáticas entre os átomos. A soma das expressões analíticas de cada uma dessas contribuições resulta na *função de energia potencial* da molécula. Essa função e o conjunto de todos os parâmetros envolvidos definem um *campo de força*. Os valores desses parâmetros são geralmente encontrados utilizando-se informações experimentais ou provenientes de cálculos quânticos. Um campo de força pode conter centenas ou até milhares de parâmetros.

É importante destacar que o campo de força gera uma função empírica, que é construída e ajustada para reproduzir alguma propriedade do sistema de interesse. O valor numérico dessa função não possui nenhum significado físico. Ele depende de como o campo de força foi construído e parametrizado. O que faz sentido é a diferença entre os valores da função para estruturas diferentes.

Diversos modelos têm sido propostos para representar os campos de força. Entre os mais comuns, citamos: AMBER [79], CHARMM [11], ECEPP/3 [54], GROMOS [77] e MM3 [2]. A escolha do campo de força depende do sistema a ser estudado e das propriedades que serão investigadas.

A forma matemática de cada termo da função de energia potencial é

baseada em sua natureza fenomenológica. Iremos considerar os termos mais comuns encontrados nos campos de força já citados. Os termos relacionados às variações nos comprimentos das ligações covalentes, às variações nos ângulos entre duas ligações covalentes consecutivas, às rotações sobre as ligações covalentes e às interações de van der Waals e interações eletrostáticas serão denotados, respectivamente, por: potenciais das ligações covalentes, potenciais dos ângulos planos, potenciais dos ângulos diedrais, potenciais de van der Waals e potenciais eletrostáticos.

2.3.1 Potenciais das ligações covalentes

Consideremos um par (i, j) de átomos unidos por uma ligação covalente. A energia potencial associada à variação do comprimento r_{ij} de uma ligação covalente pode ser dada por

$$c_{ij}(r_{ij} - r_{ij}^0)^2, \quad (2.22)$$

onde a constante c_{ij} e a distância de equilíbrio r_{ij}^0 dependem da ligação entre os átomos i, j .

2.3.2 Potenciais dos ângulos planos

Consideremos três átomos i, j, k , onde os pares (i, j) e (j, k) estão unidos por ligações covalentes. O ângulo definido por essas duas ligações será chamado de *ângulo plano* θ_{ijk} . Seu valor, em radianos, está no intervalo $[0, \pi]$. A energia potencial associada à variação de um ângulo plano θ_{ijk} pode ser dada por

$$c_{ijk}(\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^0)^2, \quad (2.23)$$

onde a constante c_{ijk} e o ângulo de equilíbrio θ_{ijk}^0 dependem dos átomos i, j, k .

A temperaturas ordinárias e na ausência de reações químicas, as deformações nos comprimentos das ligações covalentes e nos ângulos planos são suficientemente pequenas e, portanto, adequadas para as aproximações dadas. Essas aproximações correspondem à descrição clássica do movimento de uma mola, segundo a lei de Hooke. As expressões (2.22) e (2.23) funcionam como uma penalização para forçar que os comprimentos e os ângulos das ligações covalentes permaneçam próximos aos seus valores de equilíbrio.

Podemos imaginar a deformação de um ângulo plano θ_{ijk} como uma deformação de uma mola unindo os átomos i, k . Então, podemos representar

a energia potencial associada à variação de um ângulo plano θ_{ijk} , usando a distância euclidiana r_{ik} entre os átomos i, k . Ou seja,

$$c_{ik}(r_{ik} - r_{ik}^0)^2, \quad (2.24)$$

onde c_{ik} é uma constante correspondente à c_{ijk} e r_{ik}^0 é a distância de equilíbrio entre os átomos i, k correspondente ao ângulo de equilíbrio θ_{ijk}^0 .

2.3.3 Potenciais dos ângulos diedrais

Consideremos quatro átomos i, j, k, l , onde os pares (i, j) , (j, k) e (k, l) estão unidos por ligações covalentes. O ângulo formado entre os dois planos definidos pelos átomos i, j, k e j, k, l chama-se *ângulo diedral* ω_{ijkl} . Seu valor, em radianos, está no intervalo $[0, 2\pi]$. Esse ângulo é o ângulo de rotação sobre a ligação covalente do par (j, k) . A energia potencial associada à variação de um ângulo diedral ω_{ijkl} pode ser dada por

$$c_{ijkl} [1 + \cos(n\omega_{ijkl} - \omega_{ijkl}^0)], \quad (2.25)$$

onde c_{ijkl} é uma constante que define a altura da barreira de rotação, n é o número de mínimos do potencial no intervalo $[0, 2\pi]$ e ω_{ijkl}^0 é uma constante que determina a posição desses mínimos. Por exemplo, para $n = 3$ e $\omega_{ijkl}^0 = 0$, obtém-se um potencial com mínimos em 60° , 180° e 300° .

2.3.4 Potenciais de van der Waals

As expressões para as interações não covalentes são inversamente proporcionais a alguma potência n das distâncias entre os átomos. A variação onde uma determinada interação se torna dominante depende de n . Para distâncias r grandes, $1/r^n$ se aproxima de zero mais rapidamente para valores grandes de n . Inversamente, para distâncias r pequenas, $1/r^n$ se aproxima de ∞ mais rapidamente para valores grandes de n . Portanto, interações que dependem de uma potência grande de r , são interações de curto alcance, enquanto aquelas que dependem de potências menores, são interações de longo alcance.

Dois átomos de um gás perfeito atraem-se mutuamente sem possuírem cargas ou momentos dipolares permanentes. Essa atração deve-se a pequenas flutuações na distribuição eletrônica de um átomo na presença de

outro átomo, gerando dipolos temporários em sentidos opostos. A intensidade dessa interação, também conhecida por *dispersão de London*, é inversamente proporcional à sexta potência da distância entre os átomos, tornando-se uma interação de curto alcance. Para um pequeno aumento da distância, a atração se desfaz rapidamente.

Levando-se em conta essa interação, poderíamos esperar que as distâncias entre os átomos tenderiam a zero. Mas isso não acontece. De forma contrária, existe uma interação repulsiva agindo a distâncias muito pequenas, impedindo que os átomos se aproximem muito. Isso está associado à repulsão das nuvens eletrônicas e, em menor escala, à repulsão dos núcleos atômicos. Essa interação domina a função de energia potencial entre dois átomos bem próximos. Uma expressão típica, usada para representar essa repulsão, é inversamente proporcional à r^m , onde m é um valor entre 5 e 12.

As duas interações juntas – a atrativa e a repulsiva – são chamadas de *interação de van der Waals*. Pode-se representar essa interação entre dois átomos i, j , usando a expressão

$$\frac{A_{ij}}{r_{ij}^m} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6},$$

onde A_{ij} e B_{ij} são constantes que descrevem a magnitude da repulsão e da atração, respectivamente, e m é a potência do termo repulsivo. Quando $m = 12$, tem-se o *potencial de Lennard-Jones*:

$$\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6}. \quad (2.26)$$

2.3.5 Potenciais eletrostáticos

As interações eletrostáticas entre átomos que não possuem cargas elétricas formais são de extrema importância para a estrutura de moléculas em meio aquoso. Grupos eletricamente neutros podem ainda apresentar polaridade. Os elétrons em volta de uma molécula não são distribuídos de maneira uniforme, o que provoca o aparecimento de *cargas parciais* positivas e negativas. Alguns átomos – oxigênio, nitrogênio e, com menos intensidade, enxofre – têm tendência para atrair elétrons de uma ligação química e são chamados de *eletronegativos*. Outros têm tendência para repelir elétrons. No caso extremo, essa tendência causa a “perda” do elétron para outro átomo, levando a formação de cargas formais (íons). Na ligação covalente, os elétrons são compartilhados entre os átomos.

Na molécula da água (H_2O), o oxigênio é mais eletronegativo e puxa para si os elétrons compartilhados com o hidrogênio. Os átomos de hidrogênio ficam, então, com carga parcial positiva e o oxigênio com carga parcial negativa. O ângulo de ligação na molécula da água é de $104,5^\circ$, tornando-a eletricamente assimétrica. A interação entre um átomo de hidrogênio de uma molécula de água com um átomo de oxigênio de outra molécula de água é denominada *ligação de hidrogênio*.

As ligações de hidrogênio também ocorrem entre outras moléculas e dentro de uma mesma molécula, sempre que um átomo de oxigênio ou nitrogênio (*átomo receptor*) torna-se próximo de um átomo de hidrogênio ligado covalentemente a outro átomo eletronegativo (*átomo doador*), como oxigênio, nitrogênio ou enxofre. A intensidade da ligação de hidrogênio depende da distância entre o átomo doador e o átomo receptor e da *constante dielétrica do meio*. A constante dielétrica está relacionada à polarizabilidade do meio.

Para pares de átomos que formam ligações de hidrogênio, alguns campos de força modificam as interações de van der Waals, usando a expressão

$$\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{10}}.$$

Os campos de força que não possuem uma expressão para as ligações de hidrogênio representam essas interações, usando os termos das interações de van der Waals e das interações eletrostáticas.

Quando duas cargas elétricas interagem no vácuo, a energia da interação é dada pela lei de Coulomb. No entanto, as interações iônicas são alteradas devido à presença de um solvente. Isso é modelado, no caso mais simples, usando uma constante dielétrica. Para modelos mais sofisticados, ver, por exemplo, [25], [32], [71], [80].

Embora existam outros métodos ([14], [75]), a abordagem mais comum é atribuir uma carga parcial a cada átomo da molécula e representar a energia potencial da interação eletrostática entre dois átomos i, j , usando a expressão

$$\frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}}, \quad (2.27)$$

onde q_i e q_j representam o valor das cargas parciais dos átomos i e j , r_{ij} é a distância entre eles e ϵ é a constante dielétrica do meio. Dessa forma, a expressão utilizada para representar a energia potencial relativa às interações iônicas é a mesma usada para representar as interações entre cargas parciais.

Um tratamento mais cuidadoso da constante dielétrica permite que os campos de força da mecânica molecular considerem os efeitos do solvente sobre a estrutura de uma molécula, sem incorporar explicitamente os átomos do solvente no modelo ([12], [39]).

No trabalho descrito em [58], utilizou-se uma “constante” dielétrica dependente das distâncias entre os átomos ([18], [24]), para prever a estrutura terciária de um peptídeo com 17 resíduos. O método de minimização usado foi o *simulated annealing* e os resultados obtidos estavam de acordo com os dados experimentais disponíveis. A “constante” dielétrica utilizada em [58] é dada por

$$\varepsilon(r_{ij}) = D - \frac{D-2}{2} [(sr_{ij})^2 + 2sr_{ij} + 2] e^{-sr_{ij}}, \quad (2.28)$$

onde r_{ij} é a distância entre os átomos i e j , $D = 78$ e $s = 0,3$.

2.3.6 A função de energia potencial f

Considerando os potenciais das ligações covalentes (2.22), os potenciais dos ângulos planos (2.24), os potenciais dos ângulos diedrais (2.25), os potenciais de van der Waals (2.26) e os potenciais eletrostáticos (2.27), obtemos finalmente a função de energia potencial f de uma molécula, dada por

$$\begin{aligned} f = & \sum_{(i,j) \in M_1} c_{ij} (r_{ij} - r_{ij}^0)^2 \\ & + \sum_{(i,k) \in M_2} c_{ik} (r_{ik} - r_{ik}^0)^2 \\ & + \sum_{(i,l) \in M_3} c_{ijkl} [1 + \cos(n\omega_{ijkl} - \omega_{ijkl}^0)] \\ & + \sum_{(i,j) \in M_4} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) \\ & + \sum_{(i,j) \in M_4} \left(\frac{q_i q_j}{\varepsilon r_{ij}} \right), \end{aligned} \quad (2.29)$$

onde M_1 é o conjunto dos pares de átomos da molécula, separados por uma ligação covalente, M_2 é o conjunto dos pares de átomos da molécula, separados por duas ligações covalentes, M_3 é o conjunto dos pares de átomos da

molécula, separados por três ligações covalentes, e M_4 é o conjunto dos pares de átomos da molécula, separados por três ou mais ligações covalentes.

Para uso no Capítulo 4, definimos:

$$\begin{aligned}
 f_d &= \sum_{(i,j) \in M_1} c_{ij} (r_{ij} - r_{ij}^0)^2 \\
 f_a &= \sum_{(i,k) \in M_2} c_{ik} (r_{ik} - r_{ik}^0)^2 \\
 f_\omega &= \sum_{(i,l) \in M_3} c_{ijkl} [1 + \cos(n\omega_{ijkl} - \omega_{ijkl}^0)] \\
 f_v &= \sum_{(i,j) \in M_4} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) \\
 f_e &= \sum_{(i,j) \in M_4} \left(\frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \right).
 \end{aligned} \tag{2.30}$$

Capítulo 3

Otimização Global e Análise Intervalar

Em um artigo recente da revista Science [78], Wales e Scheraga falam da importância dos métodos de otimização global para a resolução de problemas de conformação molecular e ressaltam que uma das maiores dificuldades é o fato de que a quantidade de mínimos locais da função de energia potencial cresce exponencialmente com o tamanho da molécula. A utilização de métodos que garantam a otimalidade global é ainda muito pouco explorada. No artigo, não existe nenhuma citação sobre métodos determinísticos que empreguem técnicas de análise intervalar.

O problema de minimizar a função de energia potencial de uma molécula é uma instância do *problema geral de otimização global*: dadas uma função contínua $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ e $S \subset \mathbb{R}^n$ a região em que buscamos o(s) ponto(s) x^* onde o valor mínimo de f ocorre, encontre o mínimo global $f^* = \min\{f(x) : x \in S\}$ e o conjunto de todos os minimizadores globais de f , $X^*(f) = \{x^* \in S : f(x^*) = f^*\}$.

A maioria dos métodos de programação não-linear ([44], [46]) encontra apenas um *mínimo local*, ou seja, um ponto $y^* \in S$ tal que existe uma vizinhança N de y^* , onde

$$f(y^*) \leq f(x) \text{ para todo } x \in N \cap S.$$

Entretanto, muitos mínimos locais podem existir e os valores correspondentes da função nesses pontos podem variar substancialmente. Um problema de otimização global requer o desenvolvimento de algoritmos que façam a distinção entre esses mínimos locais e localizem o de menor valor.

Em geral, não é possível encontrar o mínimo global exatamente. Qualquer método de otimização global deve levar em conta que um procedimento numérico produz apenas resultados aproximados. Portanto, um problema de otimização global pode ser considerado resolvido se, para algum $\epsilon > 0$, um elemento de algum dos seguintes conjuntos for identificado:

$$\begin{aligned} A_x(\epsilon) &= \{x \in S : \|x - x^*\| \leq \epsilon\} \\ A_f(\epsilon) &= \{x \in S : \|f(x) - f(x^*)\| \leq \epsilon\}. \end{aligned}$$

Os métodos existentes de otimização global podem ser divididos em duas classes: *métodos estocásticos* e *métodos determinísticos*. Independentemente do método usado, deseja-se algum resultado sobre a convergência do método. Em alguns casos, tudo o que pode ser dito é que o método funciona bem em um sentido empírico. Isso está longe de ser satisfatório. Gostaríamos de obter alguma garantia de que o método encontrará um elemento de $A_x(\epsilon)$ ou $A_f(\epsilon)$ em um número finito de passos. Alguns métodos estocásticos fornecem uma versão probabilística dessa garantia [72].

Atualmente, os métodos mais utilizados para a minimização de funções de energia potencial são os métodos destacados no artigo da Science de Wales e Scheraga: *simulated annealing*, algoritmos genéticos e métodos de suavização.

O *simulated annealing* foi desenvolvido inicialmente por Kirkpatrick, Geddat Jr. e Vecchi [37], para resolver problemas de otimização combinatoria. Um gás perfeito, quando aquecido, possui alta energia térmica e seus átomos estão em movimento com grandes velocidades. Resfriando continuamente o gás, ele passa do estado gasoso para o estado sólido, com os átomos se deslocando cada vez menos. Se o resfriamento se faz de forma bem lenta, o sólido resultante será um cristal. Um cristal é um sólido cuja estrutura está perfeitamente organizada e que possui energia térmica mínima. A idéia foi, então, utilizar o resfriamento de um gás perfeito como metáfora para a minimização global de funções. Em [38], Kirkpatrick estende o algoritmo para tratar problemas de otimização contínua e demonstra que a probabilidade de se obter o mínimo global é igual a 1. Em [53], a generalização do *simulated annealing* proposta em [76] é aplicada na determinação de estruturas secundárias de peptídeos.

Introduzidos por Holland [31], os *algoritmos genéticos* surgiram de uma metáfora baseada nos princípios da teoria da evolução de Darwin. Eles realizam “mutações” e “cruzamentos” entre os candidatos para o mínimo global, a fim de obter candidatos ainda melhores. Para algumas referências

que utilizam algoritmos genéticos em problemas de conformação molecular, ver, por exemplo, [7], [10], [52].

Outro procedimento aplicado recentemente a problemas de conformação molecular é a *busca tabu*. Este procedimento define uma vizinhança em torno da solução atual e, avaliando a função em alguns pontos dessa vizinhança, escolhe-se o de menor valor. Uma lista, denominada lista tabu, é utilizada para armazenar as características dos movimentos realizados e evitar o retorno a locais já explorados. Assim como o *simulated annealing* e os algoritmos genéticos, a busca tabu foi desenvolvida originalmente para tratar problemas de otimização combinatória [26]. Em [17], estende-se o procedimento para problemas de otimização global contínua. Em [50], a busca tabu é aplicada para a minimização de funções de energia potencial.

Apesar de aparentemente o *simulated annealing*, o algoritmo genético e a busca tabu não apresentarem relação entre si, em [21], B. Fox demonstra que eles são matematicamente muito semelhantes.

Sugeridos inicialmente por Stillinger e Weber [74], os métodos de suavização são baseados na idéia de que, à medida que a função de energia potencial vai sendo “suavizada”, os mínimos locais vão desaparecendo e, ao final do processo, restará apenas o mínimo global. Um método que emprega a idéia de suavização é o *método da equação de difusão* ([40], [62]). Outras técnicas de suavização têm sido propostas e algumas são aplicadas na minimização de funções de energia potencial ([8], [51], [81]).

Em [20], [59], [60] e [70], pode-se encontrar uma revisão dos diferentes métodos de otimização global empregados em problemas de conformação molecular.

A grande maioria dos métodos utilizados para a minimização de funções de energia potencial é de natureza estocástica. Todos os métodos citados acima pertencem a esse grupo. Uma exceção é o método α BB ([1], [3], [4]). Esse método é baseado em um procedimento *branch and bound*, descrito a seguir.

3.1 Branch & Bound

Uma abordagem determinística para resolver um problema de otimização global pode ser dada por meio de uma generalização apropriada do método *branch and bound*, que denotaremos por BB. Esse método é uma técnica determinística bem conhecida na área de otimização combinatória ([23], [48]).

A vantagem de métodos BB é que, como produzem limites inferiores para o mínimo global, pode-se ter alguma informação sobre a qualidade dos mínimos locais. Combinados com condições que garantam a otimalidade global [57], podemos remover a incerteza dos métodos estocásticos.

No pior caso, os métodos BB têm complexidade exponencial. Entretanto, os métodos estocásticos atualmente empregados para a minimização de funções de energia potencial podem ser adaptados e combinados com um método BB para reduzir o custo computacional. Além disso, informações específicas sobre o problema podem ser incorporadas para reduzir ainda mais o custo computacional.

Escrevamos novamente o problema de otimização global: dadas uma função contínua $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ e $S \subset \mathbb{R}^n$ a região em que buscamos o(s) ponto(s) x^* onde o valor mínimo de f ocorre, encontre o mínimo global $f^* = \min\{f(x) : x \in S\}$ e o conjunto de todos os minimizadores globais de f , $X^*(f) = \{x^* \in S : f(x^*) = f^*\}$.

