



Universidade de Brasília  
Instituto de Física  
Programa de Pós-Graduação em Física

Doutorado em Física

**Estudo Teórico de Moléculas  
Multialvo-dirigidas para o  
Tratamento da Doença de Alzheimer  
via Hipótese Metálica**

Yuri Alves de Oliveira Só

Tese de Doutorado

Brasília - DF

2022

Universidade de Brasília  
Instituto de Física  
Programa de Pós-Graduação em Física

Yuri Alves de Oliveira Só

**Estudo Teórico de Moléculas Multialvo-dirigidas para  
o Tratamento da Doença de Alzheimer via Hipótese  
Metálica**

*Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Física da Universidade de Brasília como  
requisito para obtenção do grau de Doutor em Física.*

Orientador: *Dr. Ricardo Gargano*  
Co-orientadora: *Dra. Mônica Abreu Silva*

Brasília - DF

2022

---

## Agradecimentos

---

Uma pessoa, certa vez, disse algo mais ou menos assim: *o que sabemos é uma gota, o que ignoramos um oceano*. Assim tem sido meu caminho de investigação científica, um aprendizado contínuo na imensidão deste oceano, na busca de aprender talvez uma gota. Uma gota que por si só é vasta de conhecimento, não somente científico, mas de vida no geral. Mas este caminho não é trilhado sozinho, é acompanhado, compartilhado, com diversas pessoas que tornam o caminho melhor. Dentre elas destaco aqui:

Meu professor, orientador e amigo Ricardo Gargano que se dispôs a trilhar comigo meu caminho de formação como cientista, que me guiou por decisões de vida, que me deu todo suporte que foi preciso, que abraçou comigo o lema: cem por cento e mil por hora, com perspectiva de melhora, sem olhar pra trás, vamos que vamos!

Minha co-orientadora e amiga Mônica Abreu Silva que foi um primeiro farol que me guiou a encontrar a área do conhecimento que me dediquei a investigar, que teve paciência comigo em me ensinar, que agarrou comigo através das diversidades a empreitada que foi a realização desse trabalho.

Meus pais Selma Alves de Macêdo e Duilio da Silva Só, que sempre fizeram tudo que fosse possível para que eu pudesse seguir meus objetivos, que me ensinaram a batalhar dia após dia e a perseguir meus sonhos, que me apoiaram nos momentos mais difíceis e que tornaram os dias felizes melhores.

Meu irmão e melhor amigo Jonathan Alves de Oliveira, que mesmo nos momentos distantes esteve sempre presente, que me apoiou nas minhas decisões, que me deu todo suporte que precisei e que me inspirou em diversas decisões na vida.

Por fim, meus agradecimentos a pesquisadora Dra. Camila D'Avila Braga Sette, pelo fornecimento de parte dos materiais de trabalho utilizados nesta pesquisa, e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), que propiciou o apoio financeiro para realização deste trabalho.

*“Minha vida tem sido um caminho à beira da incerteza. Hoje, eu acho que nós criamos nossos filhos para escolher o mais cômodo. Você tem seu emprego, seu carrinho do ano, um lugar onde dormir, e os sonhos estão mortos. Não se cresce num caminho seguro. Todos nós deveríamos conquistar algo na vida e isso exige muito trabalho, e exige muito risco. Para crescer e se aprimorar, é preciso caminhar um pouco à beira da incerteza. Há um sussurro no vento noturno, há uma estrela radiante a nos guiar, e a Natureza selvagem está chamando, chamando... vamos embora.”*

— FRANCIS MALLMANN

---

## Resumo

---

A doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa, cuja incidência vem afetando cada vez mais indivíduos idosos. Portadores dessa enfermidade, possuem como sinais a perda, inicialmente, da memória de curto prazo e, com o passar do tempo, da memória de longo prazo, delírios cognitivos, perda da capacidade motora, desorientação, comportamento agressivo, dentre outros. A fim de estabilizar e procurar possível cura para essa doença, estudos vêm sendo realizados com o objetivo de entender sua fisiopatologia. A partir destes estudos, algumas hipóteses foram propostas: a colinérgica, da cascata amiloide, da proteína Tau, da diabetes do tipo 3 e metálica. Na hipótese metálica, o excesso de íons metálicos de zinco, cobre e ferro é responsável pela agregação dos peptídeos da beta-amiloide, formando assim as placas amiloide. Essas, por sua vez, são vistas como responsáveis indiretas pela formação dos emaranhados neurofibrilares formados pela proteína Tau, constituindo assim uma multi-hipótese correlacionada da doença de Alzheimer. Além disso, os íons metálicos são responsáveis pela geração de radicais livres no encéfalo, marcador bastante presente em pacientes acometidos por esta doença. Os radicais livres, em excesso, causam uma série de danos ao metabolismo e podem agravar as doenças neurodegenerativas. O estudo, realizado neste trabalho, foi dividido em duas etapas, a primeira em que investigou-se, via cálculo de estrutura eletrônica, como duas moléculas multialvo, a Carnosina e a Homocarnosina, podem contribuir para evitar ou agir terapêuticamente contra os danos oxidativos da doença de Alzheimer, quando ela encontra-se em estágios avançados. Para isso, foi realizado um primeiro estudo, a fim de construir um protocolo de investigação teórica da capacidade antioxidante, utilizando o Trolox, um antioxidante sintético de referência experimental para medida de atividade antioxidante. A técnica de triagem virtual foi utilizada, nesta etapa, com objetivo de obter moléculas similares para auxiliarem no entendimento dos mecanismos de ações antioxidantes. Posteriormente, o mesmo protocolo foi aplicado para as moléculas multi-alvo, a Carnosina e a Homocarnosina. Na segunda etapa, foi investigado, via *docking* molecular, como a Carnosina e a Homocarnosina, podem contribuir para evitar a oligomerização de peptídeos da beta-amiloide, evitando, assim, a evolução do quadro da doença de Alzheimer.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, estresse oxidativo, antioxidantes, hipótese metálica, beta amiloide, Carnosina e Homocarnosina, Trolox.

---

## Abstract

---

Alzheimer's disease is a neurodegenerative pathology, whose incidence is affecting more and more elderly individuals. Carriers of this disease have signs of the loss, initially, of short-term memory and, over time, of long-term memory, cognitive delusions, loss of motor capacity, disorientation, and aggressive behavior, among others. To stabilize and seek a possible cure for this disease, studies have been carried out to understand its pathophysiology. From these studies, some hypotheses were proposed: cholinergic, amyloid cascade, Tau protein, type 3 diabetes, and metallic. In the metallic hypothesis, excess metal ions of zinc, copper, and iron are responsible for the aggregation of beta-amyloid peptides, thus forming amyloid plaques. These, in turn, are seen as indirectly responsible for the formation of neurofibrillary tangles formed by the Tau protein, thus constituting a multi-hypothesis correlated with Alzheimer's disease. In addition, metal ions are responsible for the generation of free radicals in the brain, a marker quite present in patients affected by this disease. Excessive free radicals cause a series of damage to metabolism and can worsen neurodegenerative diseases. The study, carried out in this work, was divided into two stages, the first in which it was investigated, via electronic structure calculation, how two multi-target molecules, Carnosine and Homocarnosine, can contribute to avoiding or acting therapeutically against the oxidative damage of Alzheimer's disease when it is in advanced stages. For this, a first study was carried out to build a protocol for the theoretical investigation of antioxidant capacity, using Trolox, a synthetic antioxidant of experimental reference to measure antioxidant activity. The virtual screening technique was used, in this step, to obtain similar molecules to help understand the mechanisms of antioxidant actions. Subsequently, the same protocol was applied to the multi-targeted molecules, Carnosine and Homocarnosine. In the second stage, it was investigated, via molecular *docking*, how Carnosine and Homocarnosine may contribute to avoiding the oligomerization of beta-amyloid peptides, thus preventing the evolution of the condition from Alzheimer's disease.

**Keywords:** Alzheimer's disease, oxidative stress, antioxidants, metallic hypothesis, beta amyloid, Carnosine and Homocarnosine, Trolox.

---

# Sumário

---

<b>Introdução</b>	<b>1</b>
<b>1 Hipóteses da doença de Alzheimer</b>	<b>3</b>
1.1 A doença de Alzheimer	3
1.2 Hipóteses da doença de Alzheimer	4
1.2.1 Hipótese da cascata amiloide e da proteína Tau	5
1.2.2 Hipótese metálica	7
1.3 Moléculas multi-alvo: Carnosina e a Homocarnosina	10
1.4 Radicais livres, antioxidantes e estresse oxidativo	12
1.4.1 Radicais livres	13
1.4.2 Antioxidantes	15
1.4.3 Estresse oxidativo	17
<b>2 Noções de física atômica e molecular</b>	<b>19</b>
2.1 O problema eletrônico	19
2.2 O formalismo de Hartree–Fock	24
2.3 As equações de Hartree–Fock–Roothaan	34
2.4 Teoria do funcional da densidade	36
2.4.1 Primeiro teorema	37
2.4.2 Segundo teorema	39
2.4.3 As equações de Kohn–Sham	40
2.4.4 Aproximações para a energia de troca–correlação	41
2.5 Conjunto de funções de base	43
2.6 <i>Docking</i> molecular	45
<b>3 Metodologia</b>	<b>48</b>
3.1 Caracterização da atividade antioxidante	48
3.1.1 Mecanismo HAT e a entalpia de dissociação da ligação	49
3.1.2 Densidade de <i>spin</i>	51
3.1.3 Mecanismo SET e o potencial de ionização adiabático	51
3.1.4 Orbital HOMO, LUMO e energia do GAP	52
3.2 Triagem virtual	53
3.2.1 Triagem virtual via SWISS-similaridade	55

---

3.2.2	Triagem virtual via SWISS-ADME	57
3.3	Cálculo de estrutura eletrônica	60
3.4	<i>Docking</i> molecular	61
<b>4</b>	<b>Resultados e discussões</b>	<b>63</b>
4.1	Capacidade antioxidante: Trolox e moléculas similares	63
4.1.1	Triagem virtual do Trolox: similaridade e ADME	64
4.1.2	Otimização via DFT	69
4.1.3	Cálculos do BDE e do AIP	71
4.1.4	HOMO, LUMO e energia do GAP	73
4.1.5	Cálculos da densidade de <i>spin</i>	77
4.2	Capacidade antioxidante: Carnosina, Homocarnosina e moléculas similares	82
4.2.1	Triagem virtual da CA e HCA: similaridade e ADME	83
4.2.2	Otimização via DFT	88
4.2.3	Cálculos do BDE e do AIP	90
4.2.4	HOMO, LUMO e energia do GAP	94
4.2.5	Cálculos da densidade de <i>spin</i>	99
4.3	Interação com a A $\beta$ (1-42) via <i>docking</i> molecular	109
4.3.1	Carnosinas e o monômero de A $\beta$ (1-42)	109
4.3.2	Homocarnosinas e monômero de A $\beta$ (1-42)	119
	<b>Considerações finais e perspectivas</b>	<b>131</b>

---

## Lista de Figuras

---

- 1.1 Representação estrutural de um neurônio e alguns de seus componentes. 4
- 1.2 Representação da hipótese da cascata amiloide da AD. A clivagem da proteína APP que se encontra na camada externa do neurônio produz os peptídeos da A $\beta$ . Estes peptídeos se acumulam formando as placas amiloides, que bloqueiam os canais sinápticos, das células pré-sináptica e pós-sináptica, de transporte de neurotransmissores. 6
- 1.3 Representação da hipótese da cascata de A $\beta$  e da proteína Tau da doença de Alzheimer. As placas amiloides estimulam a ativação de quinases que transportam grupos fosfatos para o interior dos microtúbulos. Isso provoca a desvinculação da proteína Tau nos microtúbulos e, conseqüentemente, formação dos emaranhados neurofibrilares. 7
- 1.4 Representação das hipóteses metálica da doença de Alzheimer. Nesta hipótese o acúmulo de íons metálicos no cérebro, tal como o zinco, é responsável pela formação das placas amiloides (1), que por sua vez desencadeia nas reações descritas por outras hipóteses, com a da cascata amiloide e da proteína Tau. Em adicional, esses íons metálicos são responsáveis pela geração de ROS e RNS (2). 8
- 1.5 Proposta de modelo de complexação da A $\beta$ (1-42) com o íon metálico cobre(II), em que participam da complexação o terminal -NH<sub>2</sub> do aspartato Asp1, o oxigênio do grupo CO adjacente da ligação peptídica dos aminoácidos Asp1-Ala2, a histidina His6 e uma das histidinas His13 ou His14. 9
- 1.6 Relação estrutura-atividade da Carnosina. O anel imidazólico é necessário para a atividade antioxidante, quelante de íons metálicos e tampão. A estrutura  $\beta$ -alanina regula o destino metabólico do resíduo L-histidina e a síntese de Carnosina. Tanto a  $\beta$ -alanina quanto a L-histidina atuam sinergicamente no efeito inibidor da formação de AGEs e ALEs. 10
- 1.7 Diferenças estruturais da Carnosina e Homocarnosina. 11
- 1.8 Formas tautoméricas do anel imidazol da Carnosina. 12
- 1.9 Representação de algumas das causas de geração de radicais livres no organismo, que podem atacar as células e causar sua desestruturação. 14
- 1.10 Representação dos métodos de determinação de atividade antioxidante DPPH, ABTS e FRAP. 16

- 1.11 Representação estrutural 2D da molécula antioxidante de referência para testes de capacidade antioxidante, o Trolox (ácido 6 hidroxil-2,5,7,8 tetrametilcromano-2-carboxílico). 17
- 1.12 Representação de um marcador de estresse oxidativo devido a oxidação do ácido nucleico guanina presente na dG. Nesta situação, a dG é reduzida pela ação de radicais livres para 8-OHdG. 18
- 2.1 Representação de coordenadas de um sistema molecular com núcleos A e B e elétrons  $i$  e  $j$ . A interação é considerada aos pares e leva em conta cada um dos pares de núcleo-núcleo, núcleo-elétron e elétron-elétron. 20
- 2.2 Representação da aproximação adiabática. Se um sistema é perturbado por uma força  $\mathbf{F}_{\text{pert.}}$  de forma suficientemente lenta então os elétrons,  $i$  e  $j$ , se reconfiguram em relação a mudança de coordenadas do núcleo, A, de tal forma que o auto-estado do sistema permaneça inalterado. 21
- 2.3 Segundo o método variacional, a energia obtida para um sistema molecular,  $E_{\text{variacional}}$ , será sempre maior ou no máximo igual a energia exata do sistema,  $E_{\text{exata}}$ . 27
- 2.4 As duas configurações na figura possuem a mesma probabilidade de encontrar o elétron 1 e na região próxima do núcleo A. Devido a falta de correlação eletrônica do método Hartree-Fock esta probabilidade é calculada levando em conta somente a interação elétron-núcleo(s) e elétron e campo médio formado pelos outros elétrons (neste caso, elétrons de 2 a 5). 29
- 2.5 Representação da ocupação de *spins* em cada orbital  $(1, 2, \dots, 2N)$  e respectivos *spins* orbitais  $(\psi^\alpha$  e  $\psi^\beta)$  para um sistema de número  $N$  par de elétrons. 31
- 2.6 Representação da ocupação de *spins* em cada orbital  $(1, 2, \dots, 2N)$  e respectivos *spins* orbitais  $(\psi^\alpha$  e  $\psi^\beta)$  para um sistema de número  $N - 1 = N^\alpha + (N^\beta - 1)$  ímpar de elétrons. 32
- 2.7 Representação da solução de Kohn-Sham para o problema de  $N$  elétrons interagentes por meio da construção de um potencial efetivo  $\hat{V}_{\text{ef}}$  com a troca do potencial de interação elétron-elétron  $\hat{V}_{\text{ee}}$  por um potencial médio de interação elétron-elétron  $\hat{V}_{\text{H}}$  e da adição do termo de troca-correlação  $\hat{V}_{\text{tc}}$ . 40
- 2.8 Acima: Representação de uma função 1s do tipo Slater (STO) e uma função 1s do tipo gaussiana (GTO). Abaixo: representação de contrações de 3 funções 1s do tipo gaussianas (GTO) que são aproximadamente equivalentes a uma função 1s do tipo Slater (STO). 44

- 2.9 Representação de um *docking* molecular. Acima: um exemplo esquemático representando o modelo ligante-receptor, se baseado em um sistema de chave em encaixe. Um ligante somente conseguirá ligar efetivamente em um receptor se tiver as condições estruturais necessárias, como o molécula B que se encaixa no receptor e passa a ser um ligante. Um ligante pode ser qualquer molécula ou átomo que se liga a uma molécula receptora, que podem ser, por exemplo, peptídeos ou proteínas. Abaixo: uma representação demonstrando como ocorre em um sistema molécula e peptídeo, com a formação de um complexo. 46
- 3.1 A energia necessária para fragmentar a molécula ROH, no seu estado fundamental, nos fragmentos RO<sup>•</sup> e H<sup>•</sup> é, por definição, a D<sub>e</sub>, corrigida pela ZPE. Na temperatura de 298,15K, essa energia corresponde a BDE. O termo r<sub>0</sub> corresponde a distância de equilíbrio da ligação dos fragmentos. 50
- 3.2 Representação dos orbitais HOMO e LUMO. A energia do GAP é dada pela diferença de energia entre o HOMO e LUMO. Os elétrons são representados por setas, que podem ser para cima (*spin up*) ou para baixo (*spin down*) e cada orbital comporta dois elétrons. Em verde são os orbitais ocupados e em azul os não ocupados. 53
- 3.3 Representação de um exemplo de VS baseado em filtros de seleção de grupos de moléculas com propriedades farmacológicas. Um banco virtual de moléculas é escolhido e através de filtros de similaridade estrutural, fármaco-similar e protótipo-similar, solubilidade, toxicidade, PAINS e ADME é selecionado um grupo reduzido de moléculas. 54
- 3.4 Imagem parcial da interface do programa SWISS-Similaridade. É possível desenhar a molécula ou entrar com o SMILES da molécula e posteriormente determinar o método de busca de similaridade e o banco de moléculas desejado. Na imagem, foi selecionada a molécula alvo Diclofenaco e o método FP2 para busca de similaridade no banco de dados do ZINC fármaco-similar. 57
- 3.5 Exemplo de radar de biodisponibilidade da ferramenta SWISS-ADME. As propriedades apresentadas são (começando na parte superior e caminhando no sentido horário): lipofilicidade (-0,7 < XLOGP3 < +5,0), tamanho (150g/mol < MW < 500g/mol), polaridade (50Å<sup>2</sup> < TPSA < 130Å<sup>2</sup>), insolubilidade (0 < log S < -6), flexibilidade (LR < 9) e saturação (0,25 < Csp3 < 1,0). Uma molécula é prevista ser fármaco-similar se todos os descritores encontram-se no interior da área cor-de-rosa. 58

- 3.6 Representação gráfica de *BOILED-Egg* da ferramenta SWISS-ADME. No gráfico são apresentadas duas moléculas: uma que permite a HIA e atravessar a BBB (região amarela), Diclofenaco, e uma que permite somente a HIA (região branca), Omeprazol. O ponto em azul (PGP+) indica que a molécula pode ser bombeada pela glicoproteína de permeabilidade PGP e o em vermelho (PGP-) indica que a molécula não pode ser bombeada pela PGP. 60
- 3.7 Exemplo de diagrama 2D gerado pelo LigPlot+, as ligações de hidrogênio são mostradas como linhas pontilhadas e os contatos hidrofóbicos são representados como curvas ranhuradas que projetam as partes hidrofóbicas do ligante e são marcadas pelos resíduos de aminoácidos da proteína em contato. Na fonte verde, são apresentados os aminoácidos da proteína que interagem por ligação de hidrogênio (no exemplo, a histidina Hi6 e o aspartato Asp7) e as respectivas distâncias internucleares e, na fonte em vermelho, os aminoácidos que interagem por contato hidrofóbico (no exemplo, a fenilalanina Fen4 e a arginina Arg5). 62
- 4.1 Trolox (TL). 64
- 4.2 Representação molecular do TL, à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (2,47), tamanho (250,29g/mol), polaridade (66,76Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-3,90), insaturação (0,50 de fração Csp3) e flexibilidade (1 ligação rotacional) previstas. 65
- 4.3 Representação molecular do ZINC01673670 (STL1), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (2,11), tamanho (264,32g/mol), polaridade (66,76Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-2,95), insaturação (0,53 de fração Csp3) e flexibilidade (3 ligação rotacional) previstas. 66
- 4.4 Representação molecular do ZINC12495242 (STL2), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (3,01), tamanho (278,34g/mol), polaridade (66,76Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-4,20), insaturação (0,56 de fração Csp3) e flexibilidade (3 ligação rotacional) previstas. 66