Um método BB alterna entre duas etapas principais: *decomposição (branching)*, que faz uma subdivisão recursiva do conjunto S ; e *estimação (bounding)*, que faz o cálculo de limites inferiores e superiores para o menor valor de f numa subregião de S .

Em cada passo desse procedimento, tem-se uma partição de S em subconjuntos S_α ($\alpha \in A$), um limite inferior $\underline{f}(S_\alpha)$ sobre $\min_{x \in S_\alpha} f(x)$ para todo $\alpha \in A$, e um limite superior \bar{f} sobre $\min_{x \in S} f(x)$, representando o menor valor de f encontrado até o momento. Obviamente, subconjuntos S_α para os quais $\underline{f}(S_\alpha) > \bar{f}$ não podem conter um mínimo global e, portanto, são descartados. Se depois de possíveis melhoramentos de \bar{f} , algum subconjunto S_α é mantido com $\underline{f}(S_\alpha) < \bar{f}$, então a partição é refinada e o procedimento se repete. Existem muitas variações desse esquema, cada uma com resultados de convergência para o mínimo global sob condições diferentes ([9], [34], [63]).

O cálculo dos limites inferiores desempenha um papel fundamental no mecanismo BB. Uma técnica frequentemente utilizada é usar *envelopes convexas* ([33], [68]). Esse é o caso do método α BB. Outra possibilidade é usar técnicas de análise intervalar.

3.2 Análise Intervalar

Um dos principais problemas na teoria e na prática de métodos numéricos é o controle dos erros devidos à representação dos números reais em um sistema de números em *ponto flutuante* [27]. Esse sistema representa somente um conjunto finito de números reais. Isso significa, em termos absolutos, que a maioria dos números reais serão ou muito grandes (*overflow*) ou muito pequenos (*underflow*) para serem representados. Além disso, a maioria dos números reais estará entre dois números em ponto flutuante e um deles deverá ser escolhido para representá-los. O erro cometido nesse caso é chamado de *erro de arredondamento*.

Uma maneira simples e muito utilizada para estimar o erro em um cálculo em ponto flutuante é repetir o cálculo, usando mais precisão, e comparar os resultados. Infelizmente, essa prática pode ser muito enganosa.

A *análise intervalar*, também conhecida por *aritmética intervalar*, começou sendo utilizada para controlar os erros de arredondamento provenientes das operações realizadas em um computador. O seu desenvolvimento moderno iniciou-se a partir da tese de doutorado de Moore [49], em 1962.

A aritmética da análise intervalar opera com intervalos, em vez de números reais. Cada número real x é representado por um par de números em ponto flutuante, \underline{x} e \bar{x} , representando um intervalo $X = [\underline{x}, \bar{x}]$ de números reais, tal que $\underline{x} \leq x \leq \bar{x}$. Desse modo, temos não só uma estimativa para o valor de x , dada pelo centro do intervalo, mas também uma medida da qualidade dessa estimativa, dada pelo tamanho do intervalo. Os intervalos são somados, subtraídos, multiplicados, divididos, etc., de tal modo que cada intervalo computado X contenha o valor do número real x correspondente.

Para qualquer função ou operação definida por $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$, a análise intervalar define uma outra função $F(X_1, \dots, X_n)$, onde os parâmetros são intervalos. Essa nova função F retorna um intervalo — de preferência o menor — que contém todos os valores possíveis de $f(x_1, \dots, x_n)$, fazendo x_i variar em X_i , para $i = 1, \dots, n$.

A definição do padrão de ponto flutuante IEEE [73] foi um dos acontecimentos mais significativos em computação numérica desde o aparecimento do FORTRAN. Antes de ser adotado de forma generalizada, no início da década de 90, os fabricantes de computadores tinham o seu próprio sistema de números em ponto flutuante. O padrão IEEE definiu precisamente a semântica das quatro operações elementares, a divisão por zero, a representação de $+\infty$ e $-\infty$, o *overflow*, o *underflow* e a maneira de fazer o arredondamen-

to. Com isso, o padrão IEEE deu um novo impulso no desenvolvimento da aritmética intervalar.

Os números a e b de um intervalo $[a, b]$ de números reais podem não ser representados em um dado computador. Nesse caso, arredonda-se a para o maior número em ponto flutuante menor ou igual a a e arredonda-se b para o menor número em ponto flutuante maior ou igual a b . Dessa forma, o intervalo obtido ainda contém $[a, b]$. Esse procedimento é chamado de *arredondamento externo*. Todas as máquinas que suportam o padrão IEEE, como a maioria dos PC's e as estações de trabalho, permitem o arredondamento externo.

A primeira aplicação da análise intervalar em otimização foi feita por Robinson [67], no cálculo de limites para os erros de arredondamento. A análise intervalar tem tido um impacto bem mais profundo na área de otimização do que simplesmente limitar os erros de arredondamento. Ela torna possível resolver um problema de otimização global e garante que o mínimo global está em um dado intervalo tão pequeno quanto se queira, algo que nenhum método estocástico ou heurístico pode fazer.

Os algoritmos de otimização tradicionais avaliam a função objetivo em somente um número finito de pontos. Entretanto, a função pode oscilar arbitrariamente entre os pontos avaliados. Por outro lado, as técnicas da análise intervalar obtêm limites para a variação de uma função sobre um conjunto “contínuo” de pontos, incluindo aqueles que não são representados em ponto flutuante.

3.2.1 Definições e operações básicas

Um intervalo $X = [\underline{x}, \bar{x}]$ é *positivo* ($X \geq 0$), se $\underline{x} \geq 0$, *estritamente positivo* ($X > 0$), se $\underline{x} > 0$, *negativo* ($X \leq 0$), se $\bar{x} \leq 0$ e *estritamente negativo* ($X < 0$), se $\bar{x} < 0$. Dois intervalos $[a, b]$ e $[c, d]$ são *iguais*, se $a = c$ e $b = d$. O intervalo $[a, b]$ é *menor do que* o intervalo $[c, d]$ ($[a, b] < [c, d]$), se $b < c$. Um intervalo degenerado $[x, x]$ será representado simplesmente por x .

Sejam $X = [\underline{x}, \bar{x}]$ e $Y = [\underline{y}, \bar{y}]$ dois intervalos quaisquer. Para qualquer operação binária \circ ($+$, $-$, $*$ ou $/$) entre números reais, define-se:

$$X \circ Y = \left[\min_{\substack{x \in X \\ y \in Y}}(x \circ y), \max_{\substack{x \in X \\ y \in Y}}(x \circ y) \right].$$

Usando a definição acima, obtém-se:

$$X + Y = [\underline{x} + \underline{y}, \bar{x} + \bar{y}]$$

$$X - Y = [\underline{x} - \bar{y}, \bar{x} - \underline{y}]$$

$$X * Y = [a, b] \text{ (onde } a = \min\{\underline{x}\underline{y}, \bar{x}\underline{y}, \underline{x}\bar{y}, \bar{x}\bar{y}\} \text{ e } b = \max\{\underline{x}\underline{y}, \bar{x}\underline{y}, \underline{x}\bar{y}, \bar{x}\bar{y}\})$$

$$\frac{1}{Y} = \left[\frac{1}{\bar{y}}, \frac{1}{\underline{y}} \right] \text{ (se } 0 \notin Y)$$

$$\frac{X}{Y} = X * \frac{1}{Y} \text{ (se } 0 \notin Y).$$

Para $n = 0, 1, 2, \dots$, define-se:

$$X^n = \begin{cases} [1, 1] & \text{se } n = 0 \\ [\underline{x}^n, \bar{x}^n] & \text{se } \underline{x} \geq 0 \text{ ou } n \text{ é ímpar} \\ [\bar{x}^n, \underline{x}^n] & \text{se } \bar{x} \leq 0 \text{ e } n \text{ é par} \\ [0, \max(\underline{x}^n, \bar{x}^n)] & \text{se } \underline{x} \leq 0 \leq \bar{x} \text{ e } n \text{ é par.} \end{cases}$$

O *centro* c de X é definido por:

$$c(X) = \frac{\underline{x} + \bar{x}}{2}.$$

O *comprimento* w de X é definido por:

$$w(X) = \bar{x} - \underline{x}.$$

Para maiores detalhes sobre essas definições, ver [30].

Nas regras dadas acima, excluímos a possibilidade de divisão por um intervalo contendo zero. A *aritmética intervalar estendida* considera esse caso.

Sejam $X = [\underline{x}, \bar{x}]$ e $Y = [\underline{y}, \bar{y}]$ ($\underline{x}, \bar{x}, \underline{y}$ e \bar{y} são valores finitos com $\underline{y} \leq 0 \leq \bar{y}$ e $\underline{y} < \bar{y}$). As regras para a divisão por um intervalo contendo zero são:

$$\frac{X}{Y} = \begin{cases} [\bar{x}/\underline{y}, \infty] & \text{se } \bar{x} \leq 0 \text{ e } \bar{y} = 0 \\ [-\infty, \bar{x}/\bar{y}] \cup [\bar{x}/\underline{y}, \infty] & \text{se } \bar{x} \leq 0 \text{ e } \underline{y} < 0 < \bar{y} \\ [-\infty, \bar{x}/\bar{y}] & \text{se } \bar{x} \leq 0 \text{ e } \underline{y} = 0 \\ [-\infty, \infty] & \text{se } \underline{x} < 0 < \bar{x} \\ [-\infty, \underline{x}/\underline{y}] & \text{se } \underline{x} \geq 0 \text{ e } \bar{y} = 0 \\ [-\infty, \underline{x}/\underline{y}] \cup [\underline{x}/\bar{y}, \infty] & \text{se } \underline{x} \geq 0 \text{ e } \underline{y} < 0 < \bar{y} \\ [\underline{x}/\bar{y}, \infty] & \text{se } \underline{x} \geq 0 \text{ e } \underline{y} = 0. \end{cases}$$

Acrescentamos mais algumas operações:

$$\begin{aligned} [\underline{x}, \bar{x}] + [-\infty, \bar{y}] &= [-\infty, \bar{x} + \bar{y}] \\ [\underline{x}, \bar{x}] + [\underline{y}, \infty] &= [\underline{x} + \underline{y}, \infty] \\ [\underline{x}, \bar{x}] \pm [-\infty, \infty] &= [-\infty, \infty] \\ [\underline{x}, \bar{x}] - [-\infty, \bar{y}] &= [\underline{x} - \bar{y}, \infty] \\ [\underline{x}, \bar{x}] - [\underline{y}, \infty] &= [-\infty, \bar{x} - \underline{y}]. \end{aligned}$$

Acima, \underline{x} e/ou \underline{y} podem ser $-\infty$, e \bar{x} e/ou \bar{y} podem ser ∞ .

Como X/Y pode ser a união de dois intervalos V e W , por exemplo, precisamos também da definição:

$$(V \cup W) \pm Z = (V \pm Z) \cup (W \pm Z).$$

Para maiores detalhes sobre a aritmética intervalar estendida, ver [35].

3.2.2 Funções intervalares

Uma *função intervalar* é uma função que retorna um intervalo tendo um ou mais intervalos como argumentos. Considere uma função real $f(x_1, \dots, x_n)$ com n variáveis reais e uma função intervalar $F(X_1, \dots, X_n)$ com n variáveis intervalares. A função intervalar F é uma *extensão intervalar* de f , se

$$F(x_1, \dots, x_n) = f(x_1, \dots, x_n) \text{ para todo } x_i \in X_i, i = 1, \dots, n.$$

Ou seja, se os argumentos de F são intervalos degenerados, então $F(X_1, \dots, X_n)$ é um intervalo degenerado igual a $f(x_1, \dots, x_n)$. Notemos que não existe uma única extensão intervalar para f .

Essa definição pressupõe o uso da aritmética intervalar exata. Na prática, devido aos arredondamentos, $F(x_1, \dots, x_n)$ é um intervalo e, portanto, em vez de uma igualdade, usa-se a relação

$$f(x_1, \dots, x_n) \in F(x_1, \dots, x_n).$$

Uma função intervalar $F(X_1, \dots, X_n)$ é *monótona inclusiva*, se

$$X_i \subset Y_i, i = 1, \dots, n \Rightarrow F(X_1, \dots, X_n) \subset F(Y_1, \dots, Y_n).$$

Segue da definição de $X \circ Y$ que a aritmética intervalar é monótona inclusiva, ou seja,

$$X_i \subset Y_i, i = 1, 2 \Rightarrow (X_1 \circ X_2) \subset (Y_1 \circ Y_2).$$

O teorema seguinte mostra que, para funções racionais, a monotonicidade inclusiva é mantida.

Teorema 7 *Seja $F(X_1, \dots, X_n)$ uma função intervalar racional. Se F é avaliada usando um formato fixo e uma seqüência fixa de operações envolvendo somente adição, subtração, multiplicação e divisão de intervalos, então F é monótona inclusiva.*

Prova. Ver [30], p. 15. ■

O teorema abaixo é o resultado mais importante da análise intervalar e é conhecido como *Teorema Fundamental da Análise Intervalar* [30]. Uma de suas importantes conseqüências é que ele permite a obtenção de limites inferiores para serem usados em um método BB.

Teorema 8 *Se $F(X_1, \dots, X_n)$ é uma extensão intervalar monótona inclusiva de uma função real $f(x_1, \dots, x_n)$, então $f(x_1, \dots, x_n) \in F(X_1, \dots, X_n)$ para todo $x_i \in X_i, i = 1, \dots, n$.*

Prova. Ver [30], p. 16. ■

O intervalo obtido quando avaliamos uma função intervalar depende da forma como a função é representada. Por exemplo, embora

$$F_1(X) = X^2 - X \quad \text{e} \quad F_2(X) = (X - 1/2)^2 - 1/4$$

sejam extensões intervalares para

$$f(x) = x^2 - x \quad (x \in \mathbb{R}),$$

F_1 e F_2 podem não produzir o mesmo resultado, quando avaliadas:

$$F_1([0, 2]) = [-2, 4] \quad \text{e} \quad F_2([0, 2]) = [-1/4, 2].$$

O resultado gerado por F_2 é o valor exato da imagem de f sobre $[0, 2]$.

Fazendo a subtração de um intervalo $X = [\underline{x}, \bar{x}]$ por ele mesmo, obtemos o intervalo $[\underline{x} - \bar{x}, \bar{x} - \underline{x}]$, em vez de $[0, 0]$. Em geral, quando uma dada variável ocorre mais de uma vez em um cálculo intervalar, ela é considerada uma variável distinta em cada ocorrência, o que dificulta a obtenção de intervalos mais estreitos. Esse problema é conhecido como *problema da dependência*.

As regras dadas para a potenciação (seção 3.2.1) levam em conta o problema da dependência na multiplicação. Por exemplo, $[-1, 2]^2 = [0, 4]$ e $[-1, 2] * [-1, 2] = [-2, 4]$.

Se uma variável intervalar ocorrer apenas uma vez em uma função, não haverá problema de dependência. Por exemplo, pode ocorrer problema de dependência na avaliação intervalar de $f(x, y)$ usando o formato

$$\frac{(x - y)}{(x + y)}.$$

Mas, se reescrevermos $f(x, y)$ como

$$1 - \frac{2}{(1 + \frac{x}{y})},$$

não haverá problema de dependência.

Existem tentativas de se produzir métodos sistemáticos para tratar o problema da dependência ([55], [69]). Outra maneira de tratar o problema é usar a *aritmética afim* [15].

3.2.3 Vetores e matrizes intervalares

Um *vetor intervalar* é um vetor cujos componentes são intervalos. Uma *matriz intervalar* é uma matriz cujos elementos são intervalos. Sejam x um vetor real com componentes x_i , $i = 1, \dots, n$, e X um vetor intervalar com componentes X_i , $i = 1, \dots, n$. Diz-se que x está contido em X , $x \in X$, quando $x_i \in X_i$ para $i = 1, \dots, n$. Um vetor intervalar X será chamado também de *caixa*.

Sejam A uma matriz real com elementos a_{ij} , $i = 1, \dots, m$ e $j = 1, \dots, n$, e A^I uma matriz intervalar com elementos a_{ij}^I , $i = 1, \dots, m$ e $j = 1, \dots, n$. Diz-se que A está contida em A^I , $A \in A^I$, quando $a_{ij} \in a_{ij}^I$ para $i = 1, \dots, m$ e $j = 1, \dots, n$.

De forma similar, para vetores intervalares X e Y , $X \subset Y$ se $X_i \subset Y_i$ para $i = 1, \dots, n$. Da mesma forma, para matrizes intervalares A^I e B^I , $A^I \subset B^I$ se $a_{ij}^I \subset b_{ij}^I$ para $i = 1, \dots, m$ e $j = 1, \dots, n$.

O *centro* c de um vetor intervalar X é o vetor real $c(X)$, cujos elementos são os centros de cada elemento de X . O *centro* c de uma matriz intervalar A^I é a matriz real $c(A^I)$, cujos elementos são os centros de cada elemento de A^I .

O *comprimento* w de um vetor (matriz) intervalar é definido como o maior comprimento dos elementos do vetor (matriz).

As definições das operações de adição e multiplicação para matrizes intervalares são as mesmas para matrizes reais, substituindo apenas as operações entre números reais pelas operações já definidas entre intervalos.

3.2.4 Método de Newton intervalar

Seja $g : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ o *gradiente* de uma função $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ de classe C^2 . Consideremos o problema de encontrar todos os pontos x de uma caixa $X \subset \mathbb{R}^n$ tal que $g(x) = 0$. Usando métodos tradicionais, é praticamente impossível saber se todas as soluções foram encontradas em uma dada caixa. Entretanto, usando um método de Newton intervalar ([30], [55]), podemos tratar o problema.

Seja A uma matriz obtida no cálculo aproximado da matriz inversa de $c(J(X))$, onde $J(X)$ é a matriz *Jacobiana* de g aplicada em X . Isso pode ser feito, por exemplo, usando a fatoração LU (ver [28], p. 94). Se $c(J(X))$ não é invertível, existe algum elemento u_{ii} nulo na diagonal de U . Nesse caso, substituímos u_{ii} por um valor pequeno, digamos 10^{-6} . Fazemos isso para cada $i = 1, \dots, n$ tal que $u_{ii} = 0$.

A seguir, definimos o método de Newton intervalar usado neste trabalho. Precisamos de algumas definições. Para $k = 0, 1, 2, \dots$, temos (X^0 é a caixa inicial):

$$\begin{aligned} L^{(k)} &= AJ(X^{(k)}) \\ x^{(k)} &= c(X^{(k)}) \\ r^{(k)} &= -Ag(x^{(k)}). \end{aligned}$$

Denotaremos por $N(X)$ a caixa resultante de uma iteração do método de Newton intervalar aplicado sobre X .

Cada iteração do método de Newton intervalar é dada por ($k = 0, 1, 2, \dots$):

$$\begin{aligned} N_i^{(k)} &= x_i^{(k)} + (L_{ii}^{(k)})^{-1} [r_i^{(k)} - \sum_{j=1}^{i-1} L_{ij}^{(k)} (X_j^{(k+1)} - x_j^{(k)}) \\ &\quad - \sum_{j=i+1}^n L_{ij}^{(k)} (X_j^{(k)} - x_j^{(k)})] \\ X_i^{(k+1)} &= N_i^{(k)} \cap X_i^{(k)}, \end{aligned}$$

onde $i = 1, \dots, n$.

Os teoremas seguintes destacam as propriedades que permitem a resolução do problema em questão.

Teorema 9 *Se existe uma raiz x^* de g em X , então $x^* \in N(X)$.*

Prova. ver [30], p. 105. ■

Teorema 10 *Se $X \cap N(X) = \emptyset$, então não existe raiz de g em X .*

Prova. ver [30], p. 105. ■

Teorema 11 *Se $N(X)$ está no interior de X , então existe uma única raiz de g em X .*

Prova. ver [30], p. 107. ■

3.3 O Algoritmo

Apresentaremos agora um esboço de um algoritmo de otimização global baseado em um método BB que utiliza técnicas de análise intervalar. Esse algoritmo é baseado no algoritmo de Hansen [30].