- 4.5 Representação molecular do ZINC06068939 (STL3), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (2,67), tamanho (264,32g/mol), polaridade (66,76Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-3,82), insaturação (0,53 de fração Csp3) e flexibilidade (3 ligação rotacional) previstas. 66
- 4.6 Representação molecular do ZINC27645480 (STL4), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (2,34), tamanho (250,29g/mol), polaridade (66,76Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-3,44), insaturação (0,50 de fração Csp3) e flexibilidade (3 ligação rotacional) previstas. 67
- 4.7 Representação molecular do ZINC96341857 (STL5), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (3,36), tamanho (259,34g/mol), polaridade (53,25Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-4,11), insaturação (0,56 de fração Csp3) e flexibilidade (2 ligação rotacional) previstas. 67
- 4.8 Gráfico de *BOILED-Egg* para o TL e moléculas similares (STL1-STL5). Todas estas moléculas encontram-se dentro da região amarela e dessa forma são previstas para serem passivamente permeáveis através da BBB. 68
- 4.9 Geometrias otimizadas do TL e moléculas similares (STL1-STL5) na fase gás. As esferas vermelhas, cinzas e azuis representam os átomos de oxigênio, carbono e nitrogênio, respectivamente. 69
- 4.10 BDE (em kcal/mol) para o TL e moléculas similares (STL1-STL5), na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno, referente ao **A**-O•. 72
- 4.11 BDE (em kcal/mol) para o TL e moléculas similares (STL1-STL4), na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno, referente ao **B**→CO•. 73
- 4.12 Representação da superfície e os valores obtidos para os orbitais de fronteira HOMO do TL e moléculas similares (STL1-STL5) na fase gás e considerando os solventes água e benzeno. As energias apresentadas estão em eV. 74
- 4.13 Representação da superfície e os valores obtidos para os orbitais de fronteira LUMO do TL e moléculas similares (STL1-STL5) na fase gás e considerando os solventes água e benzeno. As energias apresentadas estão em eV. 75
- 4.14 Energia do GAP do TL e moléculas similares (STL1-STL5) na fase gás e considerando os solventes água e benzeno. 76
- 4.15 Densidade de *spin* do TL, na fase gás e com solventes água e benzeno. 78
- 4.16 Densidade de *spin* da STL1, na fase gás e com solventes água e benzeno. 79
- 4.17 Densidade de *spin* da STL2, na fase gás e com solventes água e benzeno. 79

- 4.18 Densidade de *spin* da STL3, na fase gás e com solventes água e benzeno. 80
- 4.19 Densidade de *spin* da STL4, na fase gás e com solventes água e benzeno. 81
- 4.20 Densidade de *spin* da STL5, na fase gás e com solventes água e benzeno. 81
- 4.21 Representação molecular da CA, à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (-1,39), tamanho (226,23g/mol), polaridade (121,10Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (2,05), insaturação (0,44 de fração Csp3 ) e flexibilidade (7 ligação rotacional) previstas. 84
- 4.22 Representação molecular da HCA, à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (-1,05), tamanho (240,26g/mol), polaridade (121,10Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (1,67), insaturação (0,50 de fração Csp3 ) e flexibilidade (8 ligação rotacional) previstas. 85
- 4.23 Representação molecular do ZINC22149103 (SCH1), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (0,67), tamanho (251,28g/mol), polaridade (95,08Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-2,06), insaturação (0,58 de fração Csp3) e flexibilidade (6 ligação rotacional) previstas. 85
- 4.24 Representação molecular do ZINC22141348 (SCH2), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (0,97), tamanho (265,31g/mol), polaridade (95,08Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-2,62), insaturação (0,62 de fração Csp3) e flexibilidade (6 ligação rotacional) previstas. 85
- 4.25 Representação molecular do ZINC21964373 (SCH3), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (-0,12), tamanho (253,25g/mol), polaridade (104,31Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-1,44), insaturação (0,55 de fração Csp3) e flexibilidade (6 ligação rotacional) previstas. 86
- 4.26 Representação molecular do ZINC01576366 (SCH4), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (0,68), tamanho (255,27g/mol), polaridade (104,31Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-2,46), insaturação (0,55 de fração Csp3) e flexibilidade (7 ligação rotacional) previstas. 86

- 4.27 Representação molecular do ZINC95774732 (SCH5), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (0,76), tamanho (269,30g/mol), polaridade (104,31Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-2,65), insaturação (0,58 de fração Csp3) e flexibilidade (7 ligação rotacional) previstas. 86
- 4.28 Gráfico de *BOILED-Egg* para a CA, HCA e moléculas similares (SCH1-SCH5). Todas essas moléculas encontram-se somente no interior da região branca e dessa forma são previstas somente para passar pela HIA. 87
- 4.29 Geometrias otimizadas da CA<sub>Nτ</sub>, CA<sub>Nπ</sub>, HCA<sub>Nτ</sub>, HCA<sub>Nπ</sub> e moléculas similares (SCH1-SCH5) na fase gás. As esferas vermelhas, cinzas e azuis representam os átomos de oxigênio, carbono e nitrogênio, respectivamente. 88
- 4.30 BDE (em kcal/mol) da CA<sub>Nτ</sub>, CA<sub>Nπ</sub>, HCA<sub>Nτ</sub>, HCA<sub>Nπ</sub> e moléculas similares (SCH1-SCH5), referente ao C–O•, na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno. 92
- 4.31 BDE (em kcal/mol) da CA<sub>Nτ</sub>, CA<sub>Nπ</sub>, HCA<sub>Nτ</sub>, HCA<sub>Nπ</sub> e moléculas similares (SCH1-SCH5), referente ao Anel:N•, na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno. 92
- 4.32 BDE (em kcal/mol) da CA<sub>Nτ</sub>, CA<sub>Nπ</sub>, HCA<sub>Nτ</sub>, HCA<sub>Nπ</sub> e moléculas similares (SCH1-SCH5), referente ao C–N•–C, na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno. 93
- 4.33 BDE (em kcal/mol) da CA<sub>Nτ</sub>, CA<sub>Nπ</sub>, HCA<sub>Nτ</sub> e HCA<sub>Nπ</sub>, referente ao C–NH•, na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno. 94
- 4.34 Representação da superfície e os valores obtidos para os orbitais de fronteira HOMO da CA<sub>Nτ</sub>, CA<sub>Nπ</sub>, HCA<sub>Nτ</sub>, HCA<sub>Nπ</sub> e moléculas similares (SCH1-SCH5), na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno. As energias apresentadas estão em eV. 95
- 4.35 Representação da superfície e os valores obtidos para os orbitais de fronteira LUMO da CA<sub>Nτ</sub>, CA<sub>Nπ</sub>, HCA<sub>Nτ</sub>, HCA<sub>Nπ</sub> e moléculas similares (SCH1-SCH5), na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno. As energias apresentadas estão em eV. 96
- 4.36 Energia do GAP da CA<sub>Nτ</sub>, CA<sub>Nπ</sub>, HCA<sub>Nτ</sub>, HCA<sub>Nπ</sub> e moléculas similares (SCH1-SCH5), na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno. 97
- 4.37 Densidade de *spin* da CA<sub>Nτ</sub>, na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno. 100
- 4.38 Densidade de *spin* da CA<sub>Nπ</sub>, na fase gás e com solventes água e benzeno. 101
- 4.39 Densidade de *spin* da HCA<sub>Nτ</sub>, na fase gás e com solventes água e benzeno. 102
- 4.40 Densidade de *spin* da HCA<sub>Nπ</sub>, na fase gás e com solventes água e benzeno. 103
- 4.41 Densidade de *spin* da SCH1, na fase gás e com solventes água e benzeno. 104

---

4.42	Densidade de <i>spin</i> da SCH2, na fase gás e com solventes água e benzeno.	105
4.43	Densidade de <i>spin</i> da SCH3, na fase gás e com solventes água e benzeno.	106
4.44	Densidade de <i>spin</i> da SCH4, na fase gás e com solventes água e benzeno.	107
4.45	Densidade de <i>spin</i> da SCH5, na fase gás e com solventes água e benzeno.	108
4.46	Porcentagem do peso energético das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, de cada aminoácido dos complexos de $CA_{N\tau}$ com as 10 conformações do peptídeo da $A\beta(1-42)$ , obtidas via <i>docking</i> molecular.	113
4.47	Porcentagem do peso energético das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, de cada aminoácido dos complexos da $CA_{N\pi}$ com as 10 conformações do peptídeo da $A\beta(1-42)$ , obtidas via <i>docking</i> molecular.	118
4.48	Porcentagem do peso energético das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, de cada aminoácido dos complexos da $HCA_{N\tau}$ com as 10 conformações do peptídeo da $A\beta(1-42)$ , obtidas via <i>docking</i> molecular.	123
4.49	Porcentagem do peso energético das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, de cada aminoácido dos complexos da $HCA_{N\pi}$ com as 10 conformações do peptídeo da $A\beta(1-42)$ , obtidas via <i>docking</i> molecular.	128

---

## Lista de Tabelas

---

- 4.1 Código do ZINC, sigla, fórmula química e coeficiente de Tanimoto ( $0,000 < T_c < 1,000$ ), relativo ao Trolox (código ZINC: ZINC56582), de 5 moléculas similares obtidas, via VS, pelas ferramentas SWISS-similaridade e SWISS-ADME. 65
- 4.2 Propriedades determinadas via ferramenta SWISS-ADME para o TL e moléculas similares (STL1-STL5). 67
- 4.3 Propriedades extras determinadas via ferramenta SWISS-ADME para o TL e moléculas similares (STL1-STL5). 68
- 4.4 Entalpias do TL e moléculas similares (STL1-STL5), dadas em Hartree, na forma não radical e radical, considerando os mecanismos HAT e SET e a presença dos solventes água e benzeno. 70
- 4.5 BDE e AIP (em kcal/mol) para o TL e moléculas similares (STL1-STL5), na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno. 71
- 4.6 Energias do HOMO, LUMO e GAP do TL e moléculas similares (STL1-STL5) na fase gás e considerando os solventes água e benzeno. 77
- 4.7 Código do ZINC, sigla, fórmula química e coeficiente de Tanimoto ( $0,000 < T_c < 1,000$ ), relativo a Carnosina (código ZINC: ZINC02040854), Homocarnosina (código ZINC: ZINC1532770) e 5 moléculas similares obtidas, via VS, pelas ferramentas SWISS-similaridade e SWISS-ADME. 84
- 4.8 Propriedades determinadas via ferramenta SWISS-ADME para a CA, HCA e moléculas similares (SCH1-SCH5). 87
- 4.9 Propriedades extras determinadas via ferramenta SWISS-ADME para a CA, HCA e moléculas similares (SCH1-SCH5). 87
- 4.10 Entalpias da  $CA_{N\tau}$ ,  $CA_{N\pi}$ ,  $HCA_{N\tau}$ ,  $HCA_{N\pi}$  e moléculas similares (SCH1-SCH5), dadas em Hartree, na forma não radical e radical, considerando os mecanismos HAT e SET e a presença dos solventes água e benzeno. 89
- 4.11 BDE e AIP (em kcal/mol) da  $CA_{N\tau}$ ,  $CA_{N\pi}$ ,  $HCA_{N\tau}$ ,  $HCA_{N\pi}$  e moléculas similares (SCH1-SCH5), na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno. 90
- 4.12 Energias do HOMO, LUMO e GAP da  $CA_{N\tau}$ ,  $CA_{N\pi}$ ,  $HCA_{N\tau}$ ,  $HCA_{N\pi}$  e moléculas similares (SCH1-SCH5), na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno. 98

- 4.13 Complexos de  $CA_{N\tau}$  com os peptídeos da  $A\beta(1-42)$  de 1-5, obtidos via *docking* molecular. O  $\Delta G$  é a energia livre de Gibbs e  $K_i$  é a constante de inibição. 110
- 4.14 Complexos de  $CA_{N\tau}$  com os peptídeos da  $A\beta(1-42)$  de 6-10, obtidos via *docking* molecular. O  $\Delta G$  é a energia livre de Gibbs e  $K_i$  é a constante de inibição. 111
- 4.15 Peso energético das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, de cada aminoácido dos complexos de  $CA_{N\tau}$  com as 10 conformações do peptídeo da  $A\beta(1-42)$ , obtidas via *docking* molecular. 112
- 4.16 Complexos de  $CA_{N\pi}$  com os peptídeos da  $A\beta(1-42)$  de 1-5, obtidos via *docking* molecular. O  $\Delta G$  é a energia livre de Gibbs e  $K_i$  é a constante de inibição. 115
- 4.17 Complexos de  $CA_{N\pi}$  com os peptídeos da  $A\beta(1-42)$  de 6-10, obtidos via *docking* molecular. O  $\Delta G$  é a energia livre de Gibbs e  $K_i$  é a constante de inibição. 116
- 4.18 Porcentagem do peso energético das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, de cada aminoácido dos complexos de  $CA_{N\pi}$  com as 10 conformações do peptídeo da  $A\beta(1-42)$ , obtidas via *docking* molecular. 117
- 4.19 Complexos de  $HCA_{N\tau}$  com os peptídeos da  $A\beta(1-42)$  de 1-5, obtidos via *docking* molecular. O  $\Delta G$  é a energia livre de Gibbs e  $K_i$  é a constante de inibição. 120
- 4.20 Complexos de  $HCA_{N\tau}$  com os peptídeos da  $A\beta(1-42)$  de 6-10, obtidos via *docking* molecular. O  $\Delta G$  é a energia livre de Gibbs e  $K_i$  é a constante de inibição. 121
- 4.21 Peso energético das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, de cada aminoácido dos complexos de  $HCA_{N\tau}$  com as 10 conformações do peptídeo da  $A\beta(1-42)$  obtidas via *docking* molecular. 122
- 4.22 Complexos de  $HCA_{N\pi}$  com os peptídeos da  $A\beta(1-42)$  de 1-5, obtidos via *docking* molecular. O  $\Delta G$  é a energia livre de Gibbs e  $K_i$  é a constante de inibição. 125
- 4.23 Complexos de  $HCA_{N\pi}$  com os peptídeos da  $A\beta(1-42)$  de 6-10, obtidos via *docking* molecular. O  $\Delta G$  é a energia livre de Gibbs e  $K_i$  é a constante de inibição. 126
- 4.24 Peso energético das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, de cada aminoácido dos complexos de  $HCA_{N\pi}$  com as 10 conformações do peptídeo da  $A\beta(1-42)$  obtidas via *docking* molecular. 127

- 4.25 Porcentagem das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, obtidas via *docking* molecular, da  $CA_{N\tau}$ ,  $CA_{N\pi}$ ,  $HCA_{N\tau}$  e  $HCA_{N\pi}$ , com os principais aminoácidos previstos para realizar a complexação do peptídeo da  $A\beta(1-42)$  com o íon metálico cobre(II). 130

---

## Introdução

---

A doença de Alzheimer AD (do inglês, *Alzheimer's disease*) é uma das patologias mais comuns entre a população acima de 60 anos de idade. A quantidade de pessoas identificadas com AD vem crescendo de modo alarmante, segundo o levantamento realizado em 2015, que contabilizou com 46,8 milhões de pessoas afetadas em todo mundo, com previsão que esse número dobre nos próximos vinte anos (VOS et al., 2016; REITZ; BRAYNE; MAYEUX, 2011; SERRANO-POZO et al., 2011). Tal perspectiva é preocupante, e diversos esforços têm sido feitos com o objetivo de tratar os sinais acometidos pela AD ou encontrar uma cura.

A AD acomete com mais frequência pessoas com idade acima de 60 anos e o envelhecimento é considerado fator de risco para o seu surgimento (EVANS et al., 1989; HEBERT et al., 1995). Os principais sinais identificados nesta doença são a perda da memória de curto e longo prazo, delírios cognitivos, desorientação, comportamento agressivo e incapacitação das coordenações motoras, podendo, com o agravamento gradativo, provocar a morte (SMALL et al., 1997; FORLENZA, 2000).

São diversas as hipóteses que procuram explicar a origem da AD e, até o presente momento, não se sabe com certeza sua causa. Dentre as hipóteses conhecidas, destacam-se a colinérgica (FRANCIS et al., 1999), a da cascata amiloide (HARDY; HIGGINS, 1992), a da proteína Tau (MACCIONI et al., 2010), a da diabetes do tipo 3 (MONTE; WANDS, 2008) e a metálica (BUSH; TANZI, 2008). Diversos descritores bioquímicos e físicos são encontrados em pacientes com AD, como a presença na região cerebral de placas senis extracelulares formadas por agregados fibrilares dos peptídeos da beta-amiloide ( $A\beta$ ) e emaranhados neurofibrilares formados pela proteína Tau (SERRANO-POZO et al., 2011). Outro descritor comum é a presença de altas concentrações de íons metálicos de ferro, zinco e cobre (LOVELL et al., 1998; KOZLOWSKI et al., 2012; MAYNARD et al., 2002). Esse descritor, motivou, neste trabalho, o estudo da hipótese metálica da AD e a investigação de outro marcador induzido pela presença dos metais: o estresse oxidativo (DEIBEL; EHMANN; MARKESBERY, 1996; MARKESBERY, 1997; LIN; BEAL, 2006).

O estresse oxidativo surge quando há desequilíbrio entre radicais livres e antioxidantes, em que os radicais livres em excesso atacam os componentes biológicos fundamentais do organismo, como, por exemplo, os tecidos, as células e o DNA (SIES, 1997). Esta condição biológica está presente em diversas doenças, como doenças cardiovasculares, infecções,

cânceres, doença de Parkinson e a AD. O cérebro é a região do corpo de maior quantidade de oxigênio, componente básico para que ocorra a oxirredução e, conseqüentemente, a geração de radicais livres, tornando-o sujeito à maior ocorrência de estresse oxidativo (BARNHAM; MASTERS; BUSH, 2004).

Motivado por tais questões, neste trabalho, buscou-se investigar moléculas multi-alvo-dirigidas para o tratamento da AD, atuando como antioxidantes e no impedimento da agregação de peptídeos da A $\beta$ . Esta abordagem, tem por foco a hipótese metálica da AD. No [Capítulo 1](#), são apresentadas algumas das hipóteses da AD, com foco principal na hipótese metálica. São descritos os conceitos de radicais livres, antioxidantes e estresse oxidativo. Além disso, neste capítulo, são apresentadas duas moléculas multi-alvo, naturais ao organismo, a Carnosina e a Homocarnosina, e um antioxidante sintético de referência experimental para medida da atividade antioxidante, o Trolox, escolhido para construção de um protocolo para investigação teórica da capacidade antioxidante. No [Capítulo 2](#), são apresentadas algumas noções de Física atômica e molecular, que compreende a teoria por trás de uma das ferramentas principais utilizadas na realização do estudo proposto. No [Capítulo 3](#), são apresentadas as metodologias, descrevendo a caracterização da atividade antioxidante por meio de propriedades físico-químicas teóricas, as ferramentas de seleção das moléculas similares ao Trolox, Carnosina e Homocarnosina e os programas computacionais utilizadas para o cálculo das propriedades de interesse. No [Capítulo 4](#), são apresentados os resultados e discussões e, posteriormente, as considerações finais e perspectivas.