O problema é

$$\min_{x \in X} f(x),$$

onde $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ é uma função de classe C^2 e X é uma caixa no \mathbb{R}^n . Sejam f^* o menor valor de f em X e x^* um ponto onde esse valor é atingido, ou seja, $f^* = f(x^*)$.

Se x^* está no interior de X , então $g(x^*) = 0$, onde g é o gradiente de f . Entretanto, o gradiente também se anula nos mínimos locais, nos máximos locais e em pontos que não são nem mínimos nem máximos locais. Usaremos o método de Newton intervalar, descrito na seção 3.2.4, para encontrar os pontos que anulam o gradiente. Antes de aplicá-lo, faremos dois testes usando o gradiente e a Hessiana de f .

Consideremos uma subcaixa B de X . Se existir algum $i = 1, \dots, n$ tal que $0 \notin g_i(B)$, então g não se anula em nenhum ponto de B . Portanto, podemos descartar a caixa B .

Se x^* está no interior de X , então a Hessiana H de f é semidefinida positiva em x^* . Uma condição necessária para isso é que, para $i = 1, \dots, n$, $H_{ii}(x^*) \geq 0$, onde $H_{ii}(x^*)$ são os elementos da diagonal de $H(x^*)$.

Consideremos, então, uma subcaixa B de X . Se existir algum $i = 1, \dots, n$ tal que $H_{ii}(B) < 0$, então $H_{ii}(x) < 0$ para todo $x \in B$. Portanto, H não pode ser semidefinida positiva em nenhum ponto de B . Por esse motivo, podemos descartar a caixa B .

Com o decorrer do algoritmo, a caixa X será dividida em várias outras. A divisão de caixas pode ser feita simplesmente particionando a caixa em duas, escolhendo a variável intervalar X_i de maior tamanho, ou usando o método de Newton intervalar. Em [16] e [45], propõe-se uma divisão diferente.

As novas caixas geradas são colocadas em duas listas. A primeira lista L_1 é formada por caixas B , que não satisfazem a pelo menos um dos critérios abaixo:

$$\begin{aligned} w(B) &\leq \varepsilon_X \\ w(f(B)) &\leq \varepsilon_f, \end{aligned}$$

onde ε_X e ε_f são as tolerâncias dadas para a dimensão das caixas resultantes no final do algoritmo e para o tamanho do intervalo que contém f^* , respectivamente.

A segunda lista L_2 é formada por caixas que satisfazem a esses dois critérios.

Seja $[\underline{f}(B), \overline{f}(B)]$ o intervalo obtido quando se avalia $f(B)$. A caixa B escolhida de L_1 para ser processada é aquela com o menor valor de $\underline{f}(B)$. Se B é pequena, pode-se obter um bom limite superior para f^* . Por outro lado, se B é grande, $\underline{f}(B)$ tende a ser bem menor que o menor valor de f em B . Nesse caso, seleciona-se uma caixa que ainda foi pouco explorada e que deve ser reduzida para se obter melhores informações sobre f .

Se um limite superior u de f^* é conhecido, fazemos $\overline{f} = u$. Caso contrário, $\overline{f} = \infty$. Se é conhecida uma aproximação \bar{x} de x^* , avaliamos f nesse ponto e definimos \overline{f} como o menor valor entre u e $f(\bar{x})$.

A seguir, descrevemos os passos do algoritmo.

Inicialização: Particione X em duas subcaixas e coloque-as na lista L_1 .

1: Se a lista L_1 está vazia, vá para **7**.

Remova uma caixa B da lista L_1 tal que $\underline{f}(B) = \min_{Y \in L_1} \underline{f}(Y)$.

2: Se existe algum i tal que $0 \notin g_i(B)$, descarte B e vá para **1**.

3: Se existe algum i tal que $H_{ii}(B) < 0$, descarte B e vá para **1**.

4: Se $N(B) \cap B = \emptyset$, descarte B e vá para **1**.

5: Faça $C = N(B) \cap B$.

Avalie f no centro de C e atualize \bar{f} .

Remova qualquer caixa Y da lista L_1 com $\underline{f}(Y) > \bar{f}$.

6: Se $w(C) \leq \varepsilon_X$ e $w(f(C)) \leq \varepsilon_f$, coloque C na lista L_2 e vá para **1**.

Particione C em duas subcaixas, coloque-as na lista L_1 e vá para **1**.

7: Remova qualquer caixa Y da lista L_2 com $\underline{f}(Y) > \bar{f}$ e saia com a lista L_2 .

Sejam C_1, \dots, C_p as caixas restantes em L_2 . Calcule $\underline{f} = \min_{1 \leq i \leq p} \underline{f}(C_i)$. Temos então que

$$\underline{f} \leq f^* \leq \bar{f}$$

e

$$w(C_i) \leq \varepsilon_X$$

para toda caixa $C_i \in L_2$.

A lista L_2 contém os mínimos globais do problema.

Capítulo 4

Resultados

Iremos considerar moléculas formadas por uma seqüência de átomos $\{x_1, \dots, x_N\}$, onde o átomo x_i está ligado covalentemente ao átomo x_{i-1} e ao átomo x_{i+1} para $i = 2, \dots, N - 1$. Os átomos x_1 e x_N estão ligados a apenas um átomo. Essa seqüência de átomos será denominada *cadeia* P_N .

Podemos descrever a função de energia potencial dada pela expressão (2.29), utilizando o sistema de *coordenadas cartesianas* ou o sistema de *coordenadas internas*. As coordenadas internas são formadas pelos comprimentos das ligações covalentes, pelos ângulos planos e pelos ângulos diedrais.

Em muitos casos, os comprimentos das ligações covalentes e os ângulos planos são considerados fixos em seus valores de equilíbrio. Empregando coordenadas internas, isso se torna vantajoso, pois as variáveis são reduzidas restando apenas os ângulos diedrais.

Os métodos que empregam coordenadas internas e não utilizam informações das derivadas da função de energia potencial precisam apenas converter os ângulos diedrais em coordenadas cartesianas, já que existem termos da função de energia potencial envolvendo distâncias euclidianas [61].

A natureza determinística do método empregado neste trabalho obriga-nos a utilizar informações das derivadas. Tentamos inicialmente descrever essas derivadas, utilizando coordenadas internas [41]. Entretanto, usando coordenadas internas, as expressões das derivadas são excessivamente complicadas e o custo de avaliá-las é muito alto. O custo de avaliar a função de energia potencial f é de $O(N^2)$ operações, enquanto que o custo computacional de avaliar o gradiente de f , usando coordenadas internas, é de $O(N^4)$ operações [61]. Portanto, usaremos o sistema de coordenadas cartesianas.

Se ainda considerarmos os comprimentos das ligações covalentes e os ân-

gulos planos constantes, introduziremos uma série de restrições não-lineares de igualdade que tornarão o problema ainda mais difícil. O problema ficaria assim:

$$\text{minimizar } (f_w + f_v + f_e)$$

sujeita a

$$\sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2 + (z_i - z_j)^2} = r_{ij}^0, \text{ onde } (i, j) \in M_1,$$

$$\frac{(x_i - x_j)(x_j - x_k) + (y_i - y_j)(y_j - y_k) + (z_i - z_j)(z_j - z_k)}{r_{ij}^0 r_{jk}^0} = \cos(\theta_{ijk}^0),$$

onde $(i, j) \in M_1$ e $(j, k) \in M_1$ e

$$x_1 = y_1 = z_1 = y_2 = z_2 = z_3 = 0,$$

onde $(f_w + f_v + f_e)$ é a soma das expressões dadas em (2.30); r_{ij}^0 e θ_{ijk}^0 são os valores de equilíbrio dos comprimentos e ângulos das ligações covalentes, respectivamente; e (x_i, y_i, z_i) são as coordenadas cartesianas do átomo i . Fazendo

$$x_1 = y_1 = z_1 = y_2 = z_2 = z_3 = 0,$$

eliminamos a liberdade de rotação e translação da molécula.

Portanto, consideraremos os comprimentos das ligações covalentes e os ângulos planos como sendo variáveis. Isso traz uma vantagem pois, de fato, esses valores não são fixos.

4.1 A Descrição de f em Coordenadas Cartesianas

O cosseno de um ângulo diedral pode ser dado em função de distâncias euclidianas e ângulos planos. Sejam $x_i, x_j, x_k, x_l \in \mathbb{R}^3$ quaisquer quatro átomos consecutivos de uma cadeia P_N com coordenadas $(x_{i_1}, x_{i_2}, x_{i_3}), (x_{j_1}, x_{j_2}, x_{j_3}), (x_{k_1}, x_{k_2}, x_{k_3}), (x_{l_1}, x_{l_2}, x_{l_3})$, respectivamente; $r_{ij}, r_{ik}, r_{il}, r_{jk}, r_{jl}, r_{kl}$, as distâncias euclidianas entre os átomos x_i e x_j , x_i e x_k , x_i e x_l , x_j e x_k , x_j e x_l , x_k e x_l , respectivamente; θ_{ijk} , o ângulo definido pelos átomos x_i, x_j, x_k e θ_{kjl} o

ângulo definido pelos átomos x_k, x_j, x_l . Então, o cosseno do ângulo diedral ω_{ijkl} é dado por (ver [64], p. 278):

$$\cos(\omega_{ijkl}) = \frac{r_{ij}^2 + r_{jl}^2 - 2r_{ij}r_{jl} \cos(\theta_{ijk}) \cos(\theta_{kjl}) - r_{il}^2}{2r_{ij}r_{jl} \operatorname{sen}(\theta_{ijk}) \operatorname{sen}(\theta_{kjl})}. \quad (4.1)$$

Na expressão da função de energia potencial dada em (2.29), o único termo que não está descrito em função de distâncias euclidianas é o termo relacionado aos ângulos diedrais. Usando a relação (4.1), podemos obter uma expressão que descreve o cosseno de um ângulo diedral em função apenas de distâncias euclidianas. Essa expressão é dada no teorema abaixo.

Teorema 12 *Sejam $x_i, x_j, x_k, x_l \in \mathbb{R}^3$ quaisquer quatro átomos consecutivos de uma cadeia P_N e $r_{ij}, r_{ik}, r_{il}, r_{jk}, r_{jl}, r_{kl}$ as distâncias euclidianas entre os átomos x_i e x_j , x_i e x_k , x_i e x_l , x_j e x_k , x_j e x_l , x_k e x_l , respectivamente. Então, o cosseno do ângulo diedral ω_{ijkl} é dado por*

$$\cos(\omega_{ijkl}) = \frac{2r_{jk}^2 (r_{ij}^2 - r_{il}^2 + r_{jl}^2) - (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) (r_{jl}^2 + r_{jk}^2 - r_{kl}^2)}{\sqrt{4r_{ij}^2 r_{jk}^2 - (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2)^2} \sqrt{4r_{jl}^2 r_{jk}^2 - (r_{jl}^2 + r_{jk}^2 - r_{kl}^2)^2}}.$$

Prova. Usando a lei dos cossenos,

$$\cos(\theta_{ijk}) = \frac{r_{ij}^2 + r_{jk}^2 - r_{ik}^2}{2r_{ij}r_{jk}} \quad (4.2)$$

e

$$\cos(\theta_{kjl}) = \frac{r_{jl}^2 + r_{jk}^2 - r_{kl}^2}{2r_{jl}r_{jk}}. \quad (4.3)$$

Como θ_{ijk} e θ_{kjl} estão no intervalo $[0, \pi]$,

$$\begin{aligned} \operatorname{sen}(\theta_{ijk}) &= \sqrt{1 - \cos^2(\theta_{ijk})} \\ &= \sqrt{1 - \frac{(r_{ij}^2 + r_{jk}^2 - r_{ik}^2)^2}{4r_{ij}^2 r_{jk}^2}} \\ &= \frac{\sqrt{4r_{ij}^2 r_{jk}^2 - (r_{ij}^2 + r_{jk}^2 - r_{ik}^2)^2}}{2r_{ij}r_{jk}} \end{aligned} \quad (4.4)$$

e

$$\begin{aligned}
 \text{sen}(\theta_{kjl}) &= \sqrt{1 - \cos^2(\theta_{kjl})} \\
 &= \sqrt{1 - \frac{(r_{jl}^2 + r_{jk}^2 - r_{kl}^2)^2}{4r_{jl}^2 r_{jk}^2}} \\
 &= \frac{\sqrt{4r_{jl}^2 r_{jk}^2 - (r_{jl}^2 + r_{jk}^2 - r_{kl}^2)^2}}{2r_{jl} r_{jk}}.
 \end{aligned} \tag{4.5}$$

Substituindo (4.2), (4.3), (4.4) e (4.5) em (4.1), temos:

$$\begin{aligned}
 \cos(\omega_{ijkl}) &= \frac{r_{ij}^2 + r_{jl}^2 - 2r_{ij}r_{jl} \left(\frac{r_{ij}^2 + r_{jk}^2 - r_{ik}^2}{2r_{ij}r_{jk}} \right) \left(\frac{r_{jl}^2 + r_{jk}^2 - r_{kl}^2}{2r_{jl}r_{jk}} \right) - r_{il}^2}{2r_{ij}r_{jl} \left(\frac{\sqrt{4r_{ij}^2 r_{jk}^2 - (r_{ij}^2 + r_{jk}^2 - r_{ik}^2)^2}}{2r_{ij}r_{jk}} \right) \left(\frac{\sqrt{4r_{jl}^2 r_{jk}^2 - (r_{jl}^2 + r_{jk}^2 - r_{kl}^2)^2}}{2r_{jl}r_{jk}} \right)} \\
 &= \frac{2r_{ij}^2 r_{jk}^2 + 2r_{jl}^2 r_{jk}^2 - (r_{ij}^2 + r_{jk}^2 - r_{ik}^2)(r_{jl}^2 + r_{jk}^2 - r_{kl}^2) - 2r_{jk}^2 r_{il}^2}{\left(\sqrt{4r_{ij}^2 r_{jk}^2 - (r_{ij}^2 + r_{jk}^2 - r_{ik}^2)^2} \right) \left(\sqrt{4r_{jl}^2 r_{jk}^2 - (r_{jl}^2 + r_{jk}^2 - r_{kl}^2)^2} \right)} \\
 &= \frac{2r_{jk}^2 (r_{ij}^2 - r_{il}^2 + r_{jl}^2) - (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2)(r_{jl}^2 + r_{jk}^2 - r_{kl}^2)}{\left(\sqrt{4r_{ij}^2 r_{jk}^2 - (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2)^2} \right) \left(\sqrt{4r_{jl}^2 r_{jk}^2 - (r_{jl}^2 + r_{jk}^2 - r_{kl}^2)^2} \right)}.
 \end{aligned}$$

■

4.2 As Derivadas de f em Coordenadas Cartesianas

O uso eficiente das derivadas de uma função que se deseja minimizar tem sido uma das principais preocupações no desenvolvimento de algoritmos de programação não-linear. Como as derivadas entram diretamente na formulação das condições necessárias para encontrar mínimos locais, a maneira como avaliamos essas derivadas torna-se uma questão de extrema importância. As informações provenientes das derivadas podem acelerar a convergência dos métodos assim como aumentar o custo computacional. Portanto, deve haver um balanço entre essas duas questões.

A maneira mais comum de se obter derivadas é por meio da *diferenciação numérica* (ver [22], p. 146). Nesse procedimento, as derivadas são calculadas de forma aproximada. Para problemas que exigem precisão no cálculo das derivadas, a diferenciação numérica não é uma boa escolha.

Dispondo da expressão analítica da função a ser minimizada, uma maneira de se obter derivadas é utilizar o poder de computação simbólica de programas como o *Maple* ou o *Mathematica*. O modo como esses programas geram as derivadas é chamado de *diferenciação simbólica*. O código, em C ou Fortran, para o cálculo das derivadas pode ser obtido de forma automática. Isso economiza tempo e evita os possíveis erros cometidos durante a implementação. A diferenciação simbólica funciona bem para problemas pequenos. Para problemas grandes, ela pode gerar várias páginas de código para as expressões analíticas das derivadas.

Outro modo de se obter derivadas é através da *diferenciação automática*. Esse procedimento é baseado na regra de derivação de funções compostas, a regra da cadeia. Pesquisadores da área afirmam que ela pode ser bem mais eficiente que a diferenciação simbólica ([6], [29]).

Para o cálculo dos limites inferiores no esquema BB, estamos utilizando a aritmética intervalar. Bons limites inferiores são fundamentais para o desempenho de qualquer método BB. Usando aritmética intervalar, já vimos que existe uma questão a ser tratada: o problema da dependência. Esse problema nos obriga a tratar em detalhes as expressões usadas para avaliar as derivadas.

Uma outra vantagem do sistema de coordenadas cartesianas é que avaliando a função de energia potencial nesse sistema, reduzimos drasticamente o problema da dependência.

A seguir, obtemos expressões para as derivadas dos potenciais dos ângulos diedrais.

4.2.1 Potenciais dos ângulos diedrais

A energia potencial associada às variações dos ângulos diedrais de uma cadeia P_N , é dada por:

$$f_\omega = \sum_{(i,l) \in M_3} c_{il} [1 + \cos(n\omega_{ijkl} - \omega_{ijkl}^0)].$$

Para quaisquer valores de n e de ω_{ijkl}^0 , podemos expandir o termo $\cos(n\omega_{ijkl} - \omega_{ijkl}^0)$ e obter uma expressão polinomial em $\cos(\omega_{ijkl})$. Os experimentos computacionais foram realizados com $n = 3$ e $\omega_{ijkl}^0 = 0$. Sem perda de generalidade, iremos supor então que f_ω será representada por:

$$f_\omega = \sum_{(i,l) \in M_3} c_{il} [1 + \cos(3\omega_{ijkl})].$$

Fazendo a expansão,

$$f_\omega = \sum_{(i,l) \in M_3} c_{il} [1 + 4\cos^3(\omega_{ijkl}) - 3\cos(\omega_{ijkl})].$$

Por economia de notação, definamos

$$T_{ijkl} = (1 + 4C_{ijkl}^3 - 3C_{ijkl}), \quad (4.6)$$

onde

$$C_{ijkl} = \cos(\omega_{ijkl}).$$

Ou seja, f_ω será dada por:

$$f_\omega = \sum_{(i,l) \in M_3} c_{il} T_{ijkl}.$$

Desejamos obter expressões analíticas para as derivadas de f_ω que considerem o problema da dependência. As derivadas serão dadas em relação às coordenadas cartesianas de todos os átomos de uma cadeia P_N , formada por N átomos. Consideremos um grupo qualquer de quatro átomos x_i, x_j, x_k, x_l ligados consecutivamente. Se soubermos as derivadas de T_{ijkl} em relação às coordenadas cartesianas dos átomos x_i, x_j, x_k, x_l , saberemos também as derivadas de f_ω em relação a qualquer coordenada dos átomos da cadeia P_N . Portanto, concentraremos a atenção nas expressões das derivadas de T_{ijkl} em relação às coordenadas cartesianas dos átomos x_i, x_j, x_k, x_l .

Para $n = i, j, k, l$ e $t = 1, 2, 3$, de (4.6), temos:

$$\frac{\partial T_{ijkl}}{\partial x_{n_t}} = (12C_{ijkl}^2 - 3) \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial x_{n_t}}.$$

Para $n = i, j, k, l, t = 1, 2, 3, m = i, j, k, l$ e $u = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 T_{ijkl}}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}} &= \left(24C_{ijkl} \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial x_{m_u}} \right) \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial x_{n_t}} \\ &+ (12C_{ijkl}^2 - 3) \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}}. \end{aligned}$$

Portanto, precisamos das derivadas de 1^a e 2^a ordem de C_{ijkl} em relação às coordenadas cartesianas dos átomos x_i, x_j, x_k, x_l . É o que faremos a seguir.

Derivadas de 1^a ordem

Do Teorema 12,

$$C_{ijkl} = \frac{2r_{jk}^2(r_{ij}^2 - r_{il}^2 + r_{jl}^2) - (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2)(r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2)}{\sqrt{4r_{ij}^2 r_{jk}^2 - (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2)^2} \sqrt{4r_{jk}^2 r_{jl}^2 - (r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2)^2}}.$$

Para simplificar os cálculos, definamos

$$A = 2r_{jk}^2(r_{ij}^2 - r_{il}^2 + r_{jl}^2) - (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2)(r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \quad (4.7)$$

$$B = \sqrt{4r_{ij}^2 r_{jk}^2 - (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2)^2} \quad (4.8)$$

$$D = \sqrt{4r_{jk}^2 r_{jl}^2 - (r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2)^2}. \quad (4.9)$$

Inicialmente, calculemos as derivadas de C_{ijkl} em relação às distâncias euclidianas $r_{ij}, r_{ik}, r_{il}, r_{jk}, r_{jl}, r_{kl}$. Os cálculos são efetuados usando as propriedades operatórias elementares de derivação e, principalmente, levando-se em conta o problema da dependência. Infelizmente, não existe uma maneira automática de se obter expressões para serem utilizadas na aritmética intervalar que reduzam o problema da dependência. Devemos considerar caso a caso. Os resultados obtidos são os seguintes:

$$\frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{ij}} = \frac{2r_{ij}}{BD} \left[\frac{A}{B^2} (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 - r_{jk}^2) + (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \right] \quad (4.10)$$

$$\frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{ik}} = \frac{2r_{ik}}{BD} \left[\frac{A}{B^2} (-r_{ij}^2 + r_{ik}^2 - r_{jk}^2) + (r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \right] \quad (4.11)$$

$$\frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{il}} = \frac{2r_{il}}{BD} [-2r_{jk}^2] \quad (4.12)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{jk}} &= \frac{2r_{jk}}{BD} \left[A \left(\frac{1}{B^2} (-r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) + \frac{1}{D^2} (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \right) \right. \\ &\quad \left. + (r_{ij}^2 + r_{ik}^2 - 2r_{il}^2 - 2r_{jk}^2 + r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \right] \end{aligned} \quad (4.13)$$

$$\frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{jl}} = \frac{2r_{jl}}{BD} \left[(-r_{ij}^2 + r_{ik}^2 + r_{jk}^2) + \frac{A}{D^2} (-r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \right] \quad (4.14)$$

$$\frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{kl}} = \frac{2r_{kl}}{BD} \left[(r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) + \frac{A}{D^2} (-r_{jk}^2 - r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \right]. \quad (4.15)$$

Calculemos agora as derivadas das distâncias euclidianas r_{mn} em relação às coordenadas cartesianas. Lembremos que

$$r_{mn} = \sqrt{(x_{n_1} - x_{m_1})^2 + (x_{n_2} - x_{m_2})^2 + (x_{n_3} - x_{m_3})^2}. \quad (4.16)$$

Para $mn = ij, ik, il, jk, jl, kl$ e $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial r_{mn}}{\partial x_{m_t}} = \frac{1}{r_{mn}} (x_{m_t} - x_{n_t}) \quad (4.17)$$

$$\frac{\partial r_{mn}}{\partial x_{n_t}} = -\frac{\partial r_{mn}}{\partial x_{m_t}} \quad (4.18)$$

$$\frac{\partial r_{mn}}{\partial x_{u_t}} = 0 \text{ se } (u \neq m \text{ ou } u \neq n). \quad (4.19)$$

Usando a regra da cadeia, as equações (4.10), (4.11), (4.12), (4.13), (4.14), (4.15) e as equações (4.17), (4.18), (4.19), obtemos finalmente as derivadas de C_{ijkl} em relação às coordenadas cartesianas dos átomos x_i, x_j, x_k, x_l .

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial x_{i_t}} &= \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{ij}} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{i_t}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{ik}} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{i_t}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{il}} \frac{\partial r_{il}}{\partial x_{i_t}} \\ \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial x_{j_t}} &= \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{ij}} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{j_t}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{jk}} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{j_t}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{jl}} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{j_t}} \\ \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial x_{k_t}} &= \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{ik}} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{k_t}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{jk}} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{k_t}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{kl}} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{k_t}} \\ \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial x_{l_t}} &= \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{il}} \frac{\partial r_{il}}{\partial x_{l_t}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{jl}} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{l_t}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{kl}} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{l_t}}. \end{aligned}$$

Derivadas de 2^a ordem

Para calcular as derivadas de 2^a ordem de C_{ijkl} em relação às coordenadas cartesianas dos átomos x_i, x_j, x_k, x_l , precisamos inicialmente das derivadas de 1^a ordem de A, B, D em relação às coordenadas cartesianas dos átomos x_i, x_j, x_k, x_l .

De (4.7),

$$A = 2r_{jk}^2(r_{ij}^2 - r_{il}^2 + r_{jl}^2) - (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2)(r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2).$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial A}{\partial x_{it}} &= 2r_{jk}^2 \left(2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{it}} - 2r_{il} \frac{\partial r_{il}}{\partial x_{it}} \right) - (r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \left(2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{it}} - 2r_{ik} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{it}} \right) \\ \frac{\partial A}{\partial x_{jt}} &= 4r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} (r_{ij}^2 - r_{il}^2 + r_{jl}^2) + 2r_{jk}^2 \left(2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{jt}} + 2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{jt}} \right) \\ &\quad - ((r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \left(2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{jt}} + 2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} \right) \\ &\quad + (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \left(2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} + 2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{jt}} \right)) \\ \frac{\partial A}{\partial x_{kt}} &= 4r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} (r_{ij}^2 - r_{il}^2 + r_{jl}^2) \\ &\quad - ((r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \left(-2r_{ik} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{kt}} + 2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} \right) \\ &\quad + (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \left(2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} - 2r_{kl} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{kt}} \right)) \\ \frac{\partial A}{\partial x_{lt}} &= 2r_{jk}^2 \left(-2r_{il} \frac{\partial r_{il}}{\partial x_{lt}} + 2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{lt}} \right) - (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \left(2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{lt}} - 2r_{kl} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{lt}} \right). \end{aligned}$$

De (4.8),

$$B = \sqrt{4r_{ij}^2 r_{jk}^2 - (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2)^2}.$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial B}{\partial x_{it}} &= \frac{1}{2B} \left(8r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{it}} r_{jk}^2 - 2(r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \left(2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{it}} - 2r_{ik} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{it}} \right) \right) \\ \frac{\partial B}{\partial x_{jt}} &= \frac{1}{2B} \left(\left(8r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{jt}} r_{jk}^2 + 8r_{ij}^2 r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} \right) \right. \\ &\quad \left. - 2(r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \left(2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{jt}} + 2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} \right) \right) \\ \frac{\partial B}{\partial x_{kt}} &= \frac{1}{2B} \left(8r_{ij}^2 r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} - 2(r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \left(-2r_{ik} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{kt}} + 2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} \right) \right) \\ \frac{\partial B}{\partial x_{lt}} &= 0. \end{aligned}$$

De (4.9),

$$D = \sqrt{4r_{jk}^2 r_{jl}^2 - (r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2)^2}.$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial D}{\partial x_{i_t}} = 0$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial D}{\partial x_{j_t}} &= \frac{1}{2D} \left(\left(8r_{jk}^2 \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{j_t}} r_{jl}^2 + 8r_{jk}^2 r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{j_t}} \right) \right. \\ &\quad \left. - 2(r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \left(2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{j_t}} + 2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{j_t}} \right) \right) \end{aligned}$$

$$\frac{\partial D}{\partial x_{k_t}} = \frac{1}{2D} \left(8r_{jl}^2 r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{k_t}} - 2(r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \left(2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{k_t}} - 2r_{kl} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{k_t}} \right) \right)$$

$$\frac{\partial D}{\partial x_{l_t}} = \frac{1}{2D} \left(8r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{l_t}} r_{jk}^2 - 2(r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \left(2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{l_t}} - 2r_{kl} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{l_t}} \right) \right).$$

Precisamos, também, das derivadas de 2ª ordem das distâncias euclidianas em relação às coordenadas cartesianas. Usando as equações (4.17), (4.18), (4.19), para $mn = ij, ik, il, jk, jl, kl$ e $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 r_{mn}}{\partial x_{m_t} \partial x_{m_t}} = \frac{1}{r_{mn}} - \frac{(x_{m_t} - x_{n_t})^2}{r_{mn}^3} \quad (4.20)$$

$$\frac{\partial^2 r_{mn}}{\partial x_{m_t} \partial x_{n_t}} = -\frac{\partial^2 r_{mn}}{\partial x_{m_t} \partial x_{m_t}} \quad (4.21)$$

$$\frac{\partial^2 r_{mn}}{\partial x_{m_t} \partial x_{u_t}} = 0 \text{ se } (u \neq m \text{ ou } u \neq n) \quad (4.22)$$

$$\frac{\partial^2 r_{mn}}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_t}} = -\frac{\partial^2 r_{mn}}{\partial x_{m_t} \partial x_{m_t}} \quad (4.23)$$

$$\frac{\partial^2 r_{mn}}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_t}} = \frac{\partial^2 r_{mn}}{\partial x_{m_t} \partial x_{m_t}} \quad (4.24)$$

$$\frac{\partial^2 r_{mn}}{\partial x_{n_t} \partial x_{u_t}} = 0 \text{ se } (u \neq m \text{ ou } u \neq n). \quad (4.25)$$

Precisamos, ainda, das derivadas de 2ª ordem de C_{ijkl} em relação às distâncias euclidianas e coordenadas cartesianas.

De (4.10),

$$\frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{ij}} = \frac{2r_{ij}}{BD} \left[\frac{A}{B^2} (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 - r_{jk}^2) + (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \right].$$

Usando as equações (4.17), (4.18), (4.19) e as derivadas de A, B, D em relação às coordenadas cartesianas, obtemos a derivada da equação acima em relação às coordenadas cartesianas dos átomos x_i, x_j, x_k, x_l .

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{ij} \partial x_{it}} &= \left[\frac{2BD \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{it}} - 2r_{ij} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{it}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{it}} \right)}{B^2 D^2} \right] \left[\frac{A}{B^2} (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 - r_{jk}^2) \right. \\ &\quad \left. + (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \right] \\ &\quad + \frac{2r_{ij}}{B^3 D} \left[\left(\frac{\partial A}{\partial x_{it}} - \frac{2A}{B} \frac{\partial B}{\partial x_{it}} \right) (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 - r_{jk}^2) \right. \\ &\quad \left. + A \left(2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{it}} - 2r_{ik} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{it}} \right) \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{ij} \partial x_{jt}} &= \left[\frac{2BD \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{jt}} - 2r_{ij} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{jt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{jt}} \right)}{B^2 D^2} \right] \left[\frac{A}{B^2} (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 - r_{jk}^2) \right. \\ &\quad \left. + (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \right] \\ &\quad + \frac{2r_{ij}}{BD} \left[\left(\frac{1}{B^2} \frac{\partial A}{\partial x_{jt}} - \frac{2A}{B^3} \frac{\partial B}{\partial x_{jt}} \right) (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 - r_{jk}^2) \right. \\ &\quad \left. + \frac{A}{B^2} \left(2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{jt}} - 2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} \right) + \left(2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} - 2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{jt}} \right) \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{ij} \partial x_{kt}} &= \frac{-2r_{ij}}{B^2 D^2} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{kt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{kt}} \right) \left[\frac{A}{B^2} (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 - r_{jk}^2) \right. \\ &\quad \left. + (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \right] \\ &\quad + \frac{2r_{ij}}{BD} \left[\left(\frac{1}{B^2} \frac{\partial A}{\partial x_{kt}} - \frac{2A}{B^3} \frac{\partial B}{\partial x_{kt}} \right) (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 - r_{jk}^2) \right. \\ &\quad \left. + \frac{A}{B^2} \left(-2r_{ik} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{kt}} - 2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} \right) + \left(2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} + 2r_{kl} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{kt}} \right) \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{ij} \partial x_{lt}} &= \frac{-2r_{ij}}{B^2 D^2} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{lt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{lt}} \right) \left[\frac{A}{B^2} (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 - r_{jk}^2) \right. \\
&\quad \left. + (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \right] \\
&\quad + \frac{2r_{ij}}{BD} \left[\left(\frac{1}{B^2} \frac{\partial A}{\partial x_{lt}} - \frac{2A}{B^3} \frac{\partial B}{\partial x_{lt}} \right) (r_{ij}^2 - r_{ik}^2 - r_{jk}^2) \right. \\
&\quad \left. + \left(-2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{lt}} + 2r_{kl} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{lt}} \right) \right].
\end{aligned}$$

De (4.11),

$$\frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{ik}} = \frac{2r_{ik}}{BD} \left[\frac{A}{B^2} (-r_{ij}^2 + r_{ik}^2 - r_{jk}^2) + (r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \right].$$

Usando as equações (4.17), (4.18), (4.19) e as derivadas de A, B, D em relação às coordenadas cartesianas, obtemos a derivada da equação acima em relação às coordenadas cartesianas dos átomos x_i, x_j, x_k, x_l .

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{ik} \partial x_{it}} &= \left[\frac{2BD \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{it}} - 2r_{ik} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{it}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{it}} \right)}{B^2 D^2} \right] \left[\frac{A}{B^2} (-r_{ij}^2 + r_{ik}^2 - r_{jk}^2) \right. \\
&\quad \left. + (r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \right] + \frac{2r_{ik}}{B^3 D} \left[\left(\frac{\partial A}{\partial x_{it}} - \frac{2A}{B} \frac{\partial B}{\partial x_{it}} \right) (-r_{ij}^2 + r_{ik}^2 - r_{jk}^2) \right. \\
&\quad \left. + A \left(-2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{it}} + 2r_{ik} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{it}} \right) \right]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{ik} \partial x_{jt}} &= \frac{-2r_{ik}}{B^2 D^2} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{jt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{jt}} \right) \left[\frac{A}{B^2} (-r_{ij}^2 + r_{ik}^2 - r_{jk}^2) \right. \\
&\quad \left. + (r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \right] \\
&\quad + \frac{2r_{ik}}{BD} \left[\left(\frac{1}{B^2} \frac{\partial A}{\partial x_{jt}} - \frac{2A}{B^3} \frac{\partial B}{\partial x_{jt}} \right) (-r_{ij}^2 + r_{ik}^2 - r_{jk}^2) \right. \\
&\quad \left. + \frac{A}{B^2} \left(-2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{jt}} - 2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} \right) + \left(2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} + 2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{jt}} \right) \right]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{ik} \partial x_{kt}} &= \left[\frac{2BD \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{kt}} - 2r_{ik} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{kt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{kt}} \right)}{B^2 D^2} \right] \left[\frac{A}{B^2} (-r_{ij}^2 + r_{ik}^2 - r_{jk}^2) \right. \\ &+ (r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2)] \\ &+ \frac{2r_{ik}}{BD} \left[\left(\frac{1}{B^2} \frac{\partial A}{\partial x_{kt}} - \frac{2A}{B^3} \frac{\partial B}{\partial x_{kt}} \right) (-r_{ij}^2 + r_{ik}^2 - r_{jk}^2) \right. \\ &+ \left. \frac{A}{B^2} \left(2r_{ik} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{kt}} - 2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} \right) + \left(2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} - 2r_{kl} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{kt}} \right) \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{ik} \partial x_{lt}} &= \frac{-2r_{ik}}{B^2 D^2} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{lt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{lt}} \right) \left[\frac{A}{B^2} (-r_{ij}^2 + r_{ik}^2 - r_{jk}^2) \right. \\ &+ (r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2)] + \frac{2r_{ik}}{BD} \left[\left(\frac{1}{B^2} \frac{\partial A}{\partial x_{lt}} - \frac{2A}{B^3} \frac{\partial B}{\partial x_{lt}} \right) (-r_{ij}^2 + r_{ik}^2 - r_{jk}^2) \right. \\ &+ \left. \left(2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{lt}} - 2r_{kl} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{lt}} \right) \right]. \end{aligned}$$

De (4.12),

$$\frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{il}} = \frac{2r_{il}}{BD} [-2r_{jk}^2].$$

Usando as equações (4.17), (4.18), (4.19) e as derivadas de A, B, D em relação às coordenadas cartesianas, obtemos a derivada da equação acima em relação às coordenadas cartesianas dos átomos x_i, x_j, x_k, x_l .

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{il} \partial x_{it}} &= -4r_{jk}^2 \left[\frac{BD \frac{\partial r_{il}}{\partial x_{it}} - r_{il} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{it}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{it}} \right)}{B^2 D^2} \right] \\ \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{il} \partial x_{jt}} &= 4r_{il} \left[\frac{r_{jk}^2}{B^2 D^2} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{jt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{jt}} \right) - \frac{2r_{jk}}{BD} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} \right] \\ \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{il} \partial x_{kt}} &= 4r_{il} \left[\frac{r_{jk}^2}{B^2 D^2} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{kt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{kt}} \right) - \frac{2r_{jk}}{BD} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} \right] \\ \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{il} \partial x_{lt}} &= -4r_{jk}^2 \left[\frac{BD \frac{\partial r_{il}}{\partial x_{lt}} - r_{il} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{lt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{lt}} \right)}{B^2 D^2} \right]. \end{aligned}$$

De (4.13),

$$\frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{jk}} = \frac{2r_{jk}}{BD} \left[A \left(\frac{1}{B^2} (-r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) + \frac{1}{D^2} (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \right) + (r_{ij}^2 + r_{ik}^2 - 2r_{il}^2 - 2r_{jk}^2 + r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \right].$$

Usando as equações (4.17), (4.18), (4.19) e as derivadas de A, B, D em relação às coordenadas cartesianas, obtemos a derivada da equação acima em relação às coordenadas cartesianas dos átomos x_i, x_j, x_k, x_l .