# Hipóteses da doença de Alzheimer

---

Neste capítulo é apresentada a AD, indicando seus sinais, marcadores bioquímicos e algumas das possíveis causas. Tendo como foco principal a hipótese metálica, são apresentados também os conceitos de radicais livres, antioxidantes e estresse oxidativo. Além disso, neste capítulo, são apresentadas duas moléculas multi-alvo, naturais ao organismo, a Carnosina e a Homocarnosina, e um antioxidante sintético de referência experimental para medida da atividade antioxidante, o Trolox, escolhido para construção de um protocolo para investigação teórica da capacidade antioxidante.

## 1.1 A doença de Alzheimer

---

As doenças neurodegenerativas são caracterizadas por alterações estruturais, bioquímicas e funcionais induzidas pela desestruturação irreversível de neurônios específicos. O agravamento dos danos leva ao detrimento progressivo e a incapacitação das funções do sistema nervoso central. Dentre elas, destaca-se a AD, caracterizada como sendo a forma mais comum de demência em indivíduos com idade avançada.

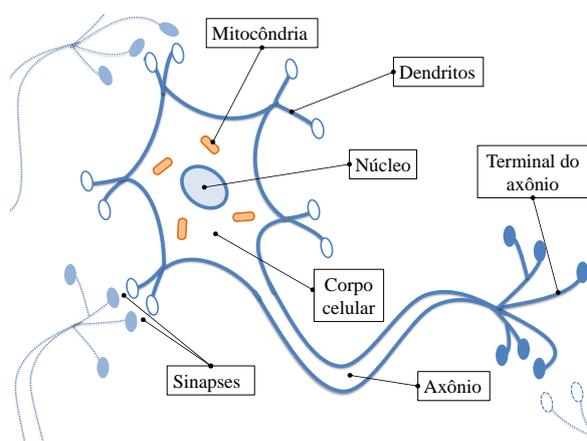
A AD foi primeiramente documentada, em 1906, pelo psiquiatra Alois Alzheimer, que relatou a ocorrência de sinais, como atrofia do cérebro e deposições anômalas de placas de proteínas, observados, após autópsia em uma paciente de 51 anos (ZILKA; NOVAK, 2006). Comumente, classifica-se a AD em dois tipos: a denominada AD de início tardio, que surge em idades mais avançadas, e a denominada AD de início precoce, que é associada a componentes genéticos. Destas duas, a primeira é de maior ocorrência, sendo identificada em aproximadamente 94% dos casos investigados. Nos dois tipos, os sinais apresentados pelos indivíduos com AD são os mesmos. O avanço da idade é um fator que colabora para o desenvolvimento da AD, visto que indivíduos com idade acima de 85 anos apresentam aumento de cerca de 50% de chance de desenvolver a doença (FALCO et al., 2016).

Os sinais clínicos neurais mais comuns encontrados em pacientes com AD são: degeneração neurovascular, desestruturação dos neurônios, atrofia cortical difusa, surgimento de placas senis extracelulares formadas por agregados fibrilares do peptídeo beta-amiloide ( $A\beta$ ) e massas neurofibrilares, que são formadas, predominantemente, pela proteína Tau no

interior dos neurônios. Alguns destes biomarcadores surgem naturalmente com o avanço da idade, entretanto, em pacientes com AD, todos podem se manifestar simultaneamente (FALCO et al., 2016).

Paralelamente, pacientes com AD apresentam outros marcadores bioquímicos como: estresse oxidativo na região cerebral, concentração de cálcio desregulada, inflamação dos neurônios, deficiência e distribuição anormal das mitocôndrias, toxicidade sináptica, desregulação no equilíbrio metálico e oligomerização dos peptídeos da A $\beta$  (FALCO et al., 2016). A oligomerização é o processo de formação de complexos de proteínas a partir da ligação de dois ou mais peptídeos.

O cérebro é o principal órgão do sistema nervoso do corpo humano e responsável pelo processamento de todas as ações psicomotoras. Ele é dividido em dois hemisférios, o direito e o esquerdo. Um componente básico do processamento de informações pelo cérebro são os neurônios, que são células responsáveis pela transmissão de impulsos nervosos. Uma representação da estrutura de um neurônio é apresentada na Figura 1.1. De forma simplificada, o prolongamento de um neurônio é formado por várias ramificações denominadas de dendritos, que são responsáveis por receber e transmitir impulsos nervosos de outros neurônios. O espaço entre um dendrito e um terminal do axônio é chamado de sinapse, que é a região onde ocorrem a transmissão de sinais por meio de substâncias químicas chamadas de neurotransmissores (MACHADO, 2013).



**Figura 1.1** Representação estrutural de um neurônio e alguns de seus componentes.

## 1.2 Hipóteses da doença de Alzheimer

Até o presente momento, as causas da AD não estão totalmente definidas e, ao longo dos anos, conforme novos estudos e levantamentos de dados foram gerados, diversas hipóteses surgiram para tentar determiná-las. Dentre elas, estão as hipóteses colinérgica (FRANCIS et al., 1999), da cascata amiloide (HARDY; ALLSOP, 1991), da proteína Tau (GOEDERT; SPILLANTINI; CROWTHER, 1991), a glutamatérgica, a oligomérica

(MARAGOS et al., 1987), a diabetes do tipo 3 (MONTE; WANDS, 2008) e a metálica (BUSH, 2008). Muitas dessas têm sido propostas conjuntamente, sugerindo que a AD seja originária de múltiplos fatores que ocorrem no organismo. Por exemplo, alguns trabalhos propõem que a AD seja causada por uma correlação entre as hipóteses da cascata amiloide, da proteína Tau e a metálica, em que cada uma desempenha um papel intermediário para o surgimento e agravamento da AD (LOVELL et al., 1998; LIU et al., 2015; MAYNARD et al., 2005; SWERDLOW; BURNS; KHAN, 2014; SU et al., 2008; LIU et al., 2009). Sendo esta a abordagem adotada neste trabalho.

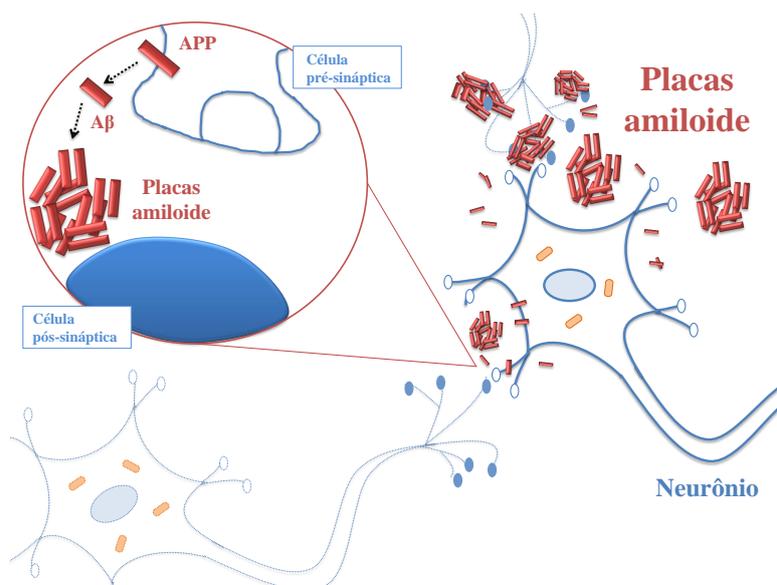
### 1.2.1 Hipótese da cascata amiloide e da proteína Tau

O peptídeo da A $\beta$  é formado por aminoácidos, podendo variar na quantidade de 39 até 42 aminoácidos. Agregações de peptídeos da A $\beta$ , denominados de placas amiloides, ocorrem naturalmente no cérebro com pessoas em idade avançada, embora em quantidades bem menores do que as verificadas em pacientes com AD. A hipótese da cascata amiloide teve seu início em um trabalho publicado no início da década de 1980. As investigações realizadas neste estudo sustentaram a hipótese que o peptídeo da A $\beta$ (1-42), resultado do produto da clivagem da proteína precursora amiloide APP (do inglês, *amyloid precursor protein*), localizada na superfície de vários tecidos cerebrais e na região das sinapses, é a principal causa da origem das placas amiloides. Sendo a formação destas placas e os seus efeitos neurotóxicos responsáveis pela morte dos neurônios (TIRABOSCHI et al., 2004; WENK, 2003; HARDY; ALLSOP, 1991).

A hipótese da cascata amiloide foi sustentada pelos estudos realizados em pacientes acometidos com a síndrome de Down, descrita pela primeira vez em 1986 pelo médico John Langdon Down. Nesta síndrome, os acometidos possuem três cromossomos 21 ao invés de dois e apresentam agregamentos de peptídeos da A $\beta$  no estágio final da infância e início da fase adulta. Além disso, é comum, nessa patologia, o desenvolvimento dos sinais da AD por volta dos quarenta anos, devido ao cromossomo 21 ser o gene responsável pela codificação da APP. Diante disso, foram realizados estudos em famílias cujos os indivíduos são propensos ao surgimento da AD e os estudos identificaram seis mutações diferentes, justamente, no cromossomo 21, caracterizando a denominada AD de início precoce (FALCO et al., 2016; IWATSUBO et al., 1995).

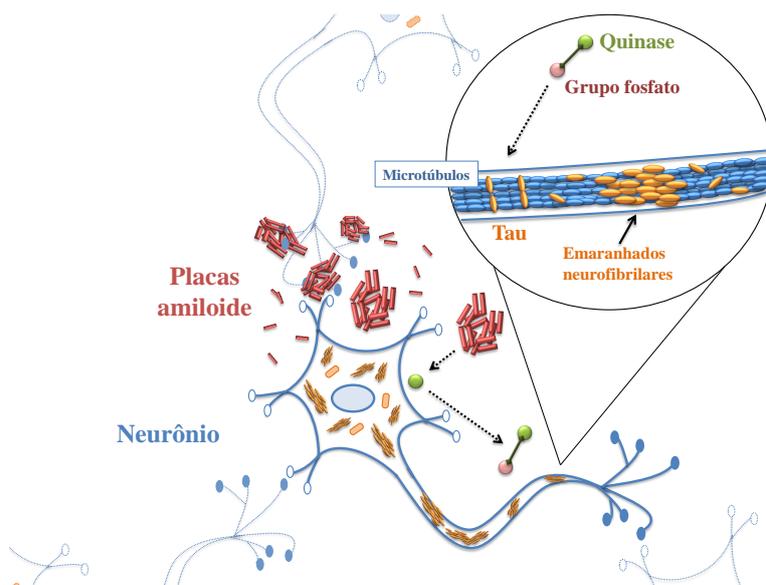
A formação do peptídeo da A $\beta$  é decorrente do processo clivagem da APP por meio das enzimas  $\alpha$ -secretase e  $\beta$ -secretase. Diferentes tamanhos de peptídeos da A $\beta$  podem ser gerados dependendo de onde as enzimas clivam a APP. Entretanto, se outra enzima denominada de  $\gamma$ -secretase participa do processo, ela cliva a APP de tal forma que produz os peptídeos da A $\beta$  que são insolúveis no organismo, sendo mais comum os de 40 e 42 aminoácidos. Como o organismo não consegue lidar com esses peptídeos, eles

começam a se acumular cada vez mais, formando as placas amiloides. Essas, por sua vez, podem agregar-se aos neurônios bloqueando os canais sinápticos de transporte de neurotransmissores e provocando sua morte, o que provoca, conseqüentemente, a perda de memória, dificuldade de aprendizagem, mudanças de comportamentos, entre outros sinais da AD (FALCO et al., 2016; WOLFE, 2012). Uma representação do processo envolvido nesta hipótese é apresentada na Figura 1.2.



**Figura 1.2** Representação da hipótese da cascata amiloide da AD. A clivagem da proteína APP que se encontra na camada externa do neurônio produz os peptídeos da A $\beta$ . Estes peptídeos se acumulam formando as placas amiloides, que bloqueiam os canais sinápticos, das células pré-sináptica e pós-sináptica, de transporte de neurotransmissores.

Outro componente, responsável pela agravamento da AD, são os emaranhados neurofibrilares encontrados no interior dos neurônios. Estes emaranhados são gerados a partir da proteína Tau que encontra-se no interior dos microtúbulos, localizados na região interna do axônio no neurônio. A função da proteína Tau é manter a coesão dos microtúbulos preservando a estrutura do axônio e fornecer uma via para o transporte de neurotransmissores, nutrientes e outras substâncias pelo neurônio. Uma das propostas é que os agregados de peptídeos da A $\beta$  estimulam a ativação de enzimas quinases que estão localizadas no meio extracelular, estas por sua vez são responsáveis por carregar moléculas de grupo fosfato para o interior dos microtúbulos provocando a desvinculação da proteína Tau. Este processo causa a desestruturação dos microtúbulos e, como consequência, o acúmulo da proteína Tau no meio intracelular do neurônio, formando os emaranhados neurofibrilares. Na ausência da ligação dos microtúbulos, o neurônio deixa de receber nutrientes, o que provoca a sua apoptose, a morte celular (FALCO et al., 2016; ZHENG et al., 2002; LLORET et al., 2015). O processo envolvido nesta hipótese é apresentada na Figura 1.3.



**Figura 1.3** Representação da hipótese da cascata de  $A\beta$  e da proteína Tau da doença de Alzheimer. As placas amiloides estimulam a ativação de quinases que transportam grupos fosfatos para o interior dos microtúbulos. Isso provoca a desvinculação da proteína Tau nos microtúbulos e, conseqüentemente, formação dos emaranhados neurofibrilares.

Estudos recentes indicam que a agregação de peptídeos da  $A\beta$  podem ser mediadas por íons metálicos, como os de cobre, ferro e zinco. Isso motivou o surgimento de uma nova hipótese, denominada de hipótese metálica da AD (CHEIGNON et al., 2018; DOMENICO et al., 2015; CUBINKOVA et al., 2018; FALCO et al., 2016; KURIAN; OBISESAN; CRADDOCK, 2017).

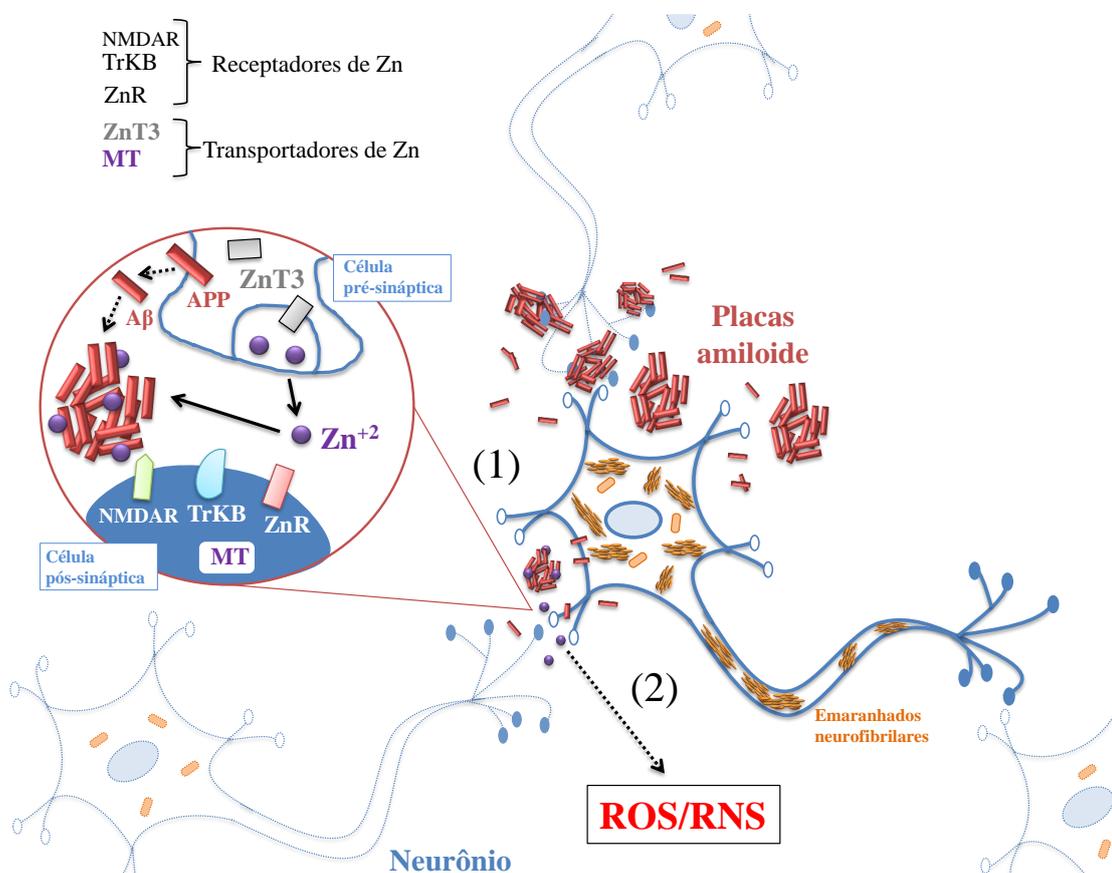
### 1.2.2 Hipótese metálica

Comumente, danos oxidativos devido ao estresse oxidativo são apresentados em indivíduos com doenças neurodegenerativas como a AD e a doença de Parkinson. Esse fato acontece, na maioria das vezes, devido ao fato do cérebro humano ser responsável pelo consumo de cerca de 20% do oxigênio que é absorvido pelo organismo (SIEGEL, 2011).

Em vista desse cenário, uma hipótese que têm se sobressaído atualmente é a metálica, que associa íons metálicos de cobre, ferro e zinco, ao agravamento de doenças neurodegenerativas tal como a AD. Uma proposta é que tais metais favorecem a agregação dos peptídeos da  $A\beta$ , ao mesmo tempo que possibilita a toxicidade dos mesmos. Em meio aquoso, foi verificado que íons metálicos de zinco e cobre provocam um aumento na taxa de agregação de peptídeos sintéticos. Esses íons metálicos, também são responsáveis por gerar espécies reativas, como as espécies reativas de oxigênio ROS (do inglês, *reactive oxygen species*) e espécies reativas de nitrogênio RNS (do inglês, *reactive nitrogen species*), contribuindo para o aumento do estresse oxidativo no meio cerebral. Além disso, as próprias placas amiloides têm sido reportadas como responsáveis pela geração de radicais livres (SMITH et al., 2000; CHRISTEN, 2000).

Dentre esses íons metálicos, o zinco é transportado naturalmente pela proteína ZnT3 da região nuclear do neurônio, passando pelos axônios e desprendido pela célula

pré-sináptica, sendo na sequência receptado pelas proteínas NMDAR, TrKB e ZnR, na célula pós-sináptica. Posteriormente, ele se liga a metaloproteína (MT) e é transportado a fim de desempenhar suas funções nos neurônios, como transferência de elétrons. O excesso de zinco no cérebro pode fazer com que as proteínas receptoras não consigam receber todo o zinco que deixa a célula pré-sináptica. Esse zinco, na forma de íon catiônico  $Zn^{+2}$ , pode-se ligar aos peptídeos da  $A\beta$  e, ao mesmo tempo, provocar o seu acúmulo. Esse processo é representado na [Figura 1.4](#). Assim como o zinco, o cobre também possui efeitos similares, embora o zinco se apresente em maior concentração na região cerebral. Além disso, em pacientes portadores de AD, observou-se que a concentração de zinco no cérebro é maior do que a da proteína ZnT3, comprometendo o equilíbrio no transporte do metal ([ASSAF; CHUNG, 1984](#); [SMIDT; RUNGBY, 2012](#); [SZEWCZYK, 2013](#)).

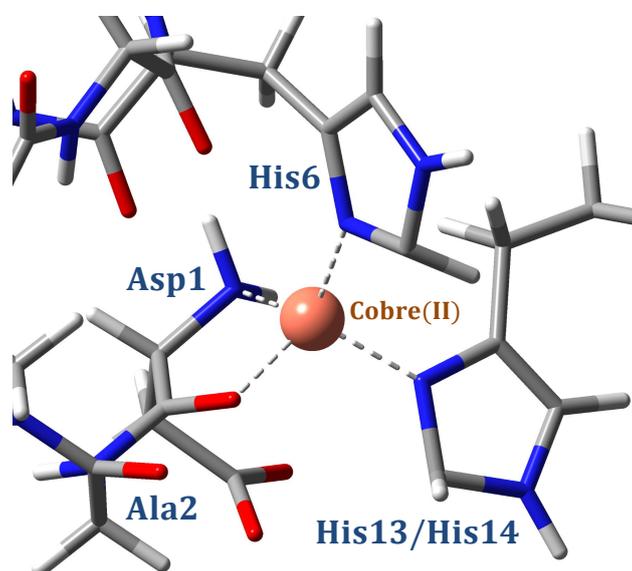


**Figura 1.4** Representação das hipóteses metálica da doença de Alzheimer. Nesta hipótese o acúmulo de íons metálicos no cérebro, tal como o zinco, é responsável pela formação das placas amiloides (1), que por sua vez desencadeia nas reações descritas por outras hipóteses, com a da cascata amiloide e da proteína Tau. Em adicional, esses íons metálicos são responsáveis pela geração de ROS e RNS (2).

Esse processo do estresse oxidativo é identificado prematuramente no cérebro de pacientes diagnosticados com AD, o que indica que as ROS e RNS devem ter um papel fundamental para o avanço dessa doença. Além disso, os estudos identificaram que produtos da oxidação de lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos na região cerebral têm

sido encontrados proporcionalmente ao aparecimento dos peptídeos da A $\beta$  (SMITH et al., 2000).

Outro metal que tem um papel importante na hipótese metálica da AD é o cobre, em especial o íon metálico cobre(II). Os modelos de coordenação mais aceitos para os complexos deste íon metálico com o peptídeo da A $\beta$ (1-42) são compostos formados, preferencialmente, pelo terminal amina -NH<sub>2</sub> do aspartato Asp1, o oxigênio do grupo CO adjacente da ligação peptídica dos aminoácidos Asp1-Ala2, o anel imidazol da histidina His6 e o anel imidazol de uma das histidinas His13 ou His14 (FALLER; HUREAU; BERTHOUMIEU, 2013; FALLER; HUREAU, 2009). Recentes trabalhos, experimentais e teóricos em dinâmica molecular, têm confirmado esse modelo (DREW; MASTERS; BARNHAM, 2009; HUY et al., 2016), que é representado na Figura 1.5.

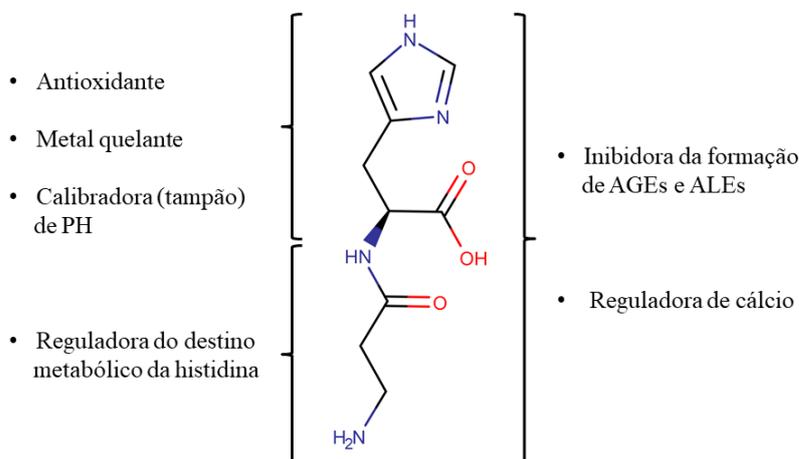


**Figura 1.5** Proposta de modelo de complexação da A $\beta$ (1-42) com o íon metálico cobre(II), em que participam da complexação o terminal -NH<sub>2</sub> do aspartato Asp1, o oxigênio do grupo CO adjacente da ligação peptídica dos aminoácidos Asp1-Ala2, a histidina His6 e uma das histidinas His13 ou His14.

Diante do arcabouço apresentado e devido ao caráter multifatorial da AD, tem-se crescido o interesse de estudar moléculas multialvo-dirigidas para o tratamento da AD (ROSINI et al., 2008; BAJDA et al., 2011; BOLOGNESI; CAVALLI; MELCHIORRE, 2009). Assim, escolheu-se, neste trabalho, realizar um estudo de moléculas multialvo para lidar com a complexação do íon metálico cobre(II) com o peptídeo da A $\beta$ (1-42), de forma a evitá-la, e com os danos oxidativos dos radicais livres que são gerados quando ocorre a complexação. Na próxima seção, são apresentadas duas moléculas multialvo que possuem propriedades que podem ser relevantes para lidar com a AD e que foram escolhidas para realização do estudo deste trabalho.

### 1.3 Moléculas multi-alvo: Carnosina e a Homocarnosina

A Carnosina, [Figura 1.6](#), é um dipeptídeo natural que consiste em uma  $\beta$ -alanina e L-histidina. Ela possui funções de reguladora de cálcio, antioxidante, redução da toxicidade de íons metálicos e inibidora de produtos finais de glicoxidação avançada AGEs (do inglês, *advanced glycoxidation end products*) e produtos finais de lipoxidação avançada ALEs (do inglês, *advanced lipoxidation end products*), entre outras funções. Portanto, foi proposto que ela atue como um agente terapêutico para muitos estados patológicos, incluindo cânceres, doenças neurodegenerativas, diabetes e esquizofrenia. Entretanto, devido a sua baixa concentração em algumas regiões do organismo, a sua ação pode ser limitada. A maior parte da Carnosina (na faixa de um milimolar) é produzida nos tecidos musculosos dos ossos e no bulbo olfativo, cerca de 99% da biodisponibilidade no organismo, sendo que uma pequena concentração é encontrada na região cerebral e em outros tecidos do corpo (de dez a mil vezes menor do que nos músculos). Além disso, ela possui uma vida útil menor que cinco minutos no corpo humano, sendo rapidamente clivada em  $\beta$ -alanina e L-histidina por enzimas carnosinases hidrolíticas. Com o avanço da idade, mais carnosinases hidrolíticas são produzidas pelo corpo humano, o que, conseqüentemente, diminui a quantidade da Carnosina no organismo. Portanto, há uma necessidade de sintetizar e analisar novas substâncias, superando a limitação da própria Carnosina ([BOLDYREV; ALDINI; DERAIVE, 2013](#)).

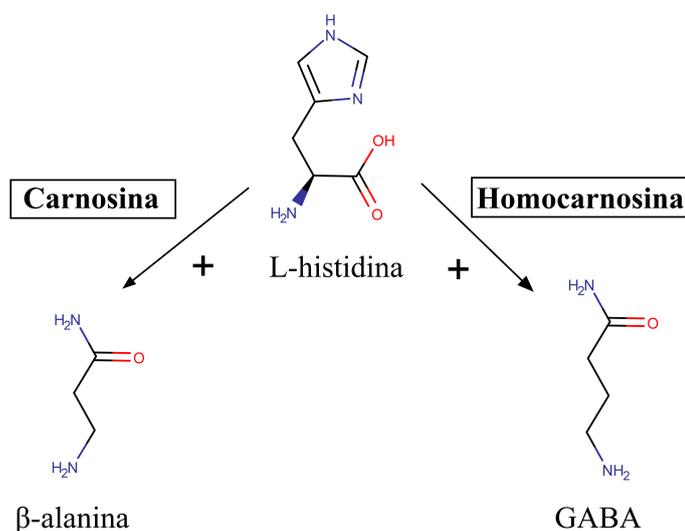


**Figura 1.6** Relação estrutura-atividade da Carnosina. O anel imidazólico é necessário para a atividade antioxidante, quelante de íons metálicos e tampão. A estrutura  $\beta$ -alanina regula o destino metabólico do resíduo L-histidina e a síntese de Carnosina. Tanto a  $\beta$ -alanina quanto a L-histidina atuam sinergicamente no efeito inibidor da formação de AGEs e ALEs.

A Carnosina possui alguns derivados naturais que desempenham funções similares no organismo, como a Anserina, Ofidina e a Homocarnosina. A Carnosina é a forma mais comum em humanos, a Anserina é a forma mais comum encontrada em pássaros e roedores

e a Ofidina é a mais comum em baleias, golfinhos e cobras. No sistema nervoso central, a forma mais comum é a Homocarnosina ( $\gamma$ -aminobutírico-L-histidina), provavelmente devido a maior disponibilidade dos componentes que a compõe, como a presença maior do ácido  $\gamma$ -aminobutírico no sistema nervoso central. Sua concentração no cérebro é de cerca de um milimolar, comparável com a concentração de Carnosina encontrada nos tecidos musculosos (BOLDYREV; ALDINI; DERAIVE, 2013).

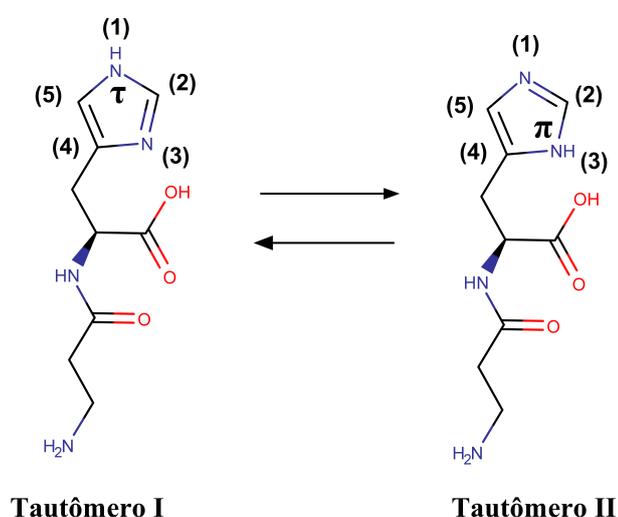
A Carnosina e a Homocarnosina são constituídas por uma estrutura de L-histidina. A diferença entre elas diz respeito ao restante da estrutura, em que a primeira é composta por uma  $\beta$ -alanina e a segunda por um GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico), como apresentado na Figura 1.7.



**Figura 1.7** Diferenças estruturais da Carnosina e Homocarnosina.

A Carnosina parece ter a capacidade de ativar a função cerebral ao superar a barreira hematoencefálica, alcançando o sistema nervoso central e ativando as células da glia. Essas células secretam neurotrofinas, ativando células neuronais indiretamente em resposta à Carnosina. Essa capacidade pode ser importante no tratamento da AD devido ao fato de que as espécies de beta amiloide neurotóxicas que se acumulam no cérebro dos pacientes podem resultar na desregulação da produção de citocinas pró-inflamatórias. As células gliais ativadas pela Carnosina podem apoiar a eliminação de espécies beta amiloide e desencadear a reparação de neurônios danificados durante a AD. Além disso, é reportado que a Carnosina apresenta propriedades antioxidante e quelantes de íons metálicos, tais como cobre(II), zinco(II) e níquel(II). Os íons metálicos de cobre e o zinco, em especial, são previstos como responsáveis pela oligomerização dos peptídeos da  $A\beta$  e, conseqüentemente, danificação de funções cerebrais, segundo a hipótese metálica da AD. Dessa forma, a Carnosina e seus derivados podem vir a contribuir para evitar ou atenuar alguns dos danos decorrentes da AD (BOLDYREV; ALDINI; DERAIVE, 2013).

As duas formas tautoméricas, do anel imidazol, da Carnosina, em sua forma neutra, são a  $N_\tau$  protonada (tautômero I), na posição 1, e a  $N_\pi$  protonada (tautômero II), na posição 3, apresentadas na [Figura 1.8](#). Estudos, em espectroscopia de Raman, indicam que ambos os tautômeros existem em pH neutro, indicando assim um equilíbrio entre as duas formas tautoméricas. Além disso, em pH de 7 a 9, o tautômero I é a espécie mais predominante (75%), sendo o tautômero II energeticamente menos estável que o tautômero I. Entretanto, esse equilíbrio tautomérico pode ser afetado na quelação de metais, prevalecendo, nessa situação, o tautômero II ([BOLDYREV; ALDINI; DERAIVE, 2013](#)).



**Figura 1.8** Formas tautoméricas do anel imidazol da Carnosina.

Com o objetivo de estudar moléculas que possam atuar na AD, tendo em vista a hipótese metálica, escolheu-se a Carnosina e a Homocarnosina, considerando suas formas tautoméricas, para investigar a atividade antioxidante dessas moléculas e a interação delas com o peptídeo da  $A\beta(1-42)$ , visando identificar a capacidade de bloquear a interação do peptídeo com o íon metálico cobre(II).

## 1.4 Radicais livres, antioxidantes e estresse oxidativo

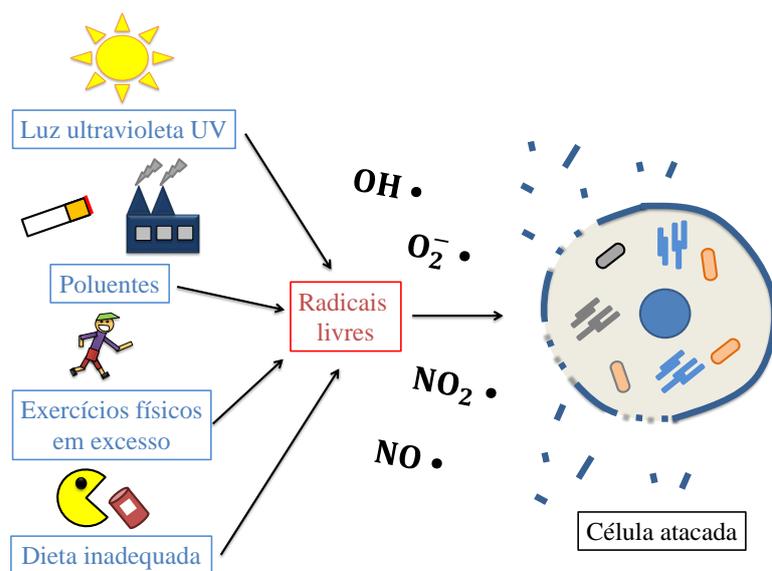
Nesta seção, são abordados os conceitos de radicais livres, antioxidantes e estresse oxidativo. Inicialmente, são apresentados os processos por meio dos quais são gerados radicais livres no organismo humano e quais seus efeitos a curto e longo prazos. Posteriormente, são apresentados os antioxidantes, que correspondem ao meio de defesa do organismo contra os radicais livres. Por fim, é discutido o estresse oxidativo e suas implicações.

### 1.4.1 Radicais livres

O termo radical livre denomina átomos ou moléculas que apresentam pelo menos um elétron desemparelhado na sua camada eletrônica de valência, a camada mais externa. Este elétron desemparelhado confere alta reatividade à maioria destas espécies químicas, que necessitam de número par de elétrons para atingir sua estabilidade. Assim, estas espécies químicas buscam se estabilizar doando ou abstraindo elétrons de outra espécie química por meio dos processos de oxidação ou redução, respectivamente. (CHEESEMAN; SLATER, 1993).

Radicais livres são gerados naturalmente no organismo humano, sendo a forma mais comum mediante a reação de combustão química por oxigênio. Esta reação é realizada pelas células no processo de conversão de nutrientes absorvidos em energia e por meio de reações com íons metálicos, como os de zinco, ferro e cobre, que catalisam sua formação (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006). Após serem formados, eles podem buscar estabilidade ligando-se ou sequestrando componentes moleculares biológicos que são fundamentais para o bom funcionamento do organismo, pertencentes as células, membranas, ao ácido desoxirribonucleico DNA (do inglês, *desoxyribonucleic acid*), proteínas, lipídeos, carboidratos, entre outros (FERREIRA; MATSUBARA, 1997). Mesmo que na maior parte dos casos os radicais livres atuem de forma deletéria e estejam associados ao envelhecimento e a doenças, tais como cânceres, cardiopatias, Parkinson, anemia falciforme, AD (PHAM-HUY; HE; PHAM-HUY, 2008), atualmente, entende-se que eles desempenham papéis importantes na homeostase do organismo, isto é, no equilíbrio das funções biológicas do corpo do humano (MCCORD, 2000). Além disso, alguns radicais livres são produzidos, enzimaticamente, com o propósito de atuar contra patógenos, auxiliando o sistema imunitário (AKAIKE, 2001; KNIGHT, 2000).

Há também a geração de radicais livres devido à influência de fontes externas, que induzem suas sínteses no organismo. Isso pode ocorrer pelo contato excessivo com radiação ultravioleta, dieta inadequada, poluentes, exercícios físicos em excesso, absorção de solventes utilizados em indústrias, pesticidas, tabagismo, entre outras causas (RICE-EVANS et al., 1995; KALRA; CHAUDHARY; PRASAD, 1991; POLJŠAK; DAHMANE, 2012). Na Figura 1.9, é apresentada uma representação simples de causas de geração de radicais livres.



**Figura 1.9** Representação de algumas das causas de geração de radicais livres no organismo, que podem atacar as células e causar sua desestruturação.

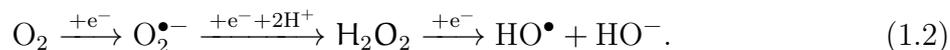
Os principais radicais livres são de três tipos: ROS, RNS e espécies reativas de enxofre RSS (do inglês, *reactive sulfur species*). Entre as ROS, pode-se destacar os radicais hidroxila  $\text{HO}\cdot$ , ânion superóxido  $\text{O}_2^{\bullet-}$  e, embora não seja considerado exatamente um radical, o peróxido de hidrogênio  $\text{H}_2\text{O}_2$  e o oxigênio singlete  $\text{O}_2$ , que são fortes agentes oxidantes da mesma relevância que os radicais livres. O símbolo  $\cdot$  é utilizado para representar a presença de um elétron desemparelhado na espécie química. Dentre as RNS, pode-se destacar os radicais óxido nítrico  $\text{NO}\cdot$ , dióxido de nitrogênio  $\text{NO}_2\cdot$  e o peroxinitrito  $\text{ONOO}^-$ , que não é um radical livre mas é um potente oxidante (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006). As RSS são denominadas de radicais tiíla  $\text{RS}\cdot$  e são formadas normalmente pela reação de ROS com tióis, compostos orgânicos que possuem grupo  $-\text{SH}$  (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006; GILES; TASKER; JACOB, 2001; VASCONCELOS et al., 2007).

As reações em que ocorrem transferência de elétrons são importantes para o organismo, pois produzem diferenças de concentrações iônicas por meio de uma membrana celular. Estas reações são do tipo redox, isto é, de oxidação e redução. Nestas reações, os elétrons são transportados de um doador inicial até um aceitador final por meio de uma série de agentes intermediários. Em grande parte dos casos, o aceitador final é o oxigênio molecular  $\text{O}_2$  que possui alto potencial redox (CADENAS; DAVIES, 2000). De fato, o  $\text{O}_2$ , após receber quatro elétrons ( $e^-$ ) e quatro prótons ( $\text{H}^+$ ), produz duas moléculas de água ( $\text{H}_2\text{O}$ ), conforme a equação



Os elétrons que são transferidos nestas reações, em maior parte, são adquiridos a partir dos componentes químicos adquiridos por meio da alimentação. Nestes processos, as biomoléculas fornecidas pelos alimentos, juntamente com o  $\text{O}_2$ , passam por reações do tipo redox. Em processos intermediários, em que ocorrem a redução parcial do  $\text{O}_2$ , podem

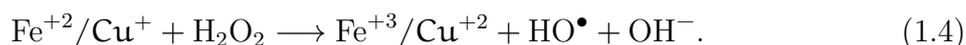
ser produzidos radicais livres como o  $O_2^{\bullet-}$ , o  $H_2O_2$  e a  $HO^{\bullet}$  (CHEIGNON et al., 2018). Exemplificando,



O  $H_2O_2$ , embora não seja um radical livre, pois não possui elétron desemparelhado nas camadas mais externas, atua como intermediário na reação de redox do  $O_2^{\bullet-}$ , promovendo a geração de  $HO^{\bullet}$ , que consiste em um dos radicais livres mais deletério ao organismo. Esta reação é denominada de reação de Haber-Weiss (BARBOSA et al., 2010), simplificada na forma



Quando é formado  $HO^{\bullet}$  a partir de uma reação catálise realizada por aquo-complexos de ferro ou cobre  $Fe^{+2}/Cu^{+1}$  com  $H_2O_2$ , a reação é denominada de reação de Fenton (BARBOSA et al., 2010), simplificada na forma



Diversas reações semelhantes podem gerar outras espécies reativas, em algumas delas os próprios radicais livres são responsáveis por gerarem outros, podendo serem menos ou mais deletérios ao organismo, como, por exemplo, reações do  $O_2^{\bullet-}$  com  $NO^{\bullet}$ , que geram a espécie reativa  $ONOO^-$  (BARBOSA et al., 2010).