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{jk} \partial x_{it}} &= 2r_{jk} \left[\frac{-1}{B^2 D^2} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{it}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{it}} \right) \left[A \left(\frac{1}{B^2} (-r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \right) \right. \right. \\ &+ \frac{1}{D^2} (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \left. \left. + (r_{ij}^2 + r_{ik}^2 - 2r_{il}^2 - 2r_{jk}^2 + r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \right] \right. \\ &+ \frac{1}{BD} \left[\frac{\partial A}{\partial x_{it}} \left(\frac{1}{B^2} (-r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) + \frac{1}{D^2} (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \right) \right. \\ &+ A \left(\frac{-2}{B^3} \frac{\partial B}{\partial x_{it}} \right) (-r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) + \frac{1}{B^2} \left(-2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{it}} - 2r_{ik} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{it}} \right) \\ &\left. \left. + \left(\frac{-2}{D^3} \frac{\partial D}{\partial x_{it}} \right) (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 - r_{kl}^2) + 2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{it}} + 2r_{ik} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{it}} - 4r_{il} \frac{\partial r_{il}}{\partial x_{it}} \right] \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{jk} \partial x_{jt}} &= \left[\frac{2BD \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} - 2r_{jk} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{jt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{jt}} \right)}{B^2 D^2} \right] \left[A \left(\frac{1}{B^2} (-r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \right) \right. \\ &+ \frac{1}{D^2} (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \left. + (r_{ij}^2 + r_{ik}^2 - 2r_{il}^2 - 2r_{jk}^2 + r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \right] \\ &+ \frac{2r_{jk}}{BD} \left[\frac{\partial A}{\partial x_{jt}} \left(\frac{1}{B^2} (-r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) + \frac{1}{D^2} (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \right) \right. \\ &+ A \left(\frac{-2}{B^3} \frac{\partial B}{\partial x_{jt}} \right) (-r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) + \frac{1}{B^2} \left(-2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{jt}} + 2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} \right) \\ &+ \left(\frac{-2}{D^3} \frac{\partial D}{\partial x_{jt}} \right) (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 - r_{kl}^2) + \frac{1}{D^2} \left(2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} - 2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{jt}} \right) \\ &\left. + 2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{jt}} - 4r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} + 2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{jt}} \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{jk} \partial x_{kt}} &= \left[\frac{2BD \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} - 2r_{jk} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{kt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{kt}} \right)}{B^2 D^2} \right] \left[A \left(\frac{1}{B^2} (-r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \right. \right. \\
&+ \frac{1}{D^2} (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \left. \left. + (r_{ij}^2 + r_{ik}^2 - 2r_{il}^2 - 2r_{jk}^2 + r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \right] \right. \\
&+ \frac{2r_{jk}}{BD} \left[\frac{\partial A}{\partial x_{kt}} \left(\frac{1}{B^2} (-r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \right) + \frac{1}{D^2} (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \right) \\
&+ A \left(\frac{-2}{B^3} \frac{\partial B}{\partial x_{kt}} \right) (-r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) + \frac{1}{B^2} \left(-2r_{ik} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{kt}} + 2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} \right) \\
&+ \left(\frac{-2}{D^3} \frac{\partial D}{\partial x_{kt}} \right) (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 - r_{kl}^2) + \frac{1}{D^2} \left(2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} - 2r_{kl} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{kt}} \right) \\
&\left. + 2r_{ik} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{kt}} - 4r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} + 2r_{kl} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{kt}} \right]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{jk} \partial x_{lt}} &= 2r_{jk} \left[\frac{-1}{B^2 D^2} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{lt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{lt}} \right) \left[A \left(\frac{1}{B^2} (-r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \right. \right. \right. \\
&+ \frac{1}{D^2} (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \left. \left. + (r_{ij}^2 + r_{ik}^2 - 2r_{il}^2 - 2r_{jk}^2 + r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \right] \right. \\
&+ \frac{1}{BD} \left[\frac{\partial A}{\partial x_{lt}} \left(\frac{1}{B^2} (-r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \right) + \frac{1}{D^2} (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \right) \\
&+ A \left(\frac{-2}{B^3} \frac{\partial B}{\partial x_{lt}} \right) (-r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) + \left(\frac{-2}{D^3} \frac{\partial D}{\partial x_{lt}} \right) (r_{jk}^2 - r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \\
&\left. + \frac{1}{D^2} \left(-2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{lt}} - 2r_{kl} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{lt}} \right) - 4r_{il} \frac{\partial r_{il}}{\partial x_{lt}} + 2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{lt}} + 2r_{kl} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{lt}} \right].
\end{aligned}$$

De (4.14),

$$\frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{jl}} = \frac{2r_{jl}}{BD} \left[(-r_{ij}^2 + r_{ik}^2 + r_{jk}^2) + \frac{A}{D^2} (-r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \right].$$

Usando as equações (4.17), (4.18), (4.19) e as derivadas de A, B, D em relação às coordenadas cartesianas, obtemos a derivada da equação acima em relação às coordenadas cartesianas dos átomos x_i, x_j, x_k, x_l .

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{jl} \partial x_{it}} &= \frac{-2r_{jl}}{B^2 D^2} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{it}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{it}} \right) [(-r_{ij}^2 + r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \\ &+ \frac{A}{D^2} (-r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2)] \\ &+ \frac{2r_{jl}}{BD} \left[\left(-2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{it}} + 2r_{ik} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{it}} \right) \right. \\ &\left. + \left(\frac{1}{D^2} \frac{\partial A}{\partial x_{it}} - \frac{2A}{D^3} \frac{\partial D}{\partial x_{it}} \right) (-r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{jl} \partial x_{jt}} &= \left[\frac{2BD \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{jt}} - 2r_{jl} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{jt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{jt}} \right)}{B^2 D^2} \right] [(-r_{ij}^2 + r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \\ &+ \frac{A}{D^2} (-r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2)] + \frac{2r_{jl}}{BD} \left[\left(-2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{jt}} + 2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} \right) \right. \\ &+ \left(\frac{1}{D^2} \frac{\partial A}{\partial x_{jt}} - \frac{2A}{D^3} \frac{\partial D}{\partial x_{jt}} \right) (-r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \\ &\left. + \frac{A}{D^2} \left(-2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} + 2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{jt}} \right) \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{jl} \partial x_{kt}} &= \frac{-2r_{jl}}{B^2 D^2} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{kt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{kt}} \right) [(-r_{ij}^2 + r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \\ &+ \frac{A}{D^2} (-r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2)] + \frac{2r_{jl}}{BD} \left[\left(2r_{ik} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{kt}} + 2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} \right) \right. \\ &+ \left(\frac{1}{D^2} \frac{\partial A}{\partial x_{kt}} - \frac{2A}{D^3} \frac{\partial D}{\partial x_{kt}} \right) (-r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \\ &\left. + \frac{A}{D^2} \left(-2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} - 2r_{kl} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{kt}} \right) \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{jl} \partial x_{lt}} &= \left[\frac{2BD \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{lt}} - 2r_{jl} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{lt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{lt}} \right)}{B^2 D^2} \right] [(-r_{ij}^2 + r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \\
&+ \frac{A}{D^2} (-r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2)] \\
&+ \frac{2r_{jl}}{BD} \left[\left(\frac{1}{D^2} \frac{\partial A}{\partial x_{lt}} - \frac{2A}{D^3} \frac{\partial D}{\partial x_{lt}} \right) (-r_{jk}^2 + r_{jl}^2 - r_{kl}^2) \right. \\
&\left. + \frac{A}{D^2} \left(2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{lt}} - 2r_{kl} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{lt}} \right) \right].
\end{aligned}$$

De (4.15),

$$\frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{kl}} = \frac{2r_{kl}}{BD} \left[(r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) + \frac{A}{D^2} (-r_{jk}^2 - r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \right].$$

Usando as equações (4.17), (4.18), (4.19) e as derivadas de A, B, D em relação às coordenadas cartesianas, obtemos a derivada da equação acima em relação às coordenadas cartesianas dos átomos x_i, x_j, x_k, x_l .

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{kl} \partial x_{it}} &= \frac{-2r_{kl}}{B^2 D^2} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{it}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{it}} \right) [(r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \\
&+ \frac{A}{D^2} (-r_{jk}^2 - r_{jl}^2 + r_{kl}^2)] + \frac{2r_{kl}}{BD} \left[\left(2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{it}} - 2r_{ik} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{it}} \right) \right. \\
&\left. + \left(\frac{1}{D^2} \frac{\partial A}{\partial x_{it}} - \frac{2A}{D^3} \frac{\partial D}{\partial x_{it}} \right) (-r_{jk}^2 - r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \right]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{kl} \partial x_{jt}} &= \frac{-2r_{kl}}{B^2 D^2} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{jt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{jt}} \right) [(r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \\
&+ \frac{A}{D^2} (-r_{jk}^2 - r_{jl}^2 + r_{kl}^2)] + \frac{2r_{kl}}{BD} \left[\left(2r_{ij} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{jt}} + 2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} \right) \right. \\
&+ \left(\frac{1}{D^2} \frac{\partial A}{\partial x_{jt}} - \frac{2A}{D^3} \frac{\partial D}{\partial x_{jt}} \right) (-r_{jk}^2 - r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \\
&\left. + \frac{A}{D^2} \left(-2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{jt}} - 2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{jt}} \right) \right]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{kl} \partial x_{kt}} &= \left[\frac{2BD \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{kt}} - 2r_{kl} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{kt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{kt}} \right)}{B^2 D^2} \right] [(r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \\
&+ \frac{A}{D^2} (-r_{jk}^2 - r_{jl}^2 + r_{kl}^2)] + \frac{2r_{kl}}{BD} \left[\left(-2r_{ik} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{kt}} + 2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} \right) \right. \\
&+ \left. \left(\frac{1}{D^2} \frac{\partial A}{\partial x_{kt}} - \frac{2A}{D^3} \frac{\partial D}{\partial x_{kt}} \right) (-r_{jk}^2 - r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \right. \\
&+ \left. \frac{A}{D^2} \left(-2r_{jk} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{kt}} + 2r_{kl} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{kt}} \right) \right]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{kl} \partial x_{lt}} &= \left[\frac{2BD \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{lt}} - 2r_{kl} \left(D \frac{\partial B}{\partial x_{lt}} + B \frac{\partial D}{\partial x_{lt}} \right)}{B^2 D^2} \right] [(r_{ij}^2 - r_{ik}^2 + r_{jk}^2) \\
&+ \frac{A}{D^2} (-r_{jk}^2 - r_{jl}^2 + r_{kl}^2)] \\
&+ \frac{2r_{kl}}{BD} \left[\left(\frac{1}{D^2} \frac{\partial A}{\partial x_{lt}} - \frac{2A}{D^3} \frac{\partial D}{\partial x_{lt}} \right) (-r_{jk}^2 - r_{jl}^2 + r_{kl}^2) \right. \\
&+ \left. \frac{A}{D^2} \left(-2r_{jl} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{lt}} + 2r_{kl} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{lt}} \right) \right].
\end{aligned}$$

Usando a regra da cadeia, as equações (4.10), (4.11), (4.12), (4.13), (4.14), (4.15), as equações (4.17), (4.18), (4.19), as equações (4.20), (4.21), (4.22), (4.23), (4.24), (4.25) e as equações das derivadas de 2ª ordem de C_{ijkl} em relação às distâncias euclidianas e coordenadas cartesianas dadas acima, finalmente obtemos as derivadas de 2ª ordem de C_{ijkl} em relação às coordenadas cartesianas dos átomos x_i, x_j, x_k, x_l .

Para $t = 1, 2, 3$, $m = i, j, k, l$ e $u = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial x_{it} \partial x_{mu}} &= \left(\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{ij} \partial x_{mu}} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{it}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{ij}} \frac{\partial^2 r_{ij}}{\partial x_{it} \partial x_{mu}} \right) \\
&+ \left(\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{ik} \partial x_{mu}} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{it}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{ik}} \frac{\partial^2 r_{ik}}{\partial x_{it} \partial x_{mu}} \right) \\
&+ \left(\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{il} \partial x_{mu}} \frac{\partial r_{il}}{\partial x_{it}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{il}} \frac{\partial^2 r_{il}}{\partial x_{it} \partial x_{mu}} \right).
\end{aligned}$$

Para $t = 1, 2, 3$, $m = j, k, l$ e $u = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial x_{j_t} \partial x_{m_u}} &= \left(\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{ij} \partial x_{m_u}} \frac{\partial r_{ij}}{\partial x_{j_t}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{ij}} \frac{\partial^2 r_{ij}}{\partial x_{j_t} \partial x_{m_u}} \right) \\ &+ \left(\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{jk} \partial x_{m_u}} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{j_t}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{jk}} \frac{\partial^2 r_{jk}}{\partial x_{j_t} \partial x_{m_u}} \right) \\ &+ \left(\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{jl} \partial x_{m_u}} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{j_t}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{jl}} \frac{\partial^2 r_{jl}}{\partial x_{j_t} \partial x_{m_u}} \right). \end{aligned}$$

Para $t = 1, 2, 3$, $m = k, l$ e $u = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial x_{k_t} \partial x_{m_u}} &= \left(\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{ik} \partial x_{m_u}} \frac{\partial r_{ik}}{\partial x_{k_t}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{ik}} \frac{\partial^2 r_{ik}}{\partial x_{k_t} \partial x_{m_u}} \right) \\ &+ \left(\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{jk} \partial x_{m_u}} \frac{\partial r_{jk}}{\partial x_{k_t}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{jk}} \frac{\partial^2 r_{jk}}{\partial x_{k_t} \partial x_{m_u}} \right) \\ &+ \left(\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{kl} \partial x_{m_u}} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{k_t}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{kl}} \frac{\partial^2 r_{kl}}{\partial x_{k_t} \partial x_{m_u}} \right). \end{aligned}$$

Para $t = 1, 2, 3$, $m = l$ e $u = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial x_{l_t} \partial x_{m_u}} &= \left(\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{il} \partial x_{m_u}} \frac{\partial r_{il}}{\partial x_{l_t}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{il}} \frac{\partial^2 r_{il}}{\partial x_{l_t} \partial x_{m_u}} \right) \\ &+ \left(\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{jl} \partial x_{m_u}} \frac{\partial r_{jl}}{\partial x_{l_t}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{jl}} \frac{\partial^2 r_{jl}}{\partial x_{l_t} \partial x_{m_u}} \right) \\ &+ \left(\frac{\partial^2 C_{ijkl}}{\partial r_{kl} \partial x_{m_u}} \frac{\partial r_{kl}}{\partial x_{l_t}} + \frac{\partial C_{ijkl}}{\partial r_{kl}} \frac{\partial^2 r_{kl}}{\partial x_{l_t} \partial x_{m_u}} \right). \end{aligned}$$

As derivadas de 1^a e 2^a ordem dos demais potenciais são obtidas usando o mesmo procedimento realizado para os potenciais dos ângulos diedrais, bem como o resultado do Teorema 4.

4.2.2 Potenciais das ligações covalentes

A energia potencial associada às variações dos comprimentos das ligações covalentes de uma cadeia P_N , é dada por:

$$f_d = \sum_{(i,j) \in M_1} c_{ij} (r_{ij} - r_{ij}^0)^2.$$

Para simplificar os cálculos, definamos

$$R_{ij} = (r_{ij} - r_{ij}^0)^2.$$

Consideremos um par qualquer de átomos $(i, j) \in M_1$. Para obtermos as derivadas de f_d em relação às coordenadas de todos os átomos da cadeia P_N , basta calcularmos as derivadas de R_{ij} em relação às coordenadas dos átomos x_i e x_j .

Derivadas de 1^a ordem

$$\begin{aligned} \frac{\partial R_{ij}}{\partial x_{i_1}} &= -2 \left(1 - \frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right) (x_{j_1} - x_{i_1}) \\ \frac{\partial R_{ij}}{\partial x_{i_2}} &= -2 \left(1 - \frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right) (x_{j_2} - x_{i_2}) \\ \frac{\partial R_{ij}}{\partial x_{i_3}} &= -2 \left(1 - \frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right) (x_{j_3} - x_{i_3}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial R_{ij}}{\partial x_{j_1}} &= -\frac{\partial R_{ij}}{\partial x_{i_1}} \\ \frac{\partial R_{ij}}{\partial x_{j_2}} &= -\frac{\partial R_{ij}}{\partial x_{i_2}} \\ \frac{\partial R_{ij}}{\partial x_{j_3}} &= -\frac{\partial R_{ij}}{\partial x_{i_3}} \end{aligned}$$

Derivadas de 2^a ordem

$$\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_1}} = 2 \left(1 - \frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right) + 2 \left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}^3} \right) (x_{j_1} - x_{i_1})^2$$

$$\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_2}} = 2 \left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}^3} \right) (x_{j_1} - x_{i_1}) (x_{j_2} - x_{i_2})$$

$$\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_3}} = 2 \left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}^3} \right) (x_{j_1} - x_{i_1}) (x_{j_3} - x_{i_3})$$

$$\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{j_1}} = - \frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_1}}$$

$$\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{j_2}} = - \frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_2}}$$

$$\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{j_3}} = - \frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_3}}$$

$$\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_2} \partial x_{i_2}} = 2 \left(1 - \frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right) + 2 \left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}^3} \right) (x_{j_2} - x_{i_2})^2$$

$$\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_2} \partial x_{i_3}} = 2 \left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}^3} \right) (x_{j_2} - x_{i_2}) (x_{j_3} - x_{i_3})$$

$$\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_2} \partial x_{j_1}} = - \frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_2}}$$

$$\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_2} \partial x_{j_2}} = - \frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_2} \partial x_{i_2}}$$

$$\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_2} \partial x_{j_3}} = - \frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_2} \partial x_{i_3}}$$

$$\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_3} \partial x_{i_3}} = 2 \left(1 - \frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right) + 2 \left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}^3} \right) (x_{j_3} - x_{i_3})^2$$

$$\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_3} \partial x_{j_1}} = - \frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_3}}$$

$$\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_3} \partial x_{j_2}} = - \frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_2} \partial x_{i_3}}$$

$$\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_3} \partial x_{j_3}} = - \frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_3} \partial x_{i_3}}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{j_1} \partial x_{j_1}} &= \frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_1}} \\
\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{j_1} \partial x_{j_2}} &= \frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_2}} \\
\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{j_1} \partial x_{j_3}} &= \frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_3}} \\
\\
\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{j_2} \partial x_{j_2}} &= \frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_2} \partial x_{i_2}} \\
\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{j_2} \partial x_{j_3}} &= \frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_2} \partial x_{i_3}} \\
\\
\frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{j_3} \partial x_{j_3}} &= \frac{\partial^2 R_{ij}}{\partial x_{i_3} \partial x_{i_3}}.
\end{aligned}$$

4.2.3 Potenciais dos ângulos planos

A energia potencial associada às variações dos ângulos planos de uma cadeia P_N , é dada por:

$$f_a = \sum_{(i,j) \in M_2} c_{ij} (r_{ij} - r_{ij}^0)^2.$$

Para simplificar os cálculos, definamos

$$S_{ij} = (r_{ij} - r_{ij}^0)^2.$$

Consideremos um par qualquer de átomos $(i, j) \in M_2$. Para obtermos as derivadas de f_a em relação às coordenadas de todos os átomos da cadeia P_N , basta calcularmos as derivadas de S_{ij} em relação às coordenadas dos átomos x_i e x_j .

Derivadas de 1^a ordem

$$\frac{\partial S_{ij}}{\partial x_{i_1}} = -2 \left(1 - \frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right) (x_{j_1} - x_{i_1})$$

$$\frac{\partial S_{ij}}{\partial x_{i_2}} = -2 \left(1 - \frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right) (x_{j_2} - x_{i_2})$$

$$\frac{\partial S_{ij}}{\partial x_{i_3}} = -2 \left(1 - \frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right) (x_{j_3} - x_{i_3})$$

$$\frac{\partial S_{ij}}{\partial x_{j_1}} = -\frac{\partial S_{ij}}{\partial x_{i_1}}$$

$$\frac{\partial S_{ij}}{\partial x_{j_2}} = -\frac{\partial S_{ij}}{\partial x_{i_2}}$$

$$\frac{\partial S_{ij}}{\partial x_{j_3}} = -\frac{\partial S_{ij}}{\partial x_{i_3}}$$

Derivadas de 2^a ordem

$$\frac{\partial^2 S_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_1}} = 2 \left(1 - \frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right) + 2 \left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}^3} \right) (x_{j_1} - x_{i_1})^2$$

$$\frac{\partial^2 S_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_2}} = 2 \left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}^3} \right) (x_{j_1} - x_{i_1}) (x_{j_2} - x_{i_2})$$

$$\frac{\partial^2 S_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_3}} = 2 \left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}^3} \right) (x_{j_1} - x_{i_1}) (x_{j_3} - x_{i_3})$$

$$\frac{\partial^2 S_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{j_1}} = -\frac{\partial^2 S_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_1}}$$

$$\frac{\partial^2 S_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{j_2}} = -\frac{\partial^2 S_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_2}}$$

$$\frac{\partial^2 S_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{j_3}} = -\frac{\partial^2 S_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_3}}$$

$$\frac{\partial^2 S_{ij}}{\partial x_{j_2} \partial x_{j_2}} = \frac{\partial^2 S_{ij}}{\partial x_{i_2} \partial x_{i_2}}$$

$$\frac{\partial^2 S_{ij}}{\partial x_{j_2} \partial x_{j_3}} = \frac{\partial^2 S_{ij}}{\partial x_{i_2} \partial x_{i_3}}$$

$$\frac{\partial^2 S_{ij}}{\partial x_{j_3} \partial x_{j_3}} = \frac{\partial^2 S_{ij}}{\partial x_{i_3} \partial x_{i_3}}$$

4.2.4 Potenciais de van der Waals

A energia potencial associada às interações de van der Waals entre os átomos de uma cadeia P_N , é dada por:

$$f_v = \sum_{(i,j) \in M_4} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right).$$

Para simplificar os cálculos, definamos

$$V_{ij} = \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right).$$

Consideremos um par qualquer de átomos $(i, j) \in M_4$. Para obtermos as derivadas de f_v em relação às coordenadas de todos os átomos da cadeia P_N , basta calcularmos as derivadas de V_{ij} em relação às coordenadas dos átomos x_i e x_j .