Para manter o equilíbrio no organismo, o mesmo dispõe de sistema de defesa antioxidante, que desempenha o papel de regular a ação de radicais livres no organismo, buscando estabilizá-los e promover a homeostase. As reações desempenhadas pelas substâncias antioxidantes podem ser tanto por meio de oxidação quanto por redução (CERQUEIRA; MEDEIROS; AUGUSTO, 2007).

### 1.4.2 Antioxidantes

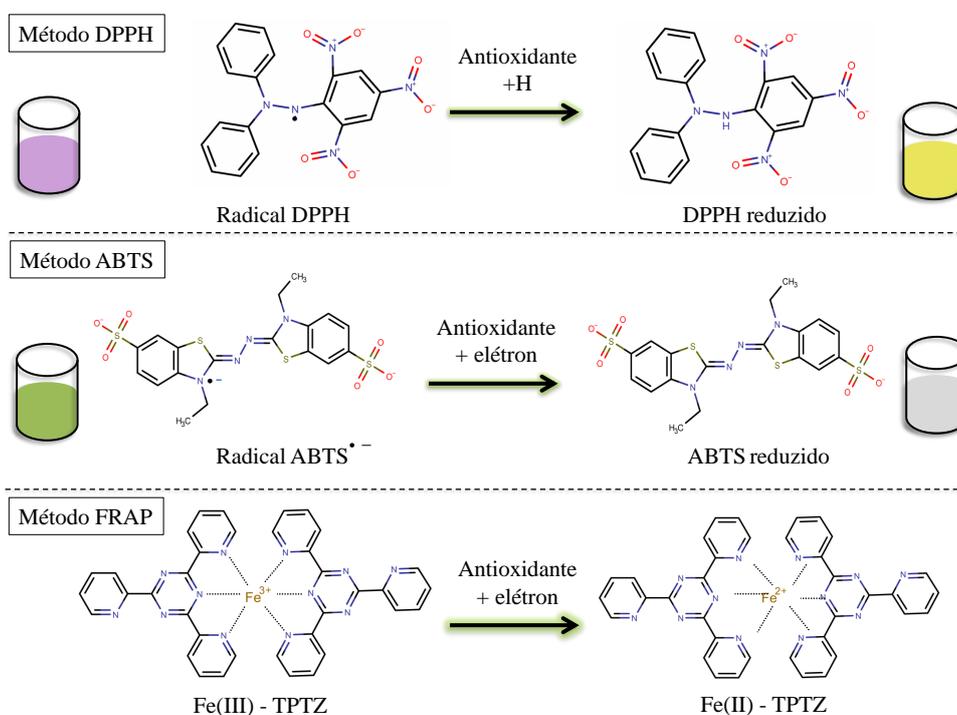
Os antioxidantes são substâncias que possuem como principal papel inibir ou retardar a oxidação no organismo e são classificados em dois tipos: enzimáticos e não enzimáticos. O primeiro é composto por enzimas que são produzidas pelo próprio organismo, enquanto o segundo corresponde a compostos de origem externa ao organismo, como as vitaminas, beta-carotenos e flavonoides, encontrados em frutas e vegetais (CERQUEIRA; MEDEIROS; AUGUSTO, 2007).

Os antioxidantes podem atuar no organismo de duas formas: como agente preventivo, atuando sobre os radicais livres antes que causem algum dano, ou como agente reparador, atuando de forma a reparar os danos causados pelos radicais livres. São exem-

plos, do primeiro tipo de antioxidante, a vitamina E, a catalase, a glutatona, o superóxido dismutase e a glutatona peroxidase. Do segundo tipo, a vitamina C, a glutatona redutase e, novamente, a glutatona peroxidase (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; FANG; YANG; WU, 2002).

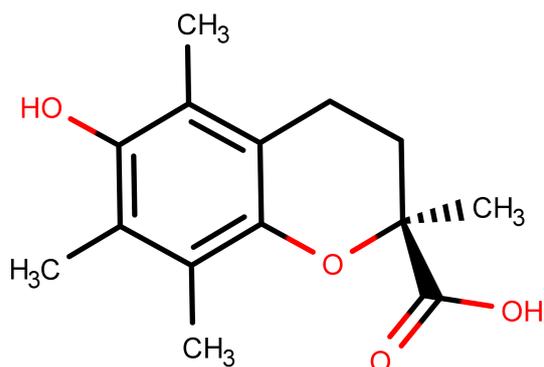
A determinação da atividade antioxidante de uma substância pode ser verificada experimentalmente por uma série de métodos (GUTTERIDGE; HALLIWELL, 1985), dentre eles pode-se destacar os métodos (apresentados na Figura 1.10):

- (1) Reação com o radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil), em que o antioxidante teste é colocado para reagir com o radical DPPH em um processo de doação de átomo de hidrogênio para o radical, modificando a coloração do meio de violeta para amarelo claro quanto maior for a atividade do antioxidante.
- (2) Reação com o radical ABTS<sup>•+</sup> (cátion ácido 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico), em que o antioxidante teste, de natureza lipofílica ou hidrofílica, é colocado para reagir com o ABTS<sup>•+</sup> em um processo de doação de um elétron para o radical, modificando a coloração do meio de verde para incolor quanto maior for a atividade do antioxidante.
- (3) Capacidade de redução férrica do plasma FRAP (do inglês, *ferric reducing antioxidant power*), que determina a redução do ferro em fluidos biológicos e soluções aquosas de compostos em uma reação de doação de elétrons.



**Figura 1.10** Representação dos métodos de determinação de atividade antioxidante DPPH, ABTS e FRAP.

Estes métodos de determinação de atividade antioxidante, normalmente, utilizam em conjunto outro método, denominado de capacidade antioxidante equivalente ao Trolox TEAC (do inglês, *Trolox equivalent antioxidant capacity*). Nesse método, a molécula hidrofílica ácido 6 hidróxi-2,5,7,8 tetrametilcromano-2-carboxílico, apresentada na [Figura 1.11](#), é utilizada como antioxidante de referência para determinar o capacidade antioxidante da substância teste ([GUTTERIDGE; HALLIWELL, 1985](#)).



**Figura 1.11** Representação estrutural 2D da molécula antioxidante de referência para testes de capacidade antioxidante, o Trolox (ácido 6 hidróxi-2,5,7,8 tetrametilcromano-2-carboxílico).

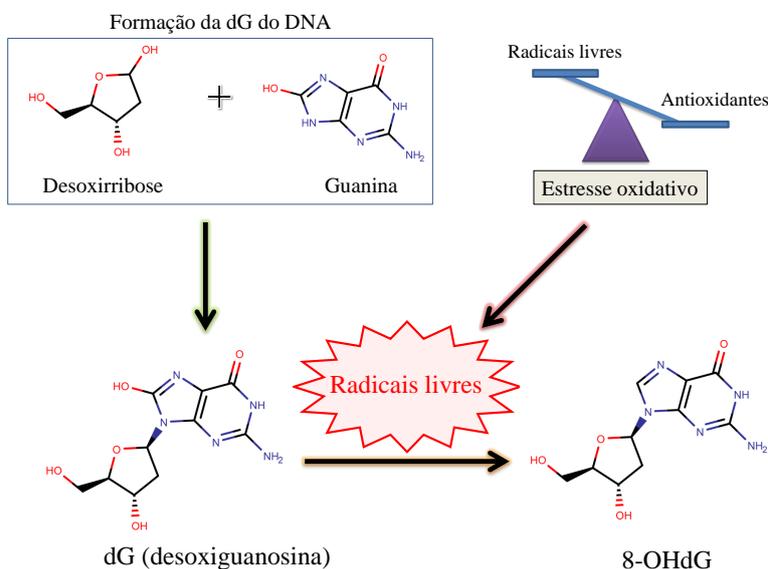
É esperado que, em condições normais, o organismo produza quantidades suficientes de antioxidantes para a homeostase. Entretanto, sob ação de agentes externos ou devido a disfunções internas no organismo pode ocorrer seu desequilíbrio. Neste caso, o organismo pode produzir radicais livres em excesso ou mesmo deixar de produzir antioxidantes de forma regular. Qualquer um destes fatores pode levar o organismo ao denominado estresse oxidativo ([FERREIRA; MATSUBARA, 1997](#)).

### 1.4.3 Estresse oxidativo

O estresse oxidativo ocorre quando há desequilíbrio entre os radicais livres e os antioxidantes. Esta situação pode ocorrer devido à geração excessiva de radicais livres decorrente de uma disfunção interna no organismo, interferência de agente externo ou algum problema que implique na diminuição da produção de antioxidantes ([FERREIRA; MATSUBARA, 1997](#)). O estresse oxidativo encontra-se ligado a diversos tipos de doenças tais como cânceres, cardiopatias, Parkinson, anemia falciforme, AD, entre outras ([PHAM-HUY; HE; PHAM-HUY, 2008](#); [CHEIGNON et al., 2018](#); [DOMENICO et al., 2015](#); [CUBINKOVA et al., 2018](#); [FALCO et al., 2016](#); [KURIAN; OBISESAN; CRADDOCK, 2017](#)).

A identificação de estresse oxidativo, normalmente, é realizada por meio de marcadores que definem o desequilíbrio entre radicais livres e antioxidantes, que leva à oxidação de biomoléculas que produzem metabólitos específicos que podem ser identificados. Estes marcadores são derivados, sobretudo, da oxidação de lipídeos, proteínas e do DNA ([GUTTERIDGE; HALLIWELL, 1985](#); [MAYNE, 2003](#)).

Entre os marcadores derivados da oxidação de lipídeos, pode-se destacar a formação de grupos aldeídos como o malondialdeído, hidrocarbonetos voláteis e a lipoproteína de baixa densidade oxidada, conhecida como o colesterol “ruim”. Em relação aos marcadores derivados de oxidação de proteínas, pode-se citar a presença de grupos carbonilas e de 3-nitrotirosina. Em relação aos marcadores derivados da oxidação do DNA, pode-se citar a presença da base 5-HMdU (5-hidroximetil-2'-desoxiuridina) resultante da ação à timina e da base 8-OHdG (8-hidroxi-2'-deoxiguanosina) à guanina presente na dG (desoxiguanosina), ambos identificados em testes de urina por meio da cromatografia líquida de alta eficiência HPLC (do inglês, *high performance liquid chromatography*) (GUTTERIDGE; HALLIWELL, 1985; MAYNE, 2003; WISEMAN; HALLIWELL, 1996). Um exemplo representativo deste último pode ser visualizado na Figura 1.12.



**Figura 1.12** Representação de um marcador de estresse oxidativo devido a oxidação do ácido nucleico guanina presente na dG. Nesta situação, a dG é reduzida pela ação de radicais livres para 8-OHdG.

## Noções de física atômica e molecular

---

Neste capítulo é apresentada a fundamentação teórica e computacional utilizadas neste trabalho. Inicialmente, é formulado o problema eletrônico, sendo construído por meio de algumas aproximações. Em seguida, é apresentada uma solução da equação de Schrödinger eletrônica por meio do formalismo de Hartree-Fock. Posteriormente, apresentamos o conjunto de funções de base e o nível de cálculo que são empregados nos cálculos computacionais neste trabalho.

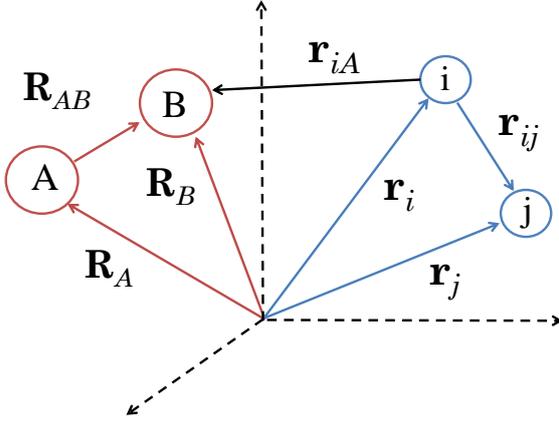
### 2.1 O problema eletrônico

---

O principal objetivo de qualquer problema molecular em Mecânica Quântica é resolver a equação de Schrödinger dependente ou independente do tempo (SZABO; OSTLUND, 1996). Para um sistema molecular composto de  $N$  elétrons com localizações representadas por um conjunto de coordenadas  $\mathbf{r} \equiv \{\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N\}$  e  $M$  núcleos com localizações representadas por um conjunto de coordenadas  $\mathbf{R} \equiv \{\mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \dots, \mathbf{R}_M\}$ , a equação de Schrödinger independente do tempo e sem correções é (SZABO; OSTLUND, 1996)

$$\hat{H}\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}), \quad (2.1)$$

em que  $\hat{H}$  representa o operador hamiltoniano,  $E$  a energia total do sistema e  $\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R})$  a autofunção de onda do respectivo sistema molecular. Um exemplo representativo de um sistema molecular é apresentado na [Figura 2.1](#).



**Figura 2.1** Representação de coordenadas de um sistema molecular com núcleos A e B e elétrons i e j. A interação é considerada aos pares e leva em conta cada um dos pares de núcleo-núcleo, núcleo-elétron e elétron-elétron.

Precisamente, o hamiltoniano  $\hat{H}$  é da forma

$$\begin{aligned} \hat{H} = & -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{i=1}^N \frac{1}{m_e} \nabla_i^2 - \frac{\hbar^2}{2} \sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 - \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_{iA}|} + \\ & + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{R}_{AB}|} + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|}, \end{aligned} \quad (2.2)$$

em que  $\hbar$  é a constante de Planck reduzida ( $\hbar/2\pi$ ),  $m_e$  é a massa de um elétron,  $M_A$  é a massa do núcleo A,  $Z_A$  é o número atômico do núcleo A,  $e$  é a carga em módulo de um elétron,  $\nabla_i^2 \equiv \sum_{k=1}^3 \partial^2/\partial r_k^2$  e  $\nabla_A^2 \equiv \sum_{k=1}^3 \partial^2/\partial R_k^2$ . Na Equação (2.2), o primeiro termo representa a energia cinética dos elétrons, o segundo a energia cinética dos núcleos, o terceiro a atração coulombiana entre elétrons e núcleos, o quarto a repulsão coulombiana entre os núcleos e o quinto a repulsão coulombiana entre os elétrons. Os termos cinéticos são obtidos a partir da definição canônica de operador de energia cinética  $\hat{T} \equiv \hat{\mathbf{p}}^2/2\mathbf{m}$ , sendo que  $\hat{\mathbf{p}} \equiv -i\hbar\nabla$  (SAKURAI; NAPOLITANO, 2014). O potencial coulombiano é obtido por meio da definição usual de interação coulombiana entre cargas elétricas  $U(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j) = q_i q_j / 4\pi\epsilon_0 |\mathbf{r}_{ij}|$  (JACKSON, 1999). Tradicionalmente, é comum utilizar unidades atômicas (SZABO; OSTLUND, 1996), sendo  $e = m_e = \hbar = 1/4\pi\epsilon_0 = 1$ , de forma que (2.2) pode ser reescrita na forma

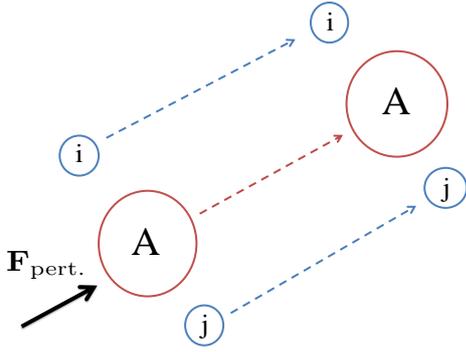
$$\begin{aligned} \hat{H} = & -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_{iA}|} + \\ & + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{R}_{AB}|} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|}. \end{aligned} \quad (2.3)$$

Em razão do acoplamento elétrons-núcleos, a Equação (2.1) com o operador hamiltoniano dado em (2.3) se torna impossível de ser resolvida de forma analítica e até mesmo numérica. Desta forma, algumas considerações e aproximações devem ser realizadas para obter uma solução conveniente. Uma primeira consideração que normalmente é feita é supor que a

autofunção de onda pode ser separada em uma autofunção de onda que descreve a parte eletrônica  $\Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})$  e outra que descreve a parte nuclear  $\Psi_N(\mathbf{R})$ . De tal forma que

$$\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \Psi_N(\mathbf{R}), \quad (2.4)$$

em que a autofunção de onda eletrônica  $\Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})$  depende parametricamente das coordenadas nucleares  $\mathbf{R}$ . Este processo é denominado de expansão adiabática (KOISOS, 1970). Nessa expansão assume-se que se a perturbação realizada no sistema for suficientemente lenta, então o sistema deve reconfigurar-se de forma que seu auto-estado (a autofunção de onda) é conservado. Fisicamente tal aproximação é justificada pela massa menor e, conseqüentemente, velocidade maior dos elétrons em relação aos núcleos. Se uma pequena perturbação ocorrer no sistema os elétrons por serem mais rápidos possuem um tempo maior para reconfigurar-se as mudanças de posições nucleares. Uma representação dessa aproximação é apresentada na Figura 2.2.



**Figura 2.2** Representação da aproximação adiabática. Se um sistema é perturbado por uma força  $\mathbf{F}_{\text{pert.}}$  de forma suficientemente lenta então os elétrons,  $i$  e  $j$ , se reconfiguram em relação a mudança de coordenadas do núcleo,  $A$ , de tal forma que o auto-estado do sistema permaneça inalterado.