Derivadas de 1^a ordem

$$\frac{\partial V_{ij}}{\partial x_{i_1}} = \left(\frac{12A_{ij}}{r_{ij}^{14}} - \frac{6B_{ij}}{r_{ij}^8} \right) (x_{j_1} - x_{i_1})$$

$$\frac{\partial V_{ij}}{\partial x_{i_2}} = \left(\frac{12A_{ij}}{r_{ij}^{14}} - \frac{6B_{ij}}{r_{ij}^8} \right) (x_{j_2} - x_{i_2})$$

$$\frac{\partial V_{ij}}{\partial x_{i_3}} = \left(\frac{12A_{ij}}{r_{ij}^{14}} - \frac{6B_{ij}}{r_{ij}^8} \right) (x_{j_3} - x_{i_3})$$

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial V_{ij}^2}{\partial x_{i_1}} &= \frac{\partial V_{ij}^2}{\partial x_{j_1}} \\
 \frac{\partial V_{ij}^2}{\partial x_{j_2}} &= \frac{\partial V_{ij}^2}{\partial x_{i_2}} \\
 \frac{\partial V_{ij}^2}{\partial x_{j_3}} &= \frac{\partial V_{ij}^2}{\partial x_{i_3}}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial x_{i_1}}{\partial V_{ij}^2} &= \frac{\partial x_{j_1}}{\partial V_{ij}^2} \\
 \frac{\partial x_{j_2}}{\partial V_{ij}^2} &= \frac{\partial x_{i_2}}{\partial V_{ij}^2} \\
 \frac{\partial x_{j_3}}{\partial V_{ij}^2} &= \frac{\partial x_{i_3}}{\partial V_{ij}^2}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial x_{i_1}}{\partial V_{ij}^2} &= \frac{\partial x_{i_1}}{\partial V_{ij}^2} - \left(\frac{r_{14}^{i_1 j_1}}{12A_{ij}^2} - \frac{r_{16}^{i_1 j_1}}{168A_{ij}^4} - \frac{r_{10}^{i_1 j_1}}{48B_{ij}^2} \right) (x_{j_1} - x_{i_1})(x_{j_2} - x_{i_2}) \\
 \frac{\partial x_{j_2}}{\partial V_{ij}^2} &= \frac{\partial x_{j_2}}{\partial V_{ij}^2} - \left(\frac{r_{14}^{i_2 j_2}}{12A_{ij}^2} - \frac{r_{16}^{i_2 j_2}}{168A_{ij}^4} - \frac{r_{10}^{i_2 j_2}}{48B_{ij}^2} \right) (x_{j_2} - x_{i_2})(x_{j_3} - x_{i_3}) \\
 \frac{\partial x_{j_3}}{\partial V_{ij}^2} &= \frac{\partial x_{j_3}}{\partial V_{ij}^2} - \left(\frac{r_{14}^{i_3 j_3}}{12A_{ij}^2} - \frac{r_{16}^{i_3 j_3}}{168A_{ij}^4} - \frac{r_{10}^{i_3 j_3}}{48B_{ij}^2} \right) (x_{j_3} - x_{i_3})(x_{j_2} - x_{i_2})
 \end{aligned}$$

Derivadas de 2º ordem

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial V_{ij}^2}{\partial x_{j_1}} &= \frac{\partial V_{ij}^2}{\partial x_{i_1}} \\
 \frac{\partial V_{ij}^2}{\partial x_{i_2}} &= \frac{\partial V_{ij}^2}{\partial x_{j_2}} \\
 \frac{\partial V_{ij}^2}{\partial x_{i_3}} &= \frac{\partial V_{ij}^2}{\partial x_{j_3}}
 \end{aligned}$$

$$f_e = \sum_{(i,j) \in M^4} \left(\frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \right)$$

A energia potencial associada às interações eletrostáticas entre os átomos de uma cadeia P_N , é dada por:

4.2.5 Potenciais eletrostáticos

$$\begin{aligned} \frac{\partial x_{i3} \partial x_{j3}}{\partial^2 V_{ij}} &= \frac{\partial x_{j3} \partial x_{i3}}{\partial^2 V_{ij}} \\ \frac{\partial x_{i2} \partial x_{j2}}{\partial^2 V_{ij}} &= \frac{\partial x_{j2} \partial x_{i2}}{\partial^2 V_{ij}} \\ \frac{\partial x_{i1} \partial x_{j1}}{\partial^2 V_{ij}} &= \frac{\partial x_{j1} \partial x_{i1}}{\partial^2 V_{ij}} \\ \frac{\partial x_{i3} \partial x_{j3}}{\partial^2 V_{ij}} &= \frac{\partial x_{i3} \partial x_{j3}}{\partial^2 V_{ij}} - \frac{\partial x_{i2} \partial x_{j2}}{\partial^2 V_{ij}} - \frac{\partial x_{i1} \partial x_{j1}}{\partial^2 V_{ij}} \\ &= \left(\frac{12A_{ij}}{r_{ij}^{14}} - \frac{6B_{ij}}{r_{ij}^8} + \left(\frac{168A_{ij}}{r_{ij}^{16}} - \frac{48B_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) (x_{j3} - x_{i3})^2 \right) \end{aligned}$$

Para simplificar os cálculos, definamos

$$E_{ij} = \frac{q_i q_j}{r_{ij}}.$$

Consideremos um par qualquer de átomos $(i, j) \in M_A$. Para obtermos as derivadas de f_e em relação às coordenadas de todos os átomos da cadeia P_N , basta calcularmos as derivadas de E_{ij} em relação às coordenadas dos átomos x_i e x_j .

Derivadas de 1^a ordem

$$\frac{\partial E_{ij}}{\partial x_{i_1}} = \left(\frac{q_i q_j}{r_{ij}^3} \right) (x_{j_1} - x_{i_1})$$

$$\frac{\partial E_{ij}}{\partial x_{i_2}} = \left(\frac{q_i q_j}{r_{ij}^3} \right) (x_{j_2} - x_{i_2})$$

$$\frac{\partial E_{ij}}{\partial x_{i_3}} = \left(\frac{q_i q_j}{r_{ij}^3} \right) (x_{j_3} - x_{i_3})$$

$$\frac{\partial E_{ij}}{\partial x_{j_1}} = -\frac{\partial E_{ij}}{\partial x_{i_1}}$$

$$\frac{\partial E_{ij}}{\partial x_{j_2}} = -\frac{\partial E_{ij}}{\partial x_{i_2}}$$

$$\frac{\partial E_{ij}}{\partial x_{j_3}} = -\frac{\partial E_{ij}}{\partial x_{i_3}}.$$

Derivadas de 2^a ordem

$$\frac{\partial^2 E_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_1}} = \left(\frac{q_i q_j}{r_{ij}^5} \right) (2(x_{j_1} - x_{i_1})^2 - (x_{j_2} - x_{i_2})^2 - (x_{j_3} - x_{i_3})^2)$$

$$\frac{\partial^2 E_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_2}} = 3 \left(\frac{q_i q_j}{r_{ij}^5} \right) (x_{j_1} - x_{i_1})(x_{j_2} - x_{i_2})$$

$$\frac{\partial^2 E_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_3}} = 3 \left(\frac{q_i q_j}{r_{ij}^5} \right) (x_{j_1} - x_{i_1})(x_{j_3} - x_{i_3})$$

$$\frac{\partial^2 E_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{j_1}} = -\frac{\partial^2 E_{ij}}{\partial x_{i_1} \partial x_{i_1}}$$

$$\frac{\partial^2 E_{ij}}{\partial x_{j_2} \partial x_{j_2}} = \frac{\partial^2 E_{ij}}{\partial x_{i_2} \partial x_{i_2}}$$

$$\frac{\partial^2 E_{ij}}{\partial x_{j_2} \partial x_{j_3}} = \frac{\partial^2 E_{ij}}{\partial x_{i_2} \partial x_{i_3}}$$

$$\frac{\partial^2 E_{ij}}{\partial x_{j_3} \partial x_{j_3}} = \frac{\partial^2 E_{ij}}{\partial x_{i_3} \partial x_{i_3}}$$

4.3 Gradiente e Hessiana de f

Para calcularmos o gradiente e a Hessiana de f , devemos calcular os gradientes e as Hessianas dos termos que compõem f : f_d , f_a , f_ω , f_v e f_e . Iremos considerar uma cadeia P_N com N átomos onde o átomo x_1 está fixo.

4.3.1 Gradiente de f_d

Temos que

$$f_d = \sum_{(i,j) \in M_1} c_{ij} R_{ij},$$

onde

$$R_{ij} = (r_{ij} - r_{ij}^0)^2.$$

Então, para qualquer átomo x_n de uma cadeia P_N , onde $2 \leq n \leq N - 1$, as derivadas de f_d em relação a x_n dependem apenas dos termos $R_{n-1,n}$ e $R_{n,n+1}$. Ou seja, para $n = 2, \dots, N - 1$, temos:

$$\frac{\partial f_d}{\partial x_{n_t}} = c_{n-1,n} \left(\frac{\partial R_{n-1,n}}{\partial x_{n_t}} \right) + c_{n,n+1} \left(\frac{\partial R_{n,n+1}}{\partial x_{n_t}} \right), \quad t = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial f_d}{\partial x_{N_t}} = c_{N-1,N} \left(\frac{\partial R_{N-1,N}}{\partial x_{N_t}} \right), \quad t = 1, 2, 3.$$

4.3.2 Hessiana de f_d

Usando as derivadas de 1ª ordem de f_d , podemos calcular suas derivadas de 2ª ordem.

Para $n = 2, \dots, N - 1$ e $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 f_d}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}} &= 0, \quad 2 \leq m \leq n - 2 \text{ e } u = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial^2 f_d}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-1)_u}} &= c_{n-1,n} \left(\frac{\partial^2 R_{n-1,n}}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-1)_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial^2 f_d}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} &= c_{n-1,n} \left(\frac{\partial^2 R_{n-1,n}}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} \right) + c_{n,n+1} \left(\frac{\partial^2 R_{n,n+1}}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial^2 f_d}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+1)_u}} &= c_{n,n+1} \left(\frac{\partial^2 R_{n,n+1}}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+1)_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial^2 f_d}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}} &= 0, \quad n + 2 \leq m \leq N \text{ e } u = 1, 2, 3. \end{aligned}$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_d}{\partial x_{N_t} \partial x_{N_u}} = c_{N-1,N} \left(\frac{\partial^2 R_{N-1,N}}{\partial x_{N_t} \partial x_{N_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3.$$

4.3.3 Gradiente de f_a

Temos que

$$f_a = \sum_{(i,j) \in M_2} c_{ij} S_{ij},$$

onde

$$S_{ij} = (r_{ij} - r_{ij}^0)^2.$$

Então, para qualquer átomo x_n de uma cadeia P_N , onde $3 \leq n \leq N - 2$, as derivadas de f_a em relação a x_n dependem apenas dos termos $S_{n-2,n}$ e $S_{n,n+2}$. Ou seja, para $n = 3, \dots, N - 2$, temos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_a}{\partial x_{2_t}} &= c_{2,4} \left(\frac{\partial S_{2,4}}{\partial x_{2_t}} \right), \quad t = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial f_a}{\partial x_{n_t}} &= c_{n-2,n} \left(\frac{\partial S_{n-2,n}}{\partial x_{n_t}} \right) + c_{n,n+2} \left(\frac{\partial S_{n,n+2}}{\partial x_{n_t}} \right), \quad t = 1, 2, 3 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_a}{\partial x_{(N-1)t}} = c_{N-3, N-1} \left(\frac{\partial S_{N-3, N-1}}{\partial x_{(N-1)t}} \right), \quad t = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial f_a}{\partial x_{Nt}} = c_{N-2, N} \left(\frac{\partial S_{N-2, N}}{\partial x_{Nt}} \right), \quad t = 1, 2, 3.$$

4.3.4 Hessiana de f_a

Usando as derivadas de 1ª ordem de f_a , podemos calcular suas derivadas de 2ª ordem.

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_a}{\partial x_{2t} \partial x_{2u}} = c_{2,4} \left(\frac{\partial^2 S_{2,4}}{\partial x_{2t} \partial x_{2u}} \right), \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_a}{\partial x_{2t} \partial x_{3u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_a}{\partial x_{2t} \partial x_{4u}} = c_{2,4} \left(\frac{\partial^2 S_{2,4}}{\partial x_{2t} \partial x_{4u}} \right), \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_a}{\partial x_{2t} \partial x_{m_u}} = 0, \quad 5 \leq m \leq N \text{ e } u = 1, 2, 3.$$

Para $n = 3, \dots, N-2$ e $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_a}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}} = 0, \quad 4 \leq m \leq n-3 \text{ e } u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_a}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-2)_u}} = c_{n-2, n} \left(\frac{\partial^2 S_{n-2, n}}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-2)_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_a}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-1)_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_a}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} = c_{n-2, n} \left(\frac{\partial^2 S_{n-2, n}}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} \right) + c_{n, n+2} \left(\frac{\partial^2 S_{n, n+2}}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_a}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+1)_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_a}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+2)_u}} = c_{n, n+2} \left(\frac{\partial^2 S_{n, n+2}}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+2)_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_a}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}} = 0, \quad n+3 \leq m \leq N \text{ e } u = 1, 2, 3.$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_a}{\partial x_{(N-1)_t} \partial x_{(N-1)_u}} = c_{N-3, N-1} \left(\frac{\partial^2 S_{N-3, N-1}}{\partial x_{(N-1)_t} \partial x_{(N-1)_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_a}{\partial x_{(N-1)_t} \partial x_{N_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3.$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_a}{\partial x_{N_t} \partial x_{N_u}} = c_{N-2, N} \left(\frac{\partial^2 S_{N-2, N}}{\partial x_{N_t} \partial x_{N_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3.$$

4.3.5 Gradiente de f_ω

Temos que

$$f_\omega = \sum_{(i,l) \in M_3} c_{il} T_{ijkl},$$

onde

$$T_{ijkl} = 1 + 4 \cos^3(\omega_{ijkl}) - 3 \cos(\omega_{ijkl}).$$

Por economia de notação, definamos

$$T_{i,l} = T_{ijkl}.$$

Então, para qualquer átomo x_n de uma cadeia P_N , onde $4 \leq n \leq N-3$, as derivadas de f_ω em relação a x_n dependem apenas dos termos $T_{n-3,n}$, $T_{n-2,n+1}$, $T_{n-1,n+2}$ e $T_{n,n+3}$. Ou seja, para $n = 4, \dots, N-3$, temos:

$$\frac{\partial f_\omega}{\partial x_{2_t}} = \sum_{p=1}^2 c_{p,p+3} \frac{\partial T_{p,p+3}}{\partial x_{2_t}}, \quad t = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial f_\omega}{\partial x_{3_t}} = \sum_{p=1}^3 c_{p,p+3} \frac{\partial T_{p,p+3}}{\partial x_{3_t}}, \quad t = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial f_\omega}{\partial x_{n_t}} = \sum_{p=n-3}^n c_{p,p+3} \frac{\partial T_{p,p+3}}{\partial x_{n_t}}, \quad t = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial f_\omega}{\partial x_{(N-2)_t}} = \sum_{p=N-5}^{N-3} c_{p,p+3} \frac{\partial T_{p,p+3}}{\partial x_{(N-2)_t}}, \quad t = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial f_\omega}{\partial x_{(N-1)_t}} = \sum_{p=N-4}^{N-3} c_{p,p+3} \frac{\partial T_{p,p+3}}{\partial x_{(N-1)_t}}, \quad t = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial f_\omega}{\partial x_{N_t}} = c_{N-3,N} \left(\frac{\partial T_{N-3,N}}{\partial x_{N_t}} \right), \quad t = 1, 2, 3.$$

4.3.6 Hessiana de f_ω

Usando as derivadas de 1ª ordem de f_ω , podemos calcular suas derivadas de 2ª ordem.

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{2_t} \partial x_{2_u}} = \sum_{p=1}^2 c_{p,p+3} \frac{\partial^2 T_{p,p+3}}{\partial x_{2_t} \partial x_{2_u}}, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{2_t} \partial x_{3_u}} = \sum_{p=1}^2 c_{p,p+3} \frac{\partial^2 T_{p,p+3}}{\partial x_{2_t} \partial x_{3_u}}, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{2_t} \partial x_{4_u}} = \sum_{p=1}^2 c_{p,p+3} \frac{\partial^2 T_{p,p+3}}{\partial x_{2_t} \partial x_{4_u}}, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{2_t} \partial x_{5_u}} = c_{2,5} \frac{\partial^2 T_{2,5}}{\partial x_{2_t} \partial x_{5_u}}, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{2_t} \partial x_{m_u}} = 0, \quad 6 \leq m \leq N \text{ e } u = 1, 2, 3.$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{3_t} \partial x_{3_u}} = \sum_{p=1}^3 c_{p,p+3} \frac{\partial^2 T_{p,p+3}}{\partial x_{3_t} \partial x_{3_u}}, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{3_t} \partial x_{4_u}} = \sum_{p=1}^3 c_{p,p+3} \frac{\partial^2 T_{p,p+3}}{\partial x_{3_t} \partial x_{4_u}}, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{3_t} \partial x_{5_u}} = \sum_{p=2}^3 c_{p,p+3} \frac{\partial^2 T_{p,p+3}}{\partial x_{3_t} \partial x_{5_u}}, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{3_t} \partial x_{6_u}} = c_{3,6} \frac{\partial^2 T_{3,6}}{\partial x_{3_t} \partial x_{6_u}}, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{3_t} \partial x_{m_u}} = 0, \quad 7 \leq m \leq N \text{ e } u = 1, 2, 3.$$

Para $n = 4, \dots, N - 3$ e $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}} &= 0, \quad 4 \leq m \leq n - 4 \text{ e } u = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-3)_u}} &= c_{n-3,n} \left(\frac{\partial^2 T_{n-3,n}}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-3)_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-2)_u}} &= \sum_{p=n-3}^{n-2} c_{p,p+3} \left(\frac{\partial^2 T_{p,p+3}}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-2)_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-1)_u}} &= \sum_{p=n-3}^{n-1} c_{p,p+3} \left(\frac{\partial^2 T_{p,p+3}}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-1)_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} &= \sum_{p=n-3}^n c_{p,p+3} \left(\frac{\partial^2 T_{p,p+3}}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+1)_u}} &= \sum_{p=n-2}^n c_{p,p+3} \left(\frac{\partial^2 T_{p,p+3}}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+1)_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+2)_u}} &= \sum_{p=n-1}^n c_{p,p+3} \left(\frac{\partial^2 T_{p,p+3}}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+2)_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+3)_u}} &= c_{n,n+3} \left(\frac{\partial^2 T_{n,n+3}}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+3)_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}} &= 0, \quad n + 4 \leq m \leq N \text{ e } u = 1, 2, 3. \end{aligned}$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{(N-2)_t} \partial x_{(N-2)_u}} &= \sum_{p=N-5}^{N-3} c_{p,p+3} \left(\frac{\partial^2 T_{p,p+3}}{\partial x_{(N-2)_t} \partial x_{(N-2)_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{(N-2)_t} \partial x_{(N-1)_u}} &= \sum_{p=N-4}^{N-3} c_{p,p+3} \left(\frac{\partial^2 T_{p,p+3}}{\partial x_{(N-2)_t} \partial x_{(N-1)_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{(N-2)_t} \partial x_{N_u}} &= c_{N-3,N} \left(\frac{\partial^2 T_{N-3,N}}{\partial x_{(N-2)_t} \partial x_{(N)_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3. \end{aligned}$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{(N-1)t} \partial x_{(N-1)u}} = \sum_{p=N-4}^{N-3} c_{p,p+3} \left(\frac{\partial^2 T_{p,p+3}}{\partial x_{(N-1)t} \partial x_{(N-1)u}} \right), \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{(N-1)t} \partial x_{N_u}} = c_{N-3,N} \left(\frac{\partial^2 T_{N-3,N}}{\partial x_{(N-1)t} \partial x_{N_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3.$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{N_t} \partial x_{N_u}} = c_{N-3,N} \left(\frac{\partial^2 T_{N-3,N}}{\partial x_{N_t} \partial x_{N_u}} \right), \quad u = 1, 2, 3.$$

4.3.7 Gradiente de f_v

Temos que

$$f_v = \sum_{(i,j) \in M_4} V_{ij},$$

onde

$$V_{ij} = \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6}.$$

Então, para qualquer átomo x_n de uma cadeia P_N , onde $4 \leq n \leq N-3$, as derivadas de f_v em relação a x_n dependem dos termos $V_{1,n}, V_{2,n}, V_{3,n}, \dots, V_{n-3,n}, V_{n,n+3}, V_{n,n+4}, V_{n,n+5}, \dots, V_{n,N}$. Ou seja, para $n = 4, \dots, N-3$, temos:

$$\frac{\partial f_v}{\partial x_{2t}} = \sum_{q=5}^N \frac{\partial V_{2,q}}{\partial x_{2t}}, \quad t = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial f_v}{\partial x_{3t}} = \sum_{q=6}^N \frac{\partial V_{3,q}}{\partial x_{3t}}, \quad t = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial f_v}{\partial x_{nt}} = \sum_{p=1}^{n-3} \frac{\partial V_{p,n}}{\partial x_{nt}} + \sum_{q=n+3}^N \frac{\partial V_{n,q}}{\partial x_{nt}}, \quad t = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial f_v}{\partial x_{(N-2)t}} = \sum_{p=1}^{N-5} \frac{\partial V_{p,N-2}}{\partial x_{(N-2)t}}, \quad t = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial f_v}{\partial x_{(N-1)t}} = \sum_{p=1}^{N-4} \frac{\partial V_{p,N-1}}{\partial x_{(N-1)t}}, \quad t = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial f_v}{\partial x_{N_t}} = \sum_{p=1}^{N-3} \frac{\partial V_{p,N}}{\partial x_{N_t}}, \quad t = 1, 2, 3.$$

4.3.8 Hessiana de f_v

Usando as derivadas de 1ª ordem de f_v , podemos calcular suas derivadas de 2ª ordem.

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{2_t} \partial x_{2_u}} = \sum_{q=5}^N \frac{\partial^2 V_{2,q}}{\partial x_{2_t} \partial x_{2_u}}, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{2_t} \partial x_{3_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{2_t} \partial x_{4_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{2_t} \partial x_{m_u}} = \frac{\partial^2 V_{2,m}}{\partial x_{2_t} \partial x_{m_u}}, \quad 5 \leq m \leq N \text{ e } u = 1, 2, 3.$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{3_t} \partial x_{3_u}} = \sum_{q=6}^N \frac{\partial^2 V_{3,q}}{\partial x_{3_t} \partial x_{3_u}}, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{3_t} \partial x_{4_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{3_t} \partial x_{5_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{3_t} \partial x_{m_u}} = \frac{\partial^2 V_{3,m}}{\partial x_{3_t} \partial x_{m_u}}, \quad 6 \leq m \leq N \text{ e } u = 1, 2, 3.$$

Para $n = 4, \dots, N - 3$ e $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}} = \frac{\partial^2 V_{m,n}}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}}, \quad 4 \leq m \leq n - 3 \text{ e } u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-2)_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-1)_u}} &= 0, \quad u = 1, 2, 3 \\
\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} &= \sum_{p=1}^{n-3} \frac{\partial^2 V_{p,n}}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} + \sum_{q=n+3}^N \frac{\partial^2 V_{n,q}}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}}, \quad u = 1, 2, 3 \\
\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+1)_u}} &= 0, \quad u = 1, 2, 3 \\
\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+2)_u}} &= 0, \quad u = 1, 2, 3 \\
\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}} &= \frac{\partial^2 V_{n,m}}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}}, \quad n+3 \leq m \leq N \text{ e } u = 1, 2, 3.
\end{aligned}$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{(N-2)_t} \partial x_{(N-2)_u}} &= \sum_{p=1}^{N-5} \frac{\partial^2 V_{p,N-2}}{\partial x_{(N-2)_t} \partial x_{(N-2)_u}}, \quad u = 1, 2, 3 \\
\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{(N-2)_t} \partial x_{(N-1)_u}} &= 0, \quad u = 1, 2, 3 \\
\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{(N-2)_t} \partial x_{N_u}} &= 0, \quad u = 1, 2, 3.
\end{aligned}$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{(N-1)_t} \partial x_{(N-1)_u}} &= \sum_{p=1}^{N-4} \frac{\partial^2 V_{p,N-1}}{\partial x_{(N-1)_t} \partial x_{(N-1)_u}}, \quad u = 1, 2, 3 \\
\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{(N-1)_t} \partial x_{N_u}} &= 0, \quad u = 1, 2, 3.
\end{aligned}$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{N_t} \partial x_{N_u}} = \sum_{p=1}^{N-3} \frac{\partial^2 V_{p,N}}{\partial x_{N_t} \partial x_{N_u}}, \quad u = 1, 2, 3.$$

4.3.9 Gradiente de f_e

Temos que

$$f_e = \frac{1}{\epsilon} \sum_{(i,j) \in M_4} E_{ij},$$

onde

$$E_{ij} = \frac{q_i q_j}{r_{ij}}.$$

Então, para qualquer átomo x_n de uma cadeia P_N , onde $4 \leq n \leq N - 3$, as derivadas de f_e em relação a x_n dependem dos termos $E_{1,n}$, $E_{2,n}$, $E_{3,n}$, ..., $E_{n-3,n}$, $E_{n,n+3}$, $E_{n,n+4}$, $E_{n,n+5}$, ..., $E_{n,N}$. Ou seja, para $n = 4, \dots, N - 3$, temos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_e}{\partial x_{2t}} &= \frac{1}{\epsilon} \sum_{q=5}^N \frac{\partial E_{2,q}}{\partial x_{2t}}, \quad t = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial f_e}{\partial x_{3t}} &= \frac{1}{\epsilon} \sum_{q=6}^N \frac{\partial E_{3,q}}{\partial x_{3t}}, \quad t = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial f_e}{\partial x_{nt}} &= \frac{1}{\epsilon} \sum_{p=1}^{n-3} \frac{\partial E_{p,n}}{\partial x_{nt}} + \frac{1}{\epsilon} \sum_{q=n+3}^N \frac{\partial E_{n,q}}{\partial x_{nt}}, \quad t = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial f_e}{\partial x_{(N-2)t}} &= \frac{1}{\epsilon} \sum_{p=1}^{N-5} \frac{\partial E_{p,N-2}}{\partial x_{(N-2)t}}, \quad t = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial f_e}{\partial x_{(N-1)t}} &= \frac{1}{\epsilon} \sum_{p=1}^{N-4} \frac{\partial E_{p,N-1}}{\partial x_{(N-1)t}}, \quad t = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial f_e}{\partial x_{Nt}} &= \frac{1}{\epsilon} \sum_{p=1}^{N-3} \frac{\partial E_{p,N}}{\partial x_{Nt}}, \quad t = 1, 2, 3. \end{aligned}$$

4.3.10 Hessiana de f_e

Usando as derivadas de 1ª ordem de f_e , podemos calcular suas derivadas de 2ª ordem.

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{2_t} \partial x_{2_u}} = \frac{1}{\epsilon} \sum_{q=5}^N \frac{\partial^2 E_{2,q}}{\partial x_{2_t} \partial x_{2_u}}, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{2_t} \partial x_{3_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{2_t} \partial x_{4_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{2_t} \partial x_{m_u}} = \frac{1}{\epsilon} \frac{\partial^2 E_{2,m}}{\partial x_{2_t} \partial x_{m_u}}, \quad 5 \leq m \leq N \text{ e } u = 1, 2, 3.$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{3_t} \partial x_{3_u}} = \frac{1}{\epsilon} \sum_{q=6}^N \frac{\partial^2 E_{3,q}}{\partial x_{3_t} \partial x_{3_u}}, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{3_t} \partial x_{4_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{3_t} \partial x_{5_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{3_t} \partial x_{m_u}} = \frac{1}{\epsilon} \frac{\partial^2 E_{3,m}}{\partial x_{3_t} \partial x_{m_u}}, \quad 6 \leq m \leq N \text{ e } u = 1, 2, 3.$$

Para $n = 4, \dots, N - 3$ e $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}} = \frac{1}{\epsilon} \frac{\partial^2 E_{m,n}}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}}, \quad 4 \leq m \leq n - 3 \text{ e } u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-2)_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-1)_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} = \frac{1}{\epsilon} \sum_{p=1}^{n-3} \frac{\partial^2 E_{p,n}}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} + \frac{1}{\epsilon} \sum_{q=n+3}^N \frac{\partial^2 E_{n,q}}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}}, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+1)_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+2)_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}} = \frac{1}{\epsilon} \frac{\partial^2 E_{n,m}}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}}, \quad n+3 \leq m \leq N \text{ e } u = 1, 2, 3.$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{(N-2)_t} \partial x_{(N-2)_u}} = \frac{1}{\epsilon} \sum_{p=1}^{N-5} \frac{\partial^2 E_{p,N-2}}{\partial x_{(N-2)_t} \partial x_{(N-2)_u}}, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{(N-2)_t} \partial x_{(N-1)_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{(N-2)_t} \partial x_{N_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3.$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{(N-1)_t} \partial x_{(N-1)_u}} = \frac{1}{\epsilon} \sum_{p=1}^{N-4} \frac{\partial^2 E_{p,N-1}}{\partial x_{(N-1)_t} \partial x_{(N-1)_u}}, \quad u = 1, 2, 3$$

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{(N-1)_t} \partial x_{N_u}} = 0, \quad u = 1, 2, 3.$$

Para $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{N_t} \partial x_{N_u}} = \frac{1}{\epsilon} \sum_{p=1}^{N-3} \frac{\partial^2 E_{p,N}}{\partial x_{N_t} \partial x_{N_u}}, \quad u = 1, 2, 3.$$

4.3.11 Gradiente de f

Usando os gradientes de cada termo de f calculados, finalmente podemos calcular o gradiente de f .

Para $n = 2, \dots, N$ e $t = 1, 2, 3$, temos:

$$\frac{\partial f}{\partial x_{n_t}} = \frac{\partial f_d}{\partial x_{n_t}} + \frac{\partial f_a}{\partial x_{n_t}} + \frac{\partial f_\omega}{\partial x_{n_t}} + \frac{\partial f_v}{\partial x_{n_t}} + \frac{\partial f_e}{\partial x_{n_t}}.$$

4.3.12 Hessiana de f

Usando as Hessianas de cada termo de f calculadas, finalmente podemos calcular a Hessiana de f .

Para $n = 2, \dots, N$, $t = 1, 2, 3$ e $u = 1, 2, 3$, temos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 f}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}} &= \frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}} + \frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}}, \quad 2 \leq m \leq n-4 \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-3)_u}} &= \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-3)_u}} + \frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-3)_u}} + \frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-3)_u}} \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-2)_u}} &= \frac{\partial^2 f_a}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-2)_u}} + \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-2)_u}} \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-1)_u}} &= \frac{\partial^2 f_d}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-1)_u}} + \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n-1)_u}} \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} &= \frac{\partial^2 f_d}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} + \frac{\partial^2 f_a}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} + \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} + \frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} + \frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{n_t} \partial x_{n_u}} \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+1)_u}} &= \frac{\partial^2 f_d}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+1)_u}} + \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+1)_u}} \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+2)_u}} &= \frac{\partial^2 f_a}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+2)_u}} + \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+2)_u}} \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+3)_u}} &= \frac{\partial^2 f_\omega}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+3)_u}} + \frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+3)_u}} + \frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{n_t} \partial x_{(n+3)_u}} \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}} &= \frac{\partial^2 f_v}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}} + \frac{\partial^2 f_e}{\partial x_{n_t} \partial x_{m_u}}, \quad n+4 \leq m \leq N. \end{aligned}$$

4.4 Experimentos Computacionais

Os testes computacionais foram realizados em um Pentium III 700 MHz com 256 MB de memória RAM. O código, em Fortran 90, é uma adaptação do código de R. Kearfott [36]. O algoritmo foi aplicado em cadeias cujo tamanho varia entre 4 e 28 átomos.

4.4.1 A função teste

Para testarmos computacionalmente o algoritmo com as expressões analíticas do gradiente e da Hessiana da função, dadas na seção 4.3, seria interessante usarmos uma função de energia potencial onde o mínimo global fosse conhecido. Para isso, montamos uma função que apresenta quatro características principais: 1-) é suficientemente simples para ser testada por outros métodos; 2-) é semelhante às funções conhecidas de energia potencial; 3-) possui um único mínimo global conhecido; 4-) a quantidade de mínimos locais cresce de forma exponencial com o tamanho da molécula.

A função teste f_t tem a seguinte expressão:

$$\begin{aligned}
 f_t = & \sum_{(i,j) \in M_1} (r_{ij} - r_{ij}^0)^2 \\
 & + \sum_{(i,j) \in M_2} (\theta_{ij} - \theta_{ij}^0)^2 \\
 & + \sum_{(i,l) \in M_3} (1 + \cos(3\omega_{ijkl})) \\
 & + \sum_{(i,l) \in M_3} \left(\frac{(-1)^{l-1}}{r_{il}} \right),
 \end{aligned}$$

onde $l = 4, \dots, N$ e N é o tamanho da cadeia.

Os parâmetros utilizados são:

$$\begin{aligned}
 r_{ij}^0 &= 1,526 \text{ para todo } (i,j) \in M_1 \\
 \theta_{ij}^0 &= 1,91 \text{ para todo } (i,j) \in M_2 \\
 r_{ij}^0 &= 2,49 \text{ para todo } (i,j) \in M_2.
 \end{aligned} \tag{4.26}$$

Para aplicar o algoritmo, precisamos da função f_t em coordenadas cartesianas. Mas, para deduzir suas propriedades, usaremos coordenadas internas.

De (4.1),

$$\cos(\omega_{ijkl}) = \frac{r_{ij}^2 + r_{jl}^2 - 2r_{ij}r_{jl} \cos(\theta_{ijk}) \cos(\theta_{kjl}) - r_{il}^2}{2r_{ij}r_{jl} \text{sen}(\theta_{ijk}) \text{sen}(\theta_{kjl})}.$$

Isolando r_{il}^2 ,

$$\begin{aligned}
 r_{il}^2 = & r_{ij}^2 + r_{jl}^2 - 2r_{ij}r_{jl} \cos(\theta_{ijk}) \cos(\theta_{kjl}) \\
 & - 2r_{ij}r_{jl} \text{sen}(\theta_{ijk}) \text{sen}(\theta_{kjl}) \cos(\omega_{ijkl}).
 \end{aligned} \tag{4.27}$$

Os dois primeiros somatórios de f_t atingem seu menor valor (zero) quando $r_{ij} = 1,526$ para todo $(i, j) \in M_1$ e $\theta_{ij} = 1,91$ para todo $(i, j) \in M_2$. Substituindo (4.26) em (4.27), temos:

$$r_{il} = \sqrt{10,60099896 - 4,141720682(\cos(\omega_{ijkl}))}.$$

Portanto, usando apenas ângulos diedrais,

$$f_t = \sum_{(i,l) \in M_3} (1 + \cos(3\omega_{ijkl})) + \sum_{(i,l) \in M_3} \left(\frac{(-1)^{l-1}}{\sqrt{10,60099896 - 4,141720682(\cos(\omega_{ijkl}))}} \right), \quad (4.28)$$

onde $l = 4, \dots, N$ e N é o tamanho da cadeia.

Desejamos saber quantos mínimos locais f_t possui e qual deles é o mínimo global. Consideremos apenas um termo do segundo somatório de (4.28):

$$\frac{(-1)^{l-1}}{\sqrt{10,60099896 - 4,141720682(\cos \omega)}}. \quad (4.29)$$

Se $l-1$ é par, para minimizar (4.29), devemos maximizar o denominador de (4.29). Para isso, $\cos \omega = -1$, ou seja, $\omega = \pi$. Com esse valor, também minimizamos o termo correspondente no primeiro somatório de (4.28): $1 + \cos(3\omega)$. Usando as derivadas de 1ª e 2ª ordem de

$$y_0(\omega) = 1 + \cos(3\omega) + \frac{1}{\sqrt{10,60099896 - 4,141720682(\cos \omega)}},$$

obtemos três mínimos locais com os respectivos valores:

$$\begin{aligned} y_0(1,055192971) &= 0,3421029274 \\ y_0(3,141592654) &= 0,2604421049 \\ y_0(5,227992336) &= 0,3421029274. \end{aligned}$$

Se $l-1$ é ímpar, para minimizar (4.29), devemos minimizar o denominador de (4.29). Para isso, $\cos \omega = 1$, ou seja, $\omega = 0$ ou $\omega = 2\pi$. Mas, neste caso, $1 + \cos(3\omega) = 2$. Usando as derivadas de 1ª e 2ª ordem de

$$y_1(\omega) = 1 + \cos(3\omega) - \frac{1}{\sqrt{10,60099896 - 4,141720682(\cos \omega)}},$$

obtemos três mínimos locais com os respectivos valores:

$$\begin{aligned} y_1(1,039195303) &= -0,3426787116 \\ y_1(3,141592654) &= -0,2604421049 \\ y_1(5,243990005) &= -0,3426787116. \end{aligned}$$

Notemos que $y_1(1,039195303) = y_1(5,243990005)$. Por esse motivo, para termos apenas um mínimo global, podemos considerar o problema restrito aos seguintes intervalos:

$$\text{se } l - 1 \text{ é par, } 0 \leq \omega_{ijkl} \leq 2\pi$$

e

$$\text{se } l - 1 \text{ é ímpar, } 0 \leq \omega_{ijkl} \leq 5.$$

Então, se $l - 1$ é par, a função

$$y_{l-1}(\omega) = 1 + \cos(3\omega) + \frac{(-1)^{l-1}}{\sqrt{10,60099896 - 4,141720682(\cos \omega)}}$$

possui 3 mínimos locais no intervalo $[0, 2\pi]$. Se $l - 1$ é ímpar, possui 2 mínimos locais no intervalo $[0, 5]$. Portanto, para uma cadeia P_N com N átomos, a quantidade de mínimos locais da função f_t é

$$\left(3^{\lfloor \frac{N-3}{2} \rfloor}\right) \left(2^{\lceil \frac{N-3}{2} \rceil}\right),$$

onde $\lfloor x \rfloor$ é o maior número inteiro menor ou igual a x e $\lceil x \rceil$ é o menor número inteiro maior ou igual a x .

Com 28 átomos (o maior problema em que aplicamos o algoritmo), a quantidade de mínimos locais é:

$$(3^{12}) (2^{13}) > 4 \times 10^9.$$

Ou seja, mais de 4 bilhões de mínimos locais!