Considerando a atuação do operador laplaciano  $\nabla_A^2$ , da Equação (2.3), sobre  $\Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \Psi_N(\mathbf{R})$  tem-se que

$$\begin{aligned} \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \Psi_N(\mathbf{R}) &= \frac{1}{M_A} \Psi_N(\mathbf{R}) \nabla_A^2 \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) + \frac{1}{M_A} \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \nabla_A^2 \Psi_N(\mathbf{R}) + \\ &+ \frac{1}{M_A} [2 \nabla_A \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \cdot \nabla_A \Psi_N(\mathbf{R})]. \end{aligned} \quad (2.5)$$

Como consequência da aproximação adiabática, os termos  $\nabla_A \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})$  e  $\nabla_A^2 \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})$  variam muito lentamente com a distância internuclear  $\mathbf{R}$ . Além disso, esses termos estão divididos pela massa nuclear  $M_A$  que é da ordem de 1840 vezes a massa do elétron. Logo, é razoável supor que

$$\frac{1}{M_A} \Psi_N(\mathbf{R}) \nabla_A^2 \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \approx 0 \quad (2.6)$$

e

$$\frac{1}{M_A} [2 \nabla_A \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \cdot \nabla_A \Psi_N(\mathbf{R})] \approx 0. \quad (2.7)$$

A eliminação desses dois termos permite desacoplar a função de onda eletrônica da

nuclear, sendo esta aproximação denominada aproximação de Born-Oppenheimer (BORN; OPPENHEIMER, 1927). De forma que a Equação (2.5) pode ser escrita como

$$\frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \Psi_N(\mathbf{R}) \approx \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 \Psi_N(\mathbf{R}). \quad (2.8)$$

A partir de (2.8), e definindo  $\Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \equiv \Psi_e$  e  $\Psi_N(\mathbf{R}) \equiv \Psi_N$ , pode-se reescrever a equação (2.1) como

$$\begin{aligned} & - \Psi_N \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 \Psi_e - \Psi_e \frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 \Psi_N - \Psi_e \Psi_N \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_{iA}|} + \\ & + \Psi_e \Psi_N \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{R}_{AB}|} + \Psi_e \Psi_N \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|} = E \Psi_e \Psi_N. \end{aligned} \quad (2.9)$$

Dividindo a equação (2.9) por  $\Psi_e \Psi_N$  obtém-se

$$\begin{aligned} & - \frac{1}{2} \frac{1}{\Psi_e} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 \Psi_e - \frac{1}{2} \frac{1}{\Psi_N} \sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 \Psi_N - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_{iA}|} + \\ & + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{R}_{AB}|} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|} = E. \end{aligned} \quad (2.10)$$

Separando a parte eletrônica da parte nuclear

$$\begin{aligned} & - \frac{1}{2} \frac{1}{\Psi_e} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 \Psi_e - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_{iA}|} + \\ & + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|} = E - \frac{1}{2} \frac{1}{\Psi_N} \sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 \Psi_N - \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{R}_{AB}|} = E(\mathbf{R}), \end{aligned} \quad (2.11)$$

em que  $E(\mathbf{R})$  é a constante de separação. De forma que, explicitando agora a dependência das coordenadas, obtemos uma equação de Schrödinger eletrônica

$$\left( -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_{iA}|} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|} \right) \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) = E(\mathbf{R}) \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \quad (2.12)$$

e uma equação de Schrödinger nuclear

$$\left[ E(\mathbf{R}) + \frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{R}_{AB}|} \right] \Psi_N(\mathbf{R}) = E \Psi_N(\mathbf{R}). \quad (2.13)$$

O termo  $E(\mathbf{R})$  é interpretado como sendo um potencial gerado pelos elétrons e corresponde às energias eletrônicas (SZABO; OSTLUND, 1996). Pode-se, assim, definir um potencial efetivo  $V(\mathbf{R})$  (SZABO; OSTLUND, 1996), dado por

$$V(\mathbf{R}) \equiv E(\mathbf{R}) + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{R}_{AB}|}. \quad (2.14)$$

Assim, a Equação (2.13) pode ser escrita como

$$\left[ \frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 + V(\mathbf{R}) \right] \Psi_N(\mathbf{R}) = E \Psi_N(\mathbf{R}). \quad (2.15)$$

A equação (2.15) descreve o movimento translacional, rotacional e vibracional do sistema molecular. Desta forma, o problema molecular está devidamente caracterizado. Resolvendo a equação de Schrödinger eletrônica (2.12) obtém-se a energia  $E(\mathbf{R})$  e, conseqüentemente, obtém-se  $V(\mathbf{R})$ . Para cada conjunto de coordenadas  $\mathbf{R}$ , a equação de Schrödinger eletrônica é resolvida e um conjunto de energias é obtido. Com isso, pode-se resolver a equação de Schrödinger nuclear, Equação (2.15), e determinar as propriedades rotacionais, vibracionais e translacionais do sistema como um todo (SZABO; OSTLUND, 1996). Neste trabalho, para os objetivos propostos, o interesse é centrado no problema eletrônico e, portanto, na resolução da equação de Schrödinger eletrônica.

Definindo o denominado operador de uma partícula na Equação (2.12) como sendo

$$\hat{h}(\mathbf{r}_i) = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_{iA}|}, \quad (2.16)$$

têm-se que a equação de Schrödinger eletrônica pode ser escrita como

$$\left( \hat{h}(\mathbf{r}_i) + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|} \right) \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) = E(\mathbf{R}) \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}). \quad (2.17)$$

A energia eletrônica  $E(\mathbf{R})$  pode ser obtida multiplicando  $[\Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})]^*$  pela esquerda da Equação (2.17) e integrando em relação a  $\mathbf{r}$ , assumindo que a função de onda é ortonormalizada, de forma que

$$\begin{aligned} E(\mathbf{R}) &= \sum_i \int d\mathbf{r} [\Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})]^* \hat{h}(\mathbf{r}_i) \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) + \\ &+ \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \int d\mathbf{r} [\Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})]^* \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|} \Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}). \end{aligned} \quad (2.18)$$

## 2.2 O formalismo de Hartree–Fock

Um dos primeiros modelos que alcançou relativo sucesso em resolver a equação eletrônica de Schrödinger e representar a estrutura eletrônica de um sistema microscópico foi o de Hartree-Fock (HF), proposto por Douglas Rayner Hartree (HARTREE, 1947) e Vladimir Aleksandrovich Fock (FADDEEV; KHALFIN; KOMAROV, 2004). Esse modelo constituiu uma primeira aproximação para modelos mais apurados desenvolvidos posteriormente.

Para resolver a equação de Schrödinger eletrônica, recorre-se a teoria dos orbitais moleculares (SZABO; OSTLUND, 1996). Tal teoria supõe que a autofunção de onda de um sistema de  $N$  elétrons é composta pelo produto direto das autofunções de onda eletrônicas de cada um dos  $N$  elétrons. Essa construção é usualmente denominada de produto de Hartree (SZABO; OSTLUND, 1996) e permite trocar o problema de obter a autofunção de onda de  $N$  elétrons pelo problema de obter  $N$  autofunções de onda de um elétron. Nesse formalismo, cada elétron é caracterizado pela sua respectiva autofunção de onda representada por  $\psi_{\mathbf{a}}(\mathbf{r}_i)$ , sendo que o índice subscrito da autofunção de onda representa o estado eletrônico ocupado pelo elétron (sendo  $\mathbf{a} = 1, \dots, N$ ) e  $\mathbf{r}_i$  a coordenada cartesiana do elétron  $i = 1, 2, \dots, N$ . Por simplificação de notação, a autofunção de onda eletrônica  $\Psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})$  é representada a partir de agora como  $\Psi(\mathbf{r})$ . De forma que (SZABO; OSTLUND, 1996)

$$\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) = \psi_1(\mathbf{r}_1)\psi_2(\mathbf{r}_2) \cdots \psi_N(\mathbf{r}_N). \quad (2.19)$$

A autofunção de onda (2.19) não leva em consideração o *spin* de cada elétron. Para adicioná-lo, é conveniente observar o caso de um sistema de 2 elétrons (SZABO; OSTLUND, 1996). Supondo que o elétron 1 ocupa o orbital 1 com função de *spin*  $\alpha(\omega_i)$ , que corresponde ao *spin* para cima (do inglês *spin up*), e o elétron 2 ocupa o orbital 2 com função de *spin*  $\beta(\omega_i)$ , que corresponde ao *spin* para baixo (do inglês, *spin down*). Essas funções de *spin* são ortonormalizadas de tal forma que

$$\int d\omega_i \alpha^*(\omega_i)\alpha(\omega_i) = \int d\omega_i \beta^*(\omega_i)\beta(\omega_i) = 1 \quad (2.20)$$

e

$$\int d\omega_i \alpha^*(\omega_i)\beta(\omega_i) = \int d\omega_i \beta^*(\omega_i)\alpha(\omega_i) = 0. \quad (2.21)$$

Assim, a autofunção de onda  $\psi_{\mathbf{a}}(\mathbf{r}_1)$  é agora representada por  $\psi_{\mathbf{a}}^{\alpha}(\mathbf{x}_1)$  e é dada pelo produto da autofunção de onda antiga com a função de *spin*  $\alpha(\omega_1)$ , isto é,

$$\psi_{\mathbf{a}}^{\alpha}(\mathbf{x}_1) = \psi_{\mathbf{a}}(\mathbf{r}_1)\alpha(\omega_1). \quad (2.22)$$

Nesta notação,  $\mathbf{x}_i = (\mathbf{r}_i, \omega_i)$  representa a dependência da autofunção de onda da coordenada espacial e coordenada de *spin*. Analogamente, para o segundo elétron, a autofunção de onda deve ser  $\psi_2^\beta(\mathbf{x}_2) = \psi_2(\mathbf{r}_2)\beta(\omega_2)$ . Essas novas autofunções de onda são denominadas de *spin orbital* (SZABO; OSTLUND, 1996). Assim, a função de onda total para dois elétrons  $\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2)$  é dada por

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = \psi_1(\mathbf{r}_1)\alpha(\omega_1)\psi_2(\mathbf{r}_2)\beta(\omega_2). \quad (2.23)$$

A autofunção de onda total eletrônica deve contemplar todas as possibilidades, isto é, cada elétron pode estar ou com *spin*  $\alpha(\omega_i)$  ou  $\beta(\omega_i)$ . De forma que a autofunção de onda total deve ser da forma

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = \frac{1}{2^{1/2}}[\psi_1(\mathbf{r}_1)\alpha(\omega_1)\psi_2(\mathbf{r}_2)\beta(\omega_2) + \psi_1(\mathbf{r}_2)\alpha(\omega_2)\psi_2(\mathbf{r}_1)\beta(\omega_1)] \quad (2.24)$$

ou, simplesmente,

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = \frac{1}{2^{1/2}}[\psi_1^\alpha(\mathbf{x}_1)\psi_2^\beta(\mathbf{x}_2) + \psi_1^\alpha(\mathbf{x}_2)\psi_2^\beta(\mathbf{x}_1)]. \quad (2.25)$$

O fator  $1/2^{1/2}$  surge da normalização da autofunção de onda  $\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2)$ . Essa formulação, contudo, não satisfaz o princípio da exclusão de Pauli, no qual o sinal da autofunção de onda deve ser trocado para cada mudança de posição de pares de elétrons. Para contornar este problema modifica-se a autofunção de onda de tal forma que ela seja uma soma convenientemente construída com sinais positivos e negativos ao longo do soma (SZABO; OSTLUND, 1996). Assim, a função de onda total do sistema, Equação (2.23), passa a ser

$$\begin{aligned} \Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N) &= \frac{1}{(\mathbf{N}!)^{1/2}}[\psi_1^\alpha(\mathbf{x}_1)\psi_2^\beta(\mathbf{x}_2) \dots \psi_N^\beta(\mathbf{x}_N) + \dots \\ &\quad - \psi_1^\alpha(\mathbf{x}_2)\psi_2^\beta(\mathbf{x}_1) \dots \psi_N^\beta(\mathbf{x}_N) + \dots \\ &\quad + \psi_1^\alpha(\mathbf{x}_N)\psi_2^\beta(\mathbf{x}_2) \dots \psi_N^\beta(\mathbf{x}_1)], \end{aligned} \quad (2.26)$$

sendo que  $1/(\mathbf{N}!)^{1/2}$  é o fator de normalização no caso geral e  $\mathbf{N}!$  representa a quantidade de combinações possíveis de combinar autofunções de onda espaciais com funções de *spin*. A forma da Equação (2.26) sugere que ela pode ser representada em termos de um determinante, denominado de determinante de Slater (SLATER, 1929). De forma que

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = \frac{1}{(\mathbf{N}!)^{1/2}} \det \begin{bmatrix} \psi_1^\alpha(\mathbf{x}_1) & \psi_2^\beta(\mathbf{x}_1) & \dots & \psi_N^\beta(\mathbf{x}_1) \\ \psi_1^\alpha(\mathbf{x}_2) & \psi_2^\beta(\mathbf{x}_2) & \dots & \psi_N^\beta(\mathbf{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \psi_1^\alpha(\mathbf{x}_N) & \psi_2^\beta(\mathbf{x}_N) & \dots & \psi_N^\beta(\mathbf{x}_N) \end{bmatrix}. \quad (2.27)$$

A partir desta formulação, em que a autofunção de onda  $\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)$  pode ser escrita em termos de um determinante de Slater, e devido a indistinguibilidade dos elétrons pode-se demonstrar que a energia eletrônica  $E(\mathbf{R})$ , Equação (2.18), pode ser escrita como

$$\begin{aligned} E(\mathbf{R}) &= \sum_{a=1}^N \int d\mathbf{r}_i [\psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i)]^* \hat{h}(\mathbf{x}_i) \psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i) + \\ &+ \frac{1}{2} \sum_{a=1}^N \sum_{b=a}^N \left\{ \int d\mathbf{x} [\psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i)]^* [\psi_b^\alpha(\mathbf{x}_j)]^* \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|} \psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i) \psi_b^\alpha(\mathbf{x}_j) + \right. \\ &\left. - \int d\mathbf{x} [\psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i)]^* [\psi_b^\alpha(\mathbf{x}_j)]^* \frac{\hat{P}_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|} \psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i) \psi_b^\alpha(\mathbf{x}_j) \right\}. \end{aligned} \quad (2.28)$$

O termo  $\hat{P}_{ij}$  representa o operador de permutação, que troca a coordenada  $\mathbf{r}_j$  de um elétron pela coordenada  $\mathbf{r}_i$ , isto é, ele troca dois elétrons de lugares. Definindo as quantidades

$$H_{aa}^{\text{core}} = \int d\mathbf{x}_i [\psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i)]^* \hat{h}(\mathbf{x}_i) \psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i), \quad (2.29)$$

$$\mathcal{J}_{ab} = \int d\mathbf{x} [\psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i)]^* [\psi_b^\alpha(\mathbf{x}_j)]^* \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|} \psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i) \psi_b^\alpha(\mathbf{x}_j) \quad (2.30)$$

e

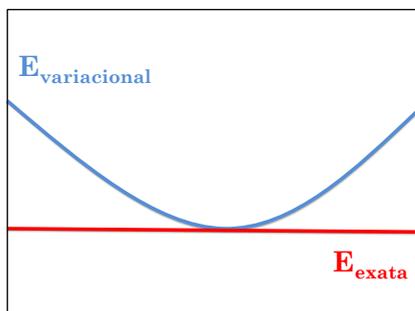
$$\mathcal{K}_{ab} = \int d\mathbf{x} [\psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i)]^* [\psi_b^\alpha(\mathbf{x}_j)]^* \frac{\hat{P}_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|} \psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i) \psi_b^\alpha(\mathbf{x}_j). \quad (2.31)$$

O sobrescrito *core*, que significa central, refere-se ao termo que representa a energia cinética do elétron e interação coulombiana de atração dele com um núcleo central. Pode-se escrever a energia eletrônica  $E(\mathbf{R})$ , da Equação (2.28), como

$$E(\mathbf{R}) = \sum_{a=1}^N H_{aa}^{\text{core}} + \frac{1}{2} \sum_{a=1}^N \sum_{b=1}^N (\mathcal{J}_{ab} - \mathcal{K}_{ab}). \quad (2.32)$$

Para dar seqüência ao desenvolvimento do formalismo de Hartree-Fock é necessário considerar seu caráter variacional (BACHRACH, 2014). Segundo o princípio variacional, se uma autofunção de onda arbitrária  $\Psi_N$  é escolhida para calcular a energia  $E_{\text{variacional}}$  do sistema molecular, então, o valor obtido para esta energia nunca será menor que o valor da energia exata  $E_{\text{exata}}$  (BACHRACH, 2014). Uma representação desta afirmação é apresentada na Figura 2.3. A melhor forma da autofunção de onda é aquela correspondente a menor energia possível e, portanto, é aquela que minimiza o valor esperado do hamiltoniano do sistema, isto é,

$$E_{\text{variacional}} = \frac{\int d\mathbf{x} \Psi(\mathbf{x})^* \hat{H} \Psi(\mathbf{x})}{\int d\mathbf{x} \Psi(\mathbf{x})^* \Psi(\mathbf{x})} \geq E_{\text{exata}}. \quad (2.33)$$



**Figura 2.3** Segundo o método variacional, a energia obtida para um sistema molecular,  $E_{\text{variacional}}$ , será sempre maior ou no máximo igual a energia exata do sistema,  $E_{\text{exata}}$ .

Hartree e Fock demonstraram que o melhor hamiltoniano possível  $\hat{H}$  para a Equação (2.33), isto é, aquele que minimiza a energia variacional  $E_{\text{variacional}}$ , é o operador de Fock  $\hat{\mathcal{F}}(\mathbf{x}_i)$ . Este operador obedece a denominada equação de Hartree-Fock, que é dada por (ATKINS; PAULA; FRIEDMAN, 2013)

$$\hat{\mathcal{F}}(\mathbf{x}_i)\psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i) = \epsilon_a\psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i), \quad (2.34)$$

em que  $\epsilon_a$  corresponde a energia do elétron  $i$  ocupando o orbital  $\mathbf{a}$ . A Equação (2.34) é similar a equação de Schrödinger e, analogamente, o operador de Fock é da forma (ATKINS; PAULA; FRIEDMAN, 2013)

$$\hat{\mathcal{F}}(\mathbf{x}_i) = \hat{h}(\mathbf{x}_i) + \mathbf{v}^{\text{HF}}(\mathbf{x}_i), \quad (2.35)$$

em que  $\hat{h}(\mathbf{x}_i)$  é o operador de uma partícula, definido na Equação (2.16), e  $\mathbf{v}^{\text{HF}}(\mathbf{x}_i)$  é o denominado potencial de Hartree-Fock dado por (ATKINS; PAULA; FRIEDMAN, 2013)

$$\mathbf{v}^{\text{HF}}(\mathbf{x}_i) = \sum_{b=1}^N [\hat{\mathcal{J}}_b(\mathbf{x}_i) - \hat{\mathcal{K}}_b(\mathbf{x}_i)]. \quad (2.36)$$

Por sua vez,  $\hat{\mathcal{J}}_b(\mathbf{x}_i)$  é o denominado de operador de Coulomb e é dado por

$$\hat{\mathcal{J}}_b(\mathbf{x}_i) = \int d\mathbf{x}_j [\psi_b^\alpha(\mathbf{x}_j)]^* \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|} \psi_b^\alpha(\mathbf{x}_j) \quad (2.37)$$

e  $\hat{\mathcal{K}}_b(\mathbf{x}_i)$  é o denominado de operador de troca e é dado por

$$\hat{\mathcal{K}}_b(\mathbf{x}_i) = \int d\mathbf{x}_j [\psi_b^\alpha(\mathbf{x}_j)]^* \frac{\hat{P}_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|} \psi_b^\alpha(\mathbf{x}_j). \quad (2.38)$$

O termo  $\hat{P}_{ij}$  representa o operador de permutação. O somatório até  $N$  significa que está sendo somado sobre cada um dos *spins* orbitais. O operador de troca é uma consequência da natureza antissimétrica da autofunção de onda construída por um único determinante

de Slater e não possui um análogo clássico (SZABO; OSTLUND, 1996).

O potencial efetivo  $v^{\text{HF}}(\mathbf{x}_i)$ , Equação (2.36), representa o potencial médio que um elétron sente devido a presença dos outros  $N - 1$  elétrons, isto é, no método Hartree-Fock a interação é construída de tal forma que cada elétron interage com todos os núcleos e com o campo médio formado pelos outros  $N - 1$  elétrons. Em geral, quanto menor a proximidade dos elétrons maior é a diferença entre  $\hat{J}_b(\mathbf{x}_i)$  e  $\hat{K}_b(\mathbf{x}_i)$  e, conseqüentemente, maior é o potencial médio  $v^{\text{HF}}(\mathbf{x}_i)$ .

Uma equação geral de (2.34) é escrita como

$$\left\{ \hat{h}(\mathbf{x}_i) + \sum_{b=1}^N [\hat{J}_b(\mathbf{x}_i) - \hat{K}_b(\mathbf{x}_i)] \right\} \psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i) = \epsilon_a \psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i). \quad (2.39)$$

Uma equação dessa é construída para cada elétron, de forma que estas formam um conjunto de equações de *spins* orbitais  $\psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i)$  com os auto-valores, sendo suas respectivas energias  $\epsilon_a$ . O potencial de Hartree-Fock,  $v^{\text{HF}}(\mathbf{x}_i)$ , sentido pelo elétron  $i$ , apresentado em (2.36), depende dos *spins* orbitais dos outros elétrons  $j$ . Mesmo com essa não-linearidade, a equação de Hartree-Fock pode ser resolvida iterativamente (SZABO; OSTLUND, 1996).

A energia de Hartree-Fock corresponde à soma das energias  $\epsilon_a$  para cada *spin* orbital (SZABO; OSTLUND, 1996). Ela é obtida multiplicando o lado esquerdo da Equação (2.39) por  $[\psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i)]^*$ , integrando em relação a  $\mathbf{x}_i$  e somando sobre cada estado eletrônico

$$\begin{aligned} \sum_{a=1}^N \epsilon_a &= \sum_{a=1}^N \int d\mathbf{x}_i [\psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i)]^* \hat{h}(\mathbf{x}_i) \psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i) \\ &+ \sum_{a=1}^N \sum_{b=1}^N \int d\mathbf{x}_i [\psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i)]^* [\hat{J}_b(\mathbf{x}_i) - \hat{K}_b(\mathbf{x}_i)] \psi_a^\alpha(\mathbf{x}_i). \end{aligned} \quad (2.40)$$

Substituindo os operadores de Coulomb e de troca, equações (2.37) e (2.38), nesta equação é fácil identificar no primeiro, segundo e terceiro termo, respectivamente, as quantidades  $H_{aa}^{\text{core}}$ ,  $J_{ab}$  e  $K_{ab}$  definidas em (2.29), (2.30) e (2.31). Desta forma, a Equação (2.40) pode ser escrita como

$$\sum_{a=1}^N \epsilon_a = \sum_a^N H_{aa}^{\text{core}} + \sum_{a=1}^N \sum_{b=1}^N (J_{ab} - K_{ab}). \quad (2.41)$$

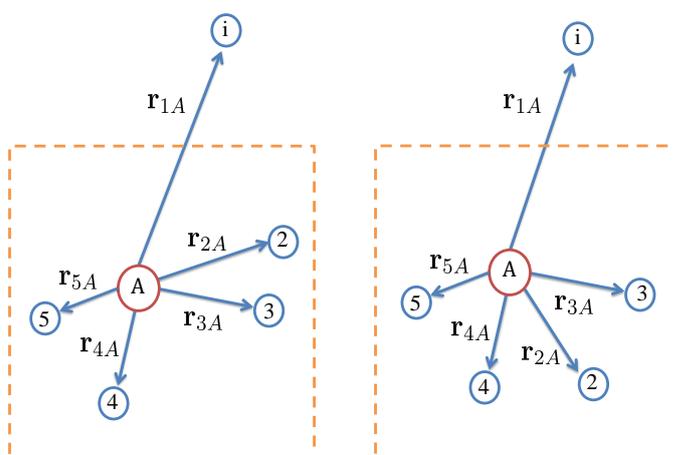
Assim, é fácil verificar, a partir das equações (2.41) e (2.32), que a energia eletrônica total não corresponde somente à soma das energias de Hartree-Fock. Ela é dada por

$$E(\mathbf{R}) = \sum_{a=1}^N \epsilon_a - \frac{1}{2} \sum_{a=1}^N \sum_{b=1}^N (J_{ab} - K_{ab}), \quad (2.42)$$

sendo que o segundo termo surge devido à dupla contagem de energias que ocorre ao somar sobre todas as energias de cada estado ( $\epsilon_1, \epsilon_2, \dots, \epsilon_N$ ). Ao contabilizar a energia  $\epsilon_1$  é levado em conta a interação de Coulomb e de troca entre o elétron  $i$  no *spin* orbital  $\psi_1^\alpha(\mathbf{x}_i)$  e todos os elétrons em outros estados ocupados ( $2, 3, \dots, N$ ), o mesmo ocorre quando é contabilizado a energia  $\epsilon_2$  do elétron  $j$  no *spin* orbital  $\psi_2^\alpha(\mathbf{x}_j)$ . Esta é a razão do fator de  $1/2$  ser subtraído da energia de Hartree-Fock de forma a evitar dupla contagem e obter a energia eletrônica total correta (SZABO; OSTLUND, 1996).

A equação de Hartree-Fock, Equação (2.39), indica que ao invés do elétron  $i$  responder às posições instantâneas dos outros elétrons  $j$  no sistema molecular através dos termos da forma  $1/|\mathbf{r}_{ij}|$ , ele responde a uma localização média dos outros  $N - 1$  elétrons por meio de integrais do tipo que aparecem em (2.39). Desta forma, o método de Hartree-Fock ignora a correlação eletrônica, isto é, a tendência instantânea dos elétrons em evitar uns aos outros para minimizar repulsões eletrônicas (BACHRACH, 2014). Uma consequência disso é que a probabilidade de encontrar um elétron ao redor de um átomo é dada exclusivamente pela sua interatividade com o núcleo e com o campo médio formado pelos outros  $N - 1$  elétrons. Isso leva a erros consideráveis no cálculo da energia eletrônica do sistema. Uma representação de duas configurações eletrônicas equivalentes pelo método Hartree-Fock é apresentada na Figura 2.4. Essa é a principal razão para imprecisões nos cálculos e leva a energias calculadas,  $E_{\text{lim-HF}}$  (limite de Hartree-Fock), que são superiores aos valores exatos,  $E_{\text{exata}}$ . O limite de Hartree-Fock representa a melhor energia possível de ser obtida. Matematicamente, a energia de correlação  $E_{\text{corr}}$  é dada por (BACHRACH, 2014)

$$E_{\text{corr}} = E_{\text{exata}} - E_{\text{lim-HF}}. \quad (2.43)$$



**Figura 2.4** As duas configurações na figura possuem a mesma probabilidade de encontrar o elétron 1 e na região próxima do núcleo A. Devido a falta de correlação eletrônica do método Hartree-Fock esta probabilidade é calculada levando em conta somente a interação elétron-núcleo(s) e elétron e campo médio formado pelos outros elétrons (neste caso, elétrons de 2 a 5).

A Equação (2.39) deve ser resolvida para obter  $\psi_a(\mathbf{x}_i)$ , mas isso implica que é necessário conhecer todas as outras autofunções de onda ocupadas para, assim, configurar operadores  $\hat{J}_\lambda(\mathbf{x}_i)$  e  $\hat{K}_\lambda(\mathbf{x}_i)$  e, portanto, obter  $\psi_a(\mathbf{x}_i)$ . Uma forma de solucionar esse

problema é adivinhar a forma inicial de todas as funções de onda de um elétron e usá-las na definição dos operadores de Coulomb e de troca e resolver as equações de Hartree-Fock. Esse processo é então continuado usando as novas funções de onda até que cada ciclo de cálculo deixe as energias  $\epsilon_a$  e as funções de onda  $\psi_a(\mathbf{x}_i)$  inalteradas dentro de um critério escolhido. Esse procedimento é usualmente denominado de campo auto-consistente SCF (do inglês, *self consistent field*) (BACHRACH, 2014).

Se o sistema de interesse possui o estado eletrônico de camada fechada, com todos os elétrons emparelhados, o método empregado é o Hartree-Fock restrito RHF (do inglês, *restricted Hartree-Fock*) de camada fechada, se o sistema possui o estado eletrônico de camada aberta, com no mínimo um elétron desemparelhado, pode ser empregado os métodos Hartree-Fock restrito de camada aberta ROHF (do inglês, *restricted open-shell Hartree-Fock*) ou Hartree-Fock não-restrito UHF (do inglês, *unrestricted Hartree-Fock*) (SZABO; OSTLUND, 1996).

No RHF e no ROHF, os *spins* para cada par de elétrons são forçados a ocupar a mesma parte espacial enquanto que no UHF não há esta restrição e os *spins* de cada elétron ocupam partes espaciais distintas. Diferentemente do RHF, no ROHF um ou mais *spins* de elétrons pode ser colocado desemparelhado nos orbitais. Um mesmo sistema descrito pelo método RHF em que N elétrons ocupam N *spins* orbitais necessitará de no mínimo 2N *spins* orbitais no método UHF (SZABO; OSTLUND, 1996).

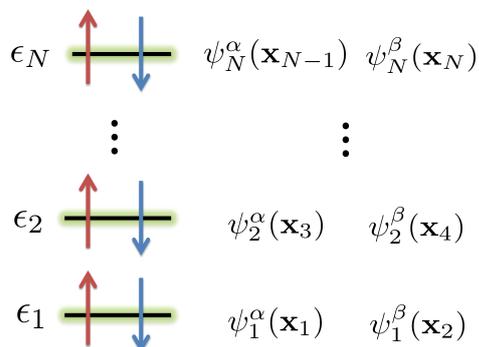
A desvantagem do ROHF em relação ao UHF é que esse método não leva em conta a correlação eletrônica entre os *spins* em diferentes *spins* orbitais, fornecendo assim uma descrição menos precisa da distribuição de *spin* do elétron desemparelhado, a vantagem é que as funções de *spin* no ROHF são autofunções do operador de *spin*  $\hat{S}^2$  e no UHF não são, o que pode gerar a contaminação de *spin* para método UHF (SZABO; OSTLUND, 1996).

Na contaminação de *spin*, a autofunção de onda total do sistema pode apresentar um certo grau de contaminação por estados de *spin* diferentes daqueles desejados. Um resultado é considerado aceitável se o desvio do valor esperado de  $\hat{S}^2$  da autofunção de onda irrestrita em relação ao estado de  $\hat{S}^2$  puro, obtido a partir de  $S(S+1)$  com  $S = N_e/2$  e  $N_e$  igual ao número de elétrons desemparelhados, for menor que 10%.

Um dos objetivos deste trabalho é investigar a distribuição da densidade de *spin* do elétron desemparelhado nos radicais formados após abstração de um radical de hidrogênio ou de um elétron, de forma que os métodos escolhidos foram o RHF para os sistemas de camada fechada e o UHF para os de camada aberta.

O termo restrito refere-se à situação na qual a cada orbital molecular estão associados dois elétrons com a mesma energia, mas *spins* opostos, um com *spin*  $\alpha(\omega_i)$  e outro com *spin*  $\beta(\omega_i)$  (SZABO; OSTLUND, 1996). Por camada fechada, entende-se que todos

os elétrons no sistema encontram-se emparelhados, conforme apresentado na [Figura 2.5](#).



**Figura 2.5** Representação da ocupação de *spins* em cada orbital ( $1, 2, \dots, 2N$ ) e respectivos *spins* orbitais ( $\psi^\alpha$  e  $\psi^\beta$ ) para um sistema de número  $N$  par de elétrons.

Para RHF, uma equação análoga à Equação (2.34) pode ser obtida em termos dos orbitais espaciais moleculares espaciais  $\psi_a(\mathbf{r}_i)$ . Realizando uma integração na coordenada de *spin*  $\alpha(\omega_i)$  e utilizando as relações de ortonormalidade, equações (2.20) e (2.21), na Equação (2.34) obtém-se

$$\hat{f}(\mathbf{r}_i)\psi_a(\mathbf{r}_i) = \epsilon_a\psi_a(\mathbf{r}_i), \quad (2.44)$$

em que  $\hat{f}(\mathbf{r}_i)$  é o operador de Fock espacial dado por

$$\hat{f}(\mathbf{r}_i) = \hat{h}(\mathbf{r}_i) + \sum_{b=1}^{N/2} \left[ 2\hat{J}_b(\mathbf{r}_i) - \hat{K}_b(\mathbf{r}_i) \right]. \quad (2.45)$$

Por sua vez, o operador de Coulomb da parte espacial  $\hat{J}_b(\mathbf{r}_i)$  é dado por

$$\hat{J}_b(\mathbf{r}_i) = \int d\mathbf{r}_j \psi_b^*(\mathbf{r}_j) \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|} \psi_b(\mathbf{r}_j) \quad (2.46)$$

e o operador de troca da parte espacial  $\hat{K}_b(\mathbf{r}_i)$  é

$$\hat{K}_b(\mathbf{r}_i) = \int d\mathbf{r}_j \psi_b^*(\mathbf{r}_j) \frac{P_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|} \psi_b(\mathbf{r}_j). \quad (2.47)$$

Na Equação (2.45), o somatório é até  $N/2$ , pois a soma agora é sobre cada orbital molecular (que possui 2 elétrons cada com a mesma energia) e não sobre cada *spin* orbital. De forma que uma equação geral de (2.44) é escrita como

$$\left\{ \hat{h}(\mathbf{r}_i) + \sum_{b=1}^{N/2} \left[ 2\hat{J}_b(\mathbf{r}_i) - \hat{K}_b(\mathbf{r}_i) \right] \right\} \psi_a(\mathbf{r}_i) = \epsilon_a\psi_a(\mathbf{r}_i). \quad (2.48)$$

Essa equação é a equação de Hartree-Fock restrita para camadas fechadas ([ATKINS](#);

PAULA; FRIEDMAN, 2013). A energia do HFR de camada de fechada é dada por

$$2 \sum_{\alpha=1}^{N/2} \epsilon_{\alpha} = 2 \sum_{\alpha=1}^{N/2} H_{\alpha\alpha}^{\text{core}} + 2 \sum_{\alpha=1}^{N/2} \sum_{b=1}^{N/2} (2J_{\alpha b} - K_{\alpha b}), \quad (2.49)$$

e o fator multiplicativo de 2 é adicionado para contabilizar a energia de cada elétron, uma vez que cada orbital molecular é ocupado por 2 elétrons. Os termos  $J_{\alpha\alpha}$  e  $K_{\alpha\alpha}$  são quantidades análogas as (2.30) e (2.31), mas em termos da autofunção de onda espacial.

A soma estendida sobre cada orbital molecular (ao invés de cada *spin* orbital) implica que o termo  $H_{\alpha\alpha}^{\text{core}}$  contribui 2 vezes, o termo  $J_{\alpha\alpha}$  contribui 4 vezes e o termo  $K_{\alpha\alpha}$  contribui 2 vezes para o caso RHF de camada fechada em relação a energia eletrônica total obtida anteriormente, Equação (2.32). Assim, a energia eletrônica total do RHF de camada fechada é igual a (SZABO; OSTLUND, 1996)

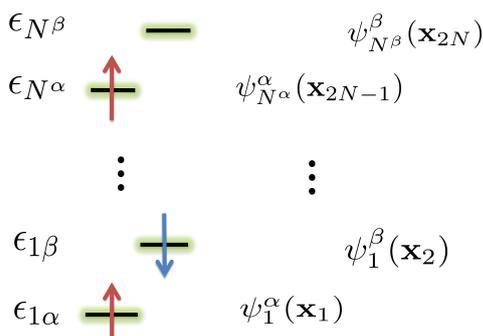
$$E_{\text{RHF}}(\mathbf{R}) = 2 \sum_{\alpha=1}^{N/2} H_{\alpha\alpha}^{\text{core}} + \sum_{\alpha=1}^{N/2} \sum_{b=1}^{N/2} (2J_{\alpha b} - K_{\alpha b}) \quad (2.50)$$

Em termos da energia do RHF de camada fechada, Equação (2.49), a energia eletrônica total é dada por

$$E_{\text{RHF}}(\mathbf{R}) = 2 \sum_{\alpha=1}^{N/2} \epsilon_{\alpha} - \sum_{\alpha=1}^{N/2} \sum_{b=1}^{N/2} (2J_{\alpha b} - K_{\alpha b}). \quad (2.51)$$

Novamente, o segundo termo entre parênteses que é subtraído no lado direito dessa equação surge para evitar a contagem dupla da energia de interação elétron-elétron (PIELA, 2006). O mesmo procedimento do método SCF também pode ser aplicado para o RHF de camada fechada.

Em relação ao método UHF, o termo não-restrito refere-se à situação na qual cada orbital molecular está associado a um elétron com uma energia distinta, neste caso, cada elétron é descrito por uma autofunção de onda distinta também. Por camada aberta, entende-se que há, no mínimo, um elétron desemparelhado no sistema, conforme apresentado na Figura 2.6.



**Figura 2.6** Representação da ocupação de *spins* em cada orbital ( $1, 2, \dots, 2N$ ) e respectivos *spins* orbitais ( $\psi^{\alpha}$  e  $\psi^{\beta}$ ) para um sistema de número  $N - 1 = N^{\alpha} + (N^{\beta} - 1)$  ímpar de elétrons.

No UHF, os *spins* orbitais de cada elétron são distintos, e as autofunções de onda espaciais de cada elétron ( $\psi^\alpha$  e  $\psi^\beta$ ) irão contribuir distintamente. Assim, uma equação análoga à Equação (2.44) deve ser construída para cada conjunto de *spins* orbitais, sendo

$$\hat{f}^\alpha(\mathbf{r}_i)\psi_a^\alpha(\mathbf{r}_i) = \epsilon_a^\alpha\psi_a^\alpha(\mathbf{r}_i), \quad (2.52)$$

$$\hat{f}^\beta(\mathbf{r}_i)\psi_a^\beta(\mathbf{r}_i) = \epsilon_a^\beta\psi_a^\beta(\mathbf{r}_i). \quad (2.53)$$

O operador de Fock antes definido, Equação (2.45), agora é escrito contabilizando a contribuição do termo de Coulomb referente à interação dos elétrons de spin  $\alpha$  com os elétrons de spin  $\beta$ , e vice-versa. Sendo um operador para cada grupo de *spins* orbitais ( $N^\alpha$  e  $N^\beta$ ),

$$\hat{f}^\alpha(\mathbf{r}_i) = \hat{h}(\mathbf{r}_i) + \sum_{b=1}^{N^\alpha/2} [\hat{J}_b^\alpha(\mathbf{r}_i) - \hat{K}_b^\alpha(\mathbf{r}_i)] + \sum_{b=1}^{N^\beta/2} \hat{J}_b^\beta(\mathbf{r}_i), \quad (2.54)$$

$$\hat{f}^\beta(\mathbf{r}_i) = \hat{h}(\mathbf{r}_i) + \sum_{b=1}^{N^\beta/2} [\hat{J}_b^\beta(\mathbf{r}_i) - \hat{K}_b^\beta(\mathbf{r}_i)] + \sum_{b=1}^{N^\alpha/2} \hat{J}_b^\alpha(\mathbf{r}_i). \quad (2.55)$$

Analogamente ao caso restrito, tem-se os operadores de Coulomb

$$\hat{J}_b^\alpha(\mathbf{r}_i) = \int d\mathbf{r}_j \psi_b^{*\alpha}(\mathbf{r}_j) \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|} \psi_b^\alpha(\mathbf{r}_j), \quad (2.56)$$

$$\hat{J}_b^\beta(\mathbf{r}_i) = \int d\mathbf{r}_j \psi_b^{*\beta}(\mathbf{r}_j) \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|} \psi_b^\beta(\mathbf{r}_j), \quad (2.57)$$

e os operadores de troca

$$\hat{K}_b^\alpha(\mathbf{r}_i) = \int d\mathbf{r}_j \psi_b^{*\alpha}(\mathbf{r}_j) \frac{P_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|} \psi_b^\alpha(\mathbf{r}_j), \quad (2.58)$$

$$\hat{K}_b^\beta(\mathbf{r}_i) = \int d\mathbf{r}_j \psi_b^{*\beta}(\mathbf{r}_j) \frac{P_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|} \psi_b^\beta(\mathbf{r}_j). \quad (2.59)$$

No caso do UHF, as equações (2.54) e (2.55) encontram-se acopladas e devem ser resolvidas simultaneamente em um processo iterativo (SZABO; OSTLUND, 1996). Resolvendo essas equações, pode-se demonstrar que a energia eletrônica total obtida pelo método UHF é dada por (SZABO; OSTLUND, 1996)

$$\begin{aligned} E_{\text{UHF}}(\mathbf{R}) &= \sum_{a=1}^{N^\alpha} \epsilon_a^\alpha + \sum_{a=1}^{N^\beta} \epsilon_a^\beta + \frac{1}{2} \sum_{a=1}^{N^\alpha} \sum_{b=1}^{N^\alpha} (J_{ab}^{\alpha\alpha} - K_{ab}^{\alpha\alpha}) \\ &+ \frac{1}{2} \sum_{a=1}^{N^\beta} \sum_{b=1}^{N^\beta} (J_{ab}^{\beta\beta} - K_{ab}^{\beta\beta}) + \sum_{a=1}^{N^\alpha/2} \sum_{b=1}^{N^\beta/2} J_{ab}^{\alpha\beta} \end{aligned} \quad (2.60)$$

O somatório é realizado sobre todos os orbitais ocupados e o fator de  $1/2$  no terceiro e quarto termo surge para evitar a contagem dupla das interações.