A seguir, damos o valor do mínimo global para $N = 4, \dots, 28$ ($a = 1, 039195303$ e $b = 3, 141592654$):

$$\begin{aligned}
 f_t(a) &= -0,34267871 \\
 f_t(a, b) &= -0,08223661 \\
 f_t(a, b, a) &= -0,42491532 \\
 f_t(a, b, a, b) &= -0,16447321 \\
 f_t(a, b, a, b, a) &= -0,50715193 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b) &= -0,24670982 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a) &= -0,58938853 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b) &= -0,32894643 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b, a) &= -0,67162514 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b, a, b) &= -0,41118303 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a) &= -0,75386174 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b) &= -0,49341964 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a) &= -0,83609836 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b) &= -0,57565625 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a) &= -0,91833496 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b) &= -0,65789287 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a) &= -1,00057157 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b) &= -0,74012947 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a) &= -1,08280818 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b) &= -0,82236608 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a) &= -1,16504479 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b) &= -0,90460269 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a) &= -1,24728141 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b) &= -0,98683929 \\
 f_t(a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a, b, a) &= -1,32951801.
 \end{aligned}$$

4.4.2 Resultados numéricos

Na tabela abaixo, apresentamos os resultados numéricos obtidos aplicando o algoritmo em cadeias P_N com $N = 4, \dots, 28$. A coluna N apresenta o número

de átomos da cadeia, a coluna **f** apresenta o número de avaliações da função, a coluna ∇f apresenta o número de avaliações do gradiente da função, a coluna $\nabla^2 f$ apresenta o número de avaliações da Hessiana da função, a coluna **NÓS** apresenta o número de caixas processadas pelo algoritmo, a coluna **f*** apresenta o valor da função no mínimo global, a coluna **CPU(s)** apresenta o tempo em segundos gasto para a obtenção do mínimo global e a coluna **CPU(h)** apresenta o tempo em horas gasto para a obtenção do mínimo global.

N	f	∇f	$\nabla^2 f$	NÓS	f*	CPU(s)	CPU(h)
4	15	2	3	1	-0,3427	0,16	0,00004
5	25	8	5	2	-0,0822	0,18	0,00005
6	40	15	9	5	-0,4249	0,22	0,00006
7	65	25	13	9	-0,1645	0,29	0,00008
8	90	42	18	17	-0,5072	0,83	0,0002
9	113	58	24	18	-0,2467	1,44	0,0004
10	168	63	30	19	-0,5894	2,47	0,0007
11	215	96	37	21	-0,3289	4,32	0,0012
12	350	114	46	24	-0,6716	6,70	0,0019
13	497	160	57	32	-0,4112	12,24	0,0034
14	896	298	68	61	-0,7539	22,47	0,0062
15	1154	380	105	96	-0,4934	34,56	0,0096
16	1600	474	185	142	-0,8361	50,53	0,0140
17	2964	1354	294	254	-0,5757	97,20	0,0270
18	5333	2073	423	536	-0,9183	218,4	0,0607
19	10852	4258	734	1105	-0,6579	448,2	0,1245
20	21949	9485	2509	3377	-1,0006	1167	0,3242
21	45789	15485	5421	7128	-0,7401	3075	0,8542
22	100026	36053	10078	12563	-1,0828	6365	1,768
23	174857	59125	16585	19587	-0,8224	10126	2,813
24	253358	91908	25441	33060	-1,1650	19480	5,411
25	385745	148522	41525	56123	-0,9046	34657	9,627
26	662161	250506	67139	92950	-1,2473	62730	17,425
27	1019868	425781	107285	154212	-0,9868	123232	34,231
28	1779637	704548	192735	258393	-1,3295	297100	82,528

Capítulo 5

Conclusões

Neste trabalho, utilizamos uma função empírica f , dada pela mecânica molecular, para representar a energia potencial de uma molécula. Como todo modelo matemático, essa função é apenas uma aproximação da realidade.

Considerando a hipótese de que o mínimo global de f corresponda à estrutura tridimensional de uma molécula, o primeiro passo é encontrar o mínimo global.

A maioria dos métodos computacionais de otimização global utilizados na minimização de funções de energia potencial é de natureza estocástica ou heurística. Portanto, não garantem que a solução encontrada seja o mínimo global.

Empregamos um algoritmo determinístico baseado em um método *branch and bound*, que utiliza a aritmética intervalar para o cálculo dos limites inferiores. Este algoritmo encontra, de fato, o mínimo global. Com isso, podemos testar a validade de f e fazer ajustes para torná-la mais próxima da realidade, comparando estruturas conhecidas de moléculas com as estruturas dadas pelo algoritmo.

Como a função de energia potencial da mecânica molecular é apenas uma aproximação, seria interessante saber se existe mais de um mínimo global. O algoritmo aqui utilizado encontra todos eles.

A hipótese de que a estrutura tridimensional de uma molécula corresponde ao mínimo global da função de energia potencial não é completamente aceita. Nesse caso, seria interessante, também, que encontrássemos todos os mínimos locais próximos ao mínimo global. Com o método de Newton intervalar, podemos fazer isso.

Para fazer uso das técnicas de análise intervalar, fomos obrigados a utilizar

o sistema de coordenadas cartesianas e a tratar em detalhes as expressões das derivadas de 1^a e 2^a ordem de f , levando em conta o problema da dependência.

Não consideramos os efeitos entrópicos, devido à presença de um solvente. Usando a expressão (2.28)

$$\varepsilon(r_{ij}) = D - \frac{D-2}{2} [(sr_{ij})^2 + 2sr_{ij} + 2] e^{-sr_{ij}},$$

podemos considerá-lo implicitamente. Como essa expressão depende das distâncias euclidianas entre os átomos da molécula, podemos incorporá-la à função f e obter suas derivadas usando o mesmo procedimento desenvolvido para os termos de f .

Qualquer algoritmo baseado em um método *branch and bound* tem complexidade exponencial. Isso ficou evidente nos resultados computacionais. Entretanto, nos experimentos realizados, não partimos de nenhuma estrutura previamente dada e nem restringimos o espaço de busca, fato comum em problemas envolvendo conformações de peptídeos [65].

Para reduzir o tempo computacional, além da paralelização do método *branch and bound*, podemos incorporar ao algoritmo dado os métodos estocásticos usados na minimização de funções de energia potencial e manter, ainda, a garantia de que o mínimo global será encontrado.

Bibliografia

- [1] C.S. Adjiman & C.A. Floudas, Rigorous convex underestimators for general twice-differentiable problems, *J. Global Optim.*, **9** (1996), 23-40.
- [2] N.L. Allinger, Y.H. Yuh & J.-H. Lii, Molecular mechanics. The MM3 force field for hydrocarbons, *J. Am. Chem. Soc.*, **111** (1989), 8551-8582.
- [3] I.P. Androulakis, C.D. Maranas & C.A. Floudas, αBB : a global optimization method for general constrained nonconvex problems, *J. Global Optim.*, **7** (1995), 337-363.
- [4] I.P. Androulakis, C.D. Maranas & C.A. Floudas, Global minimum potential energy conformations of oligopeptides, *J. Global Optim.*, **11** (1997), 1-34.
- [5] C.B. Anfinsen, Principles that govern the folding of protein chains, *Science*, **181** (1973), 223-230.
- [6] B.M. Averick, J.J. Moré, C.H. Bischof, A. Carle & A.O. Griewank, Computing large sparse jacobian matrices using automatic differentiation, *SIAM J. on Scientific Computing*, **15** (1994), 285-294.
- [7] H. Barbosa, F. Raupp, C. Lavor, H. Lima & N. Maculan, A hybrid genetic algorithm for finding stable conformations of small molecules, *Proc. of the VIth Brazilian Symposium on Neural Networks*, IEEE Computer Society Press, Los Alamitos (2000), 90-94.
- [8] J. Barhen, V. Protopopescu & D. Reister, TRUST: a deterministic algorithm for global optimization, *Science*, **276** (1997), 1094-1097.

- [9] H.P. Benson, On the convergence of two branch and bound algorithms for nonconvex programming problems, *Journal of Optimization Theory and Applications*, **36** (1982), 129-134.
- [10] T. Brodmeier & E. Pretsch, Application of genetic algorithms in molecular modeling, *J. Comp. Chem.*, **15** (1994), 588-595.
- [11] B.R. Brooks, R.E. Bruccoleri, B.D. Olafson, D.J. States, S. Swaminathan & M. Karplus, CHARMM: a program for macromolecular energy minimization and dynamics calculations, *J. Comp. Chem.*, **4** (1983), 187-217.
- [12] C.L. Brooks III & D.A. Case, Simulations of peptide conformational dynamics and thermodynamics, *Chem. Rev.*, **93** (1993), 2487-2502.
- [13] H.S. Chan & K.A. Dill, The protein folding problem, *Physics Today*, February (1993), 24-32.
- [14] P. Cieplak, W.D. Cornell, C. Bayly & P.A. Kollman, Application of the multimolecule and multiconformational RESP methodology to biopolymers - charge derivation for DNA, RNA and proteins, *J. Comp. Chem.*, **16** (1995), 1357-1377.
- [15] J.L.D. Comba & J. Stolfi, Affine arithmetic and its applications to computer graphics, *Proc. of the VI SIBGRAPI*, (1993), 9-18.
- [16] A.E. Csallner, T. Csendes & M.C. Markót, Multisection in interval branch and bound methods for global optimization I. Theoretical results, *J. Global Optim.*, **16** (2000), 371-392.
- [17] D. Cvijovic & J. Klinowski, Tabu search: an approach to the multiple minima problem, *Science*, **667** (1995), 664-666.
- [18] V. Daggett, P.A. Kollman & I.D. Kuntz, Molecular dynamics simulations of small peptides: dependence on dielectric model and pH, *Biopolymers*, **31** (1991), 285-304.
- [19] C.H. Edwards, *Advanced calculus of several variables*, Academic Press, New York (1973).

- [20] C.A. Floudas, J.L. Klepeis & P.M. Pardalos, Global optimization approaches in protein folding and peptide docking, *DIMACS Series in Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science*, American Mathematical Society, **47** (1999), 141-171.
- [21] B.L. Fox, Integrating and accelerating tabu search, simulated annealing and genetic algorithms, *Ann. Oper. Res.*, **41** (1993), 47-67.
- [22] W. Gautschi, *Numerical Analysis*, Birkhäuser, Boston (1997).
- [23] G. Nemhauser & L. Wolsey, *Integer and Combinatorial Optimization*, Wiley, New York (1988).
- [24] M.K. Gilson, Theory of electrostatic interactions in macromolecules, *Cur. Op. Struc. Biol.*, **5** (1995), 216-223.
- [25] M.K. Gilson, K.A. Sharp & B.H. Honig, Calculating the electrostatic potential of molecules in solution: methods and error assessment, *J. Comp. Chem.*, **9** (1987), 327-335.
- [26] F. Glover, Future paths for integer programming and links to artificial intelligence, *Computers and Operations Research*, **13** (1986), 533-549.
- [27] D. Goldberg, What every computer scientist should know about floating-point arithmetic, *ACM Computing Surveys*, **23** (1991), 5-48.
- [28] G.H. Golub & C.F. Van Loan, *Matrix Computations*, The Johns Hopkins University Press, London (1996).
- [29] A. Griewank & G. Corliss, *Automatic Differentiation of Algorithms*, SIAM, Philadelphia (1991).
- [30] E.R. Hansen, *Global Optimization using Interval Analysis*, Springer-Verlag, Berlin (1993).
- [31] J. Holland, Genetic algorithms and the optimal allocation of trials, *SIAM J. Comp.*, **2** (1973), 88-105.
- [32] B. Honig & A. Nicholls, Classical electrostatics in biology and chemistry, *Science*, **268** (1995), 1144-1149.

- [33] R. Horst, On the convexification of nonconvex programming problems, *European Journal of Operational Research*, **15** (1984), 382-392.
- [34] R. Horst & H. Tuy, On the convergence of global methods in multiextremal optimization, *Journal of Optimization Theory and Applications*, **54** (1987), 253-271.
- [35] W.M. Kahan, *A more complete interval arithmetic*, Lecture notes for a summer course, University of Michigan, (1968).
- [36] R.B. Kearfott, A Fortran 90 environment for research and prototyping of enclosure algorithms for nonlinear equations and global optimization, *ACM Trans. Math. Software*, **21** (1995), 63-78.
- [37] S. Kirkpatrick, C.D. Geddat, Jr. & M.P. Vecchi, Optimization by simulated annealing, *Science*, **220** (1983), 671-680.
- [38] S. Kirkpatrick, Optimization by simulated annealing: quantitative studies, *J. Stat. Phys.*, **34** (1984), 975-986.
- [39] P.A. Kollmann, Free energy calculations: applications to chemical and biochemical phenomena, *Chem. Rev.*, **93** (1993), 2395-2417.
- [40] J. Kostrowicki & H.A. Scheraga, Application of the diffusion equation method for global optimization to oligopeptides, *J. Phys. Chem.*, **96** (1992), 7442-7449.
- [41] C. Lavor & N. Maculan, Interval analysis applied to global minimization of potential energy functions, *Nonconvex Optimization and Applications*, (aceito para publicação).
- [42] Z. Li & H.A. Scheraga, Structure and free energy of complex thermodynamic systems, *J. Mol. Struct. (Theochem.)*, **179** (1988), 333-352.
- [43] E.L. Lima, *Curso de Análise Vol. 2*, Projeto Euclides, IMPA, Rio de Janeiro (1989).
- [44] J.M. Martinez & S.A. Santos, *Métodos Computacionais de Otimização*, 20º Colóquio Brasileiro de Matemática, IMPA, Rio de Janeiro (1995).

- [45] M.C. Markót, T. Csendes & A.E. Csallner, Multisection in interval branch and bound methods for global optimization II. Numerical Tests, *J. Global Optim.*, **16** (2000), 219-228.
- [46] G.P. McCormick, *Nonlinear Programming: Theory, Algorithms and Applications*, Wiley, New York (1983).
- [47] D.A. McQuarrie & J.D. Simom, *Molecular Thermodynamics*, University Science Books, Sausalito (1999).
- [48] L.G. Mitten, Branch and bound method: general formulation and properties, *Operations Research*, **18** (1970), 24-34.
- [49] R.E. Moore, *Interval arithmetic and automatic error analysis in digital computation*, Ph.D. Dissertation, Stanford University (1962).
- [50] L.B. Morales, R. Garduño-Juárez, J.M. Aguilar-Alvarado & F.J. Riveros-Castro, A parallel tabu search for conformational energy optimization of oligopeptides, *J. Comp. Chem.*, **21** (2000), 147-156.
- [51] J.J. Moré & Z. Wu, Global continuation for distance geometry problems, *SIAM J. Optim.*, **7** (1997), 814-837.
- [52] M.A. Moret, P.M. Bisch & F.M.C. Vieira, Algorithm for multiple minima search, *Phys. Rev. E*, **57** (1998), R2535-R2538.
- [53] M.A. Moret, P.G. Pascutti, P.M. Bisch & K.C. Mundim, Stochastic molecular optimization using generalized simulated annealing, *J. Comp. Chem.*, **19** (1998), 647-657.
- [54] G. Némethy, K.D. Gibson, K.A. Palmer, C.N. Yoon, G. Paterlini, A. Zagari, S. Rumsey & H.A. Scheraga, Energy parameters in polypeptides. 10. Improved geometrical parameters and nonbonded interactions for use in the ECEPP/3 algorithm with application to proline-containing peptides, *J. Phys. Chem.*, **96** (1992), 6472-6484.
- [55] A. Neumaier, *Interval Methods for Systems of Equations*, Cambridge University Press, London (1990).
- [56] A. Neumaier, Molecular modeling of proteins and mathematical prediction of protein structure, *SIAM Review*, **39** (1997), 407-460.

- [57] A. Neumaier, Second-order sufficient optimality conditions for local and global nonlinear programming, *J. Global Optim.*, **9** (1996), 141-151.
- [58] Y. Okamoto, Dependence on the dielectric model and pH in a synthetic helical peptide studied by Monte Carlo simulated annealing, *Biopolymers*, **34** (1994), 529-539.
- [59] P.M. Pardalos, D. Shalloway & G.L. Xue, Optimization methods for computing global minima of nonconvex potential energy functions, *J. Global Optim.*, **4** (1994), 117-133.
- [60] P.M. Pardalos, D. Shalloway & G.L. Xue eds., *Global Minimization of Nonconvex Energy Functions: Molecular Conformation and Protein Folding*, DIMACS Series in Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science, American Mathematical Society, **23** (1996).
- [61] A.T. Phillips, J.B. Rosen & V.H. Walke, Molecular structure determination by convex underestimation of local energy minima, *Global Minimization of Nonconvex Energy Functions: Molecular Conformation and Protein Folding*, P. M. Pardalos. D. Shalloway & G. Xue eds., *DIMACS Series in Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science*, American Mathematical Society, **23** (1996), 181-198.
- [62] L. Piela, J. Kostrowicki & H.A. Scheraga, The multiple-minima problem in the conformational analysis of molecules. Deformation of the potential energy hypersurface by the diffusion equation method, *J. Phys. Chem.*, **93** (1989), 3339-3346.
- [63] J. Pintér, Branch and bound algorithms for solving global optimization problems with lipschitzian structure, *Optimization*, **19** (1988), 101-110.
- [64] A. Pogorelov, *Geometry*, Mir Publishers, Moscow (1987).
- [65] G.N. Ramachandran, C. Ramakrishnan & V. Sasisekharan, Stereochemistry of polypeptide chain configurations, *J. Mol. Biol.*, **7** (1963), 95-97.
- [66] F.M. Richards, The protein folding problem, *Scientific American*, January (1991), 54-63.

- [67] S.M. Robinson, Computable error bounds for nonlinear programming, *Math. Programming*, **5** (1973), 235-242.
- [68] R.T. Rockafellar, *Convex Analysis*, Princeton University Press (1970).
- [69] J.G. Rokne, Low complexity k-dimensional centered forms, *Computing*, **37** (1986), 247-253.
- [70] H.A. Scheraga, Predicting three-dimensional structures of oligopeptides, *Reviews in Computational Chemistry*, Vol. III, K.B. Lipkowitz and D.B. Boyd eds., VCH Publ., New York (1992), 73-142.
- [71] C.A. Schiffer, J.W. Caldwell, P.A. Kollman & R.M. Stroud, Protein structure prediction with a combined solvation free energy-molecular mechanics force field, *Mol. Sim.*, **10** (1993), 121-149.
- [72] F.J. Solis & R.J.E. Wets, Minimization by random search techniques, *Mathematics of Operations Research*, **6** (1981), 19-30.
- [73] D. Stevenson, *IEEE standard for binary floating point arithmetic* (IEEE/ANSI 754-1985), Technical Report, IEEE (1985).
- [74] F.H. Stillinger & T.A. Weber, Nonlinear optimization simplified by hypersurface deformation, *J. Stat. Phys.*, **52** (1988), 1429-1445.
- [75] A.J. Stone & S.L. Price, Some ideas in the theory of intermolecular forces: anisotropic atom-atom potentials, *J. Phys. Chem.*, **92** (1988), 3325-3335.
- [76] C. Tsallis & D.A. Stariolo, Generalized simulated annealing, *Phys. A*, **233** (1996), 395-406.
- [77] J.M. Troyer & F.E. Cohen, Simplified models for understanding and predicting protein structure, *Reviews in Computational Chemistry*, Vol. II, K.B. Lipkowitz and D.B. Boyd eds., VCH Publ., New York (1991), 57-80.
- [78] D.J. Wales & H.A. Scheraga, Global optimization of clusters, crystals and biomolecules, *Science*, **285** (1999), 1368-1372.

- [79] S.J. Weiner, P.A. Kollmann, D.T. Nguyen & D.A. Case, An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids, *J. Comp. Chem.*, **7** (1986), 230-252.
- [80] L. Wesson & D. Eisenberg, Atomic solvation parameters applied to molecular dynamics of proteins in solution, *Protein Science*, **1** (1992), 227-235.
- [81] Z. Wu, The effective energy transformation scheme as a special continuation approach to global optimization with application to molecular conformation, *SIAM J. Optim.*, **6** (1996), 748-768.