Uma quantidade importante que deve ser especificada no método SCF é a multiplicidade. Essa quantidade, representada pela letra  $M$ , mede o número de maneiras que um elétron pode se orientar devido a atuação de um campo magnético externo no sistema molecular (SZABO; OSTLUND, 1996) e é dada por

$$M = 2S + 1, \quad (2.61)$$

sendo que  $S = N_e/2$  e  $N_e$  representa a quantidade de elétrons desemparelhados. Para um sistema de camada fechada, não há nenhum elétron desemparelhados  $N_e = 0$ ,  $S = 0$  e o sistema possui multiplicidade  $M = 1$  (singlete). Para um sistema de camada aberta com, por exemplo, um elétron desemparelhado,  $N_e = 1$ ,  $S = 1/2$  e o sistema possui multiplicidade  $M = 2$  (duplete).

## 2.3 As equações de Hartree–Fock–Roothaan

As equações de Hartree-Fock, por meio do método SCF, fornecem uma boa metodologia para o estudo da estrutura eletrônica de um sistema molecular. Entretanto para sistemas grandes, tais como moléculas poliatômicas, o cálculo pode-se tornar demasiadamente exaustivo. Uma solução para este problema foi obtida por John C. Slater (SLATER, 1932) e apresentada de maneira mais formal e independente por Clemens C. J. Roothaan (ROOTHAAN, 1951) e George G. Hall (HALL, 1951). A solução consiste em expandir a parte espacial dos *spins* orbitais moleculares  $\psi_a(\mathbf{r}_i)$  em termos de um conjunto  $k$  de funções conhecidas  $g_v(\mathbf{r}_i)$ , denominadas de funções de base. Como consequência, o problema de resolver as equações integro-diferenciais acopladas é substituído pelo de resolver um problema algébrico matricial (SZABO; OSTLUND, 1996).

A ideia central é escrever os orbitais moleculares espaciais na forma (ATKINS; PAULA; FRIEDMAN, 2013)

$$\psi_a(\mathbf{r}_i) = \sum_{v=1}^k C_{va} g_v(\mathbf{r}_i), \quad (2.62)$$

em que  $C_{va}$  são coeficientes a serem determinados. Substituindo o orbital molecular (2.62) na equação de Hartree-Fock (2.34)

$$\hat{f}(\mathbf{r}_i) \sum_{v=1}^k C_{va} g_v(\mathbf{r}_i) = \epsilon_a \sum_{v=1}^k C_{va} g_v(\mathbf{r}_i). \quad (2.63)$$

Multiplicando a esquerda por  $g_\mu^*(\mathbf{r}_i)$  e integrando

$$\sum_{\nu=1}^k C_{\nu a} \int d\mathbf{r}_i g_\mu^*(\mathbf{r}_i) \hat{f}(\mathbf{r}_i) g_\nu(\mathbf{r}_i) = \epsilon_a \sum_{\nu=1}^k C_{\nu a} \int d\mathbf{r}_i g_\mu^*(\mathbf{r}_i) g_\nu \mathbf{u}(\mathbf{r}_i). \quad (2.64)$$

As integrais do lado esquerdo e direito da equação (2.64) podem ser interpretadas como elementos de matrizes, a primeira definida a partir da denominada matriz de Fock  $\mathbf{F}$  e com elementos representados por  $F_{\mu\nu}$  e a segunda definida a partir da denominada matriz overlap  $\mathbf{S}$  e com elementos representados por  $S_{\mu\nu}$ . Assim,

$$\sum_{\nu=1}^k C_{\nu a} F_{\mu\nu} = \epsilon_a \sum_{\nu=1}^k C_{\nu a} S_{\mu\nu}. \quad (2.65)$$

Na forma matricial, temos que

$$\mathbf{F}(\mathbf{C})\mathbf{C} = \epsilon\mathbf{S}\mathbf{C}. \quad (2.66)$$

Esta equação matricial é a denominada equação de Hartree-Fock-Roothaan (ROOTHAAN, 1951). Nota-se da Equação (2.66) que a matriz de Fock depende explicitamente dos coeficientes da expansão do conjunto de funções de base. De forma análoga ao operador de Fock, os elementos de matriz de Fock são definidos como (ATKINS; PAULA; FRIEDMAN, 2013)

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{\text{core}} + G_{\mu\nu}, \quad (2.67)$$

em que o primeiro termo do lado direito é a integral de uma partícula, denominado assim pois depende de  $h(\mathbf{r}_i)$ , dado por

$$H_{\mu\nu}^{\text{core}} = \int d\mathbf{r}_i g_\mu(\mathbf{r}_i) h(\mathbf{r}_i) g_\nu(\mathbf{r}_i) \quad (2.68)$$

e o segundo termo é a integral de duas partículas, denominado, assim, por contabilizar os termos que envolvem interação elétron-elétron, dado por

$$\begin{aligned} G_{\mu\nu} = & \sum_{\lambda} \sum_{\sigma} P_{\lambda\sigma} \left[ \iint d\mathbf{r}_i d\mathbf{r}_j g_\mu(\mathbf{r}_i) g_\sigma(\mathbf{r}_j) \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|} g_\nu(\mathbf{r}_i) g_\lambda(\mathbf{r}_j) + \right. \\ & \left. - \frac{1}{2} \iint d\mathbf{r}_i d\mathbf{r}_j g_\mu(\mathbf{r}_i) g_\sigma(\mathbf{r}_j) \frac{\hat{P}_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|} g_\nu(\mathbf{r}_i) g_\lambda(\mathbf{r}_j) \right]. \end{aligned} \quad (2.69)$$

Por sua vez, definindo a primeira e segunda integral de  $G_{\mu\nu}$  como sendo a integral de Coulomb  $J_{\mu\nu}$  e de integral de troca  $K_{\mu\nu}$  tem-se que

$$G_{\mu\nu} = \sum_{\lambda} \sum_{\sigma} P_{\lambda\sigma} (J_{\mu\nu} - K_{\mu\nu}) \quad (2.70)$$

O termo  $P_{\lambda\sigma}$  é denominado de matriz densidade e é dada por (ATKINS; PAULA; FRIED-

MAN, 2013)

$$P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_{\alpha=1}^{N/2} C_{\lambda\alpha} C_{\sigma\alpha}^* \quad (2.71)$$

Os elementos de matriz de  $P_{\lambda\sigma}$  são interpretados como a densidade eletrônica total na região de sobreposição das funções de base  $g_{\lambda}(\mathbf{r}_i)$  e  $g_{\sigma}(\mathbf{r}_i)$ . Com esse formalismo, o método SCF é dividido nas seguintes etapas (SZABO; OSTLUND, 1996):

- (1) Especificar o conjunto de coordenadas nucleares da molécula  $\mathbf{R}$ , números atômicos  $Z_A$ , multiplicidade, número de elétrons e conjunto de funções de base  $g_{\nu}(\mathbf{r}_i)$ ;
- (2) Calcular as integrais  $S_{\mu\nu}$ ,  $H_{\mu\nu}^{\text{core}}$ ,  $J_{\mu\nu}$  e  $K_{\mu\nu}$ ;
- (3) Estabelecer um valor inicial para a matriz densidade  $\mathbf{P}$ ;
- (4) Calcular a matriz de Fock  $\mathbf{F} = \mathbf{H}^{\text{core}} + \mathbf{G}$ ;
- (5) Diagonalizar a equação de Hartree-Fock-Roothaan  $\mathbf{F}(\mathbf{C})\mathbf{C} = \epsilon\mathbf{S}\mathbf{C}$  e obter os novos coeficientes  $\mathbf{C}'$  e as novas energias  $\epsilon'$ ;
- (6) Construir uma nova matriz densidade  $\mathbf{P}'$  a partir dos novos coeficientes  $\mathbf{C}'$ ;
- (7) Determinar se a matriz densidade  $\mathbf{P}'$  permanece praticamente inalterada em relação a matriz densidade inicial dentro do critério de convergência estabelecido;
- (8) Se a nova matriz densidade  $\mathbf{P}'$  não satisfazer o critério de convergência, utilizar  $\mathbf{P}'$  e realizar os procedimentos de (4) a (7) novamente até que o critério de convergência seja alcançado. Caso tenha sido alcançado, o SCF termina e as quantidades obtidas ( $\mathbf{C}$ ,  $\mathbf{P}$  e  $\mathbf{F}$ ) podem ser utilizadas para calcular a energia eletrônica total  $E(\mathbf{R})$  e outras propriedades de interesse do sistema molecular.

## 2.4 Teoria do funcional da densidade

---

Como mencionado na seção anterior, o método de Hartree-Fock não contempla a correlação eletrônica. Com o objetivo de recuperar essa energia, diferentes métodos foram desenvolvidos, tais como o método de Interação de Configuração CI (do inglês, *configuration interaction*) (SHERRILL; SCHAEFER, 1999), Coupled-Cluster CC (KÜMMEL, 2003), Teoria da Perturbação de Møller-Plesset  $MP_n$  (MÖLLER; PLESSET, 1934) e Teoria do Funcional da Densidade DFT (do inglês, *density functional theory*) (HOHENBERG; KOHN, 1964). Neste trabalho, é utilizado o DFT.

O DFT tem como base os teoremas de Hohenberg e de Kohn. O pressuposto principal desta teoria é o de que a densidade contém toda a informação que pode ser obtida da autofunção de onda dos elétrons de um sistema molecular. Desta forma, a menos de

uma constante aditiva, pode-se descrever o potencial que determina a interação eletrônica do sistema conhecendo somente a densidade eletrônica do estado fundamental (MORGON; CUSTODIO, 1995).

### 2.4.1 Primeiro teorema

**Enunciado:** O potencial externo  $v_{\text{ext}}(\mathbf{r})$  sentido pelos elétrons é um funcional único da densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$ , sendo  $v_{\text{ext}}(\mathbf{r}) = v_{\text{ext}}[\rho(\mathbf{r})]$ .

Pode-se demonstrar esse teorema por meio de uma lógica de contradição (HOHENBERG; KOHN, 1964; KOCH; HOLTHAUSEN, 2001). Supõe-se que o estado fundamental de um sistema de  $N$  elétrons seja descrito por uma autofunção de onda  $\Psi$  e que o sistema é caracterizado por um hamiltoniano  $\hat{H}$  com um potencial  $v_{\text{ext}}(\mathbf{r})$  que leva a uma densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$ , em que  $\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{\text{ext}}$ . Sendo  $\hat{T}_e$  o operador de energia cinética dos elétrons,  $\hat{V}$  o operador que descreve a interação elétron-elétron e  $\hat{V}_{\text{ex}}$  o operador que descreve a interação com o potencial externo, contendo a interação núcleo-elétron e outros campos externos que possam ter.

Supondo agora que exista outro sistema também com  $N$  elétrons sujeito a um potencial  $v'_{\text{ext}}(\mathbf{r})$ , caracterizado por uma  $\Psi'$  e um  $\hat{H}' = \hat{T}_e + \hat{U}_{ee} + \hat{V}'_{\text{ex}}$ , e que leva a uma mesma densidade eletrônica descritiva do sistema  $\rho(\mathbf{r})$ . Do princípio variacional, tem-se que cada sistema em seu estado fundamental descrito ( $H$  e  $H'$ ) pela sua respectiva autofunção de onda ( $\Psi$  e  $\Psi'$ ) fornecerá a menor energia possível ( $E_0$  e  $E'_0$ ). Sendo assim, pode-se construir as seguintes relações

$$E_0 = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle < \langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle, \quad (2.72)$$

$$E'_0 = \langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle < \langle \Psi | \hat{H}' | \Psi \rangle. \quad (2.73)$$

Somando estas equações obtém-se que

$$E_0 + E'_0 < \langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle + \langle \Psi | \hat{H}' | \Psi \rangle, \quad (2.74)$$

que pode ser escrito como

$$E_0 + E'_0 < \langle \Psi' | (\hat{T}_e + \hat{V}_{ee}) | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | \hat{V}_{ne} | \Psi' \rangle + \langle \Psi | (\hat{T}_e + \hat{V}_{ee}) | \Psi \rangle + \langle \Psi | \hat{V}'_{\text{ext}} | \Psi \rangle. \quad (2.75)$$

somando  $\langle \Psi' | \hat{V}'_{\text{ex}} | \Psi' \rangle - \langle \Psi' | \hat{V}_{\text{ex}} | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | \hat{V}_{\text{ex}} | \Psi' \rangle - \langle \Psi' | \hat{V}_{\text{ex}} | \Psi' \rangle = 0$  no lado direito nesta última equação obtém que

$$E_0 + E'_0 < E'_0 + \langle \Psi' | (\hat{V}_{\text{ex}} - \hat{V}'_{\text{ex}}) | \Psi' \rangle + E_0 + \langle \Psi | (\hat{V}'_{\text{ext}} - \hat{V}_{\text{ext}}) | \Psi \rangle. \quad (2.76)$$

Por suposição, a densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  dos sistemas é definida como sendo

$$\rho(\mathbf{r}) = \langle \Psi | \sum_{i=1}^N \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) | \Psi \rangle = \langle \Psi' | \sum_{i=1}^N \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) | \Psi' \rangle. \quad (2.77)$$

Para o sistema  $\Psi$ , o operador  $\hat{V}_{\text{ext}}$  é dado por

$$\hat{V}_{\text{ext}} = \sum_{i=1}^N v_{\text{ext}}(\mathbf{r}_i) \quad (2.78)$$

de forma que

$$\langle \Psi | \hat{V}_{\text{ext}} | \Psi \rangle = \sum_{i=1}^N \langle \Psi | v_{\text{ext}}(\mathbf{r}_i) | \Psi \rangle = \int \rho(\mathbf{r}) v_{\text{ext}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r}. \quad (2.79)$$

Analogamente, para o sistema descrito por  $\Psi'$  tem-se que

$$\langle \Psi' | \hat{V}'_{\text{ext}} | \Psi' \rangle = \sum_{i=1}^N \langle \Psi' | v_{\text{ext}}(\mathbf{r}_i) | \Psi' \rangle = \int \rho(\mathbf{r}) v'_{\text{ext}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r}. \quad (2.80)$$

As mesmas relações são obtidas para  $\langle \Psi' | \hat{V}_{\text{ext}} | \Psi' \rangle$  e  $\langle \Psi | \hat{V}'_{\text{ext}} | \Psi \rangle$ , de forma que

$$\langle \Psi' | (\hat{V}_{\text{ext}} - \hat{V}'_{\text{ext}}) | \Psi' \rangle = \int \rho(\mathbf{r}) [v_{\text{ext}}(\mathbf{r}) - v'_{\text{ext}}(\mathbf{r})] d\mathbf{r} \quad (2.81)$$

e

$$\langle \Psi | (\hat{V}'_{\text{ext}} - \hat{V}_{\text{ext}}) | \Psi \rangle = \int \rho(\mathbf{r}) [v'_{\text{ext}}(\mathbf{r}) - v_{\text{ext}}(\mathbf{r})] d\mathbf{r}. \quad (2.82)$$

Assim, a Equação (2.76) leva a relação de contradição

$$E_0 + E'_0 < E'_0 + E_0. \quad (2.83)$$

O resultado obtido na Equação (2.83) surge, justamente, da suposição que ambos sistemas podem ser descritos pela mesma densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$ , o que demonstrou não ser possível. O absurdo só é evitado se a unicidade de  $\rho(\mathbf{r})$  implicar na unicidade das autofunções de onda, isto é, se  $\Psi = \Psi'$  e, portanto, trata-se do mesmo sistema. Assim, está demonstrado que o potencial  $v_{\text{ext}}(\mathbf{r})$  é um funcional único de  $\rho(\mathbf{r})$  e, além disso, que a densidade eletrônica do estado fundamental contém as mesmas informações que a autofunção de onda do estado em questão (HOHENBERG; KOHN, 1964; KOCH; HOLTHAUSEN, 2001).

O primeiro teorema estabelece que a autofunção de onda também é um funcional da densidade,  $\Psi = \Psi[\rho(\mathbf{r})]$ , e como todas as propriedades do sistema descendem dela então qualquer observável  $\hat{O}$  do sistema também será um funcional da densidade, sendo  $\hat{O} = \langle \Psi | \hat{O} | \Psi \rangle = \hat{O}[\rho(\mathbf{r})]$  (HOHENBERG; KOHN, 1964; KOCH; HOLTHAUSEN, 2001).

### 2.4.2 Segundo teorema

**Enunciado:** A energia do estado fundamental  $E_0[\rho(\mathbf{r})]$  é mínima para densidade eletrônica exata  $\rho(\mathbf{r})$  e qualquer outra densidade eletrônica aproximada  $\rho'(\mathbf{r})$  levará a uma energia maior,

$$E_0[\rho(\mathbf{r})] < E_0[\rho'(\mathbf{r})].$$

A demonstração deste teorema é direta (HOHENBERG; KOHN, 1964). Seja  $\Psi = \Psi[\rho(\mathbf{r})]$  um sistema qualquer caracterizado por uma hamiltoniana  $\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{ne}$  com energia total do estado fundamental  $E_0$  dada por

$$\begin{aligned} E_0 &= \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle \\ &= \langle \Psi | (\hat{T}_e + \hat{V}_{ee}) | \Psi \rangle + \langle \Psi | \hat{V}_{ex} | \Psi \rangle \\ &\equiv F[\rho(\mathbf{r})] + \int \mathbf{v}_{ext}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \\ &\equiv E_0[\rho(\mathbf{r})], \end{aligned} \tag{2.84}$$

em que  $F[\rho(\mathbf{r})] \equiv \langle \Psi | (\hat{T}_e + \hat{U}_{ee}) | \Psi \rangle$  é o denominado funcional universal, que é o mesmo para qualquer sistema coulombiano de  $N$  elétrons, e  $\int \mathbf{v}_{ext}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r}$  depende especificamente do sistema em questão. Supondo que exista uma outra função de onda aproximada  $\Psi'$  para o estado fundamental descrita por uma densidade eletrônica aproximada  $\rho'(\mathbf{r})$ , a energia do estado fundamental é dada por

$$\begin{aligned} E_0[\rho'(\mathbf{r})] &= F[\rho'(\mathbf{r})] + \int \mathbf{v}_{ext}(\mathbf{r})\rho'(\mathbf{r})d\mathbf{r} \\ &= \langle \Psi' | (\hat{T}_e + \hat{V}_{ee}) | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | \hat{V}_{ex} | \Psi' \rangle \\ &= \langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle. \end{aligned} \tag{2.85}$$

Do princípio variacional, tem-se que o sistema em seu estado fundamental caracterizado por uma hamiltoniana  $\hat{H}$  e descrito pela sua respectiva autofunção de onda  $\Psi$  fornecerá a menor energia possível  $E_0$ . Sendo assim, pode-se construir as seguintes relações

$$\begin{aligned} \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle &< \langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle \\ E_0[\rho(\mathbf{r})] &< E_0[\rho'(\mathbf{r})] \end{aligned} \tag{2.86}$$

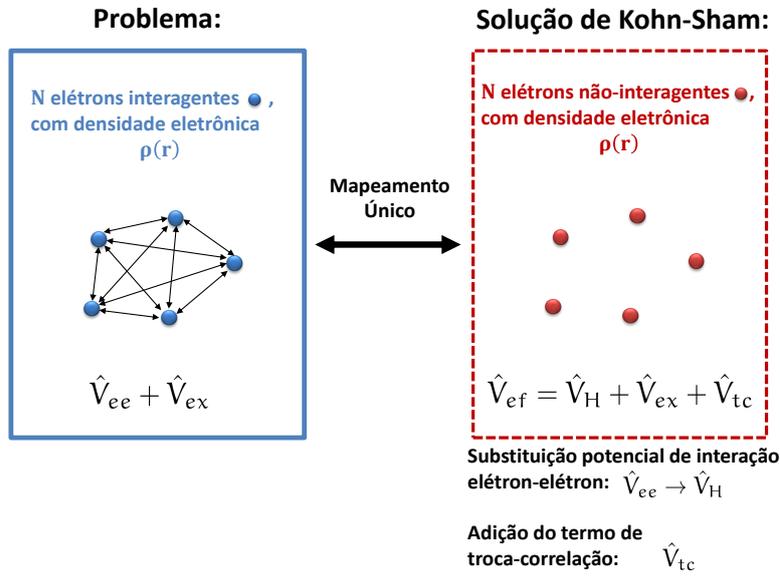
Esta última relação demonstra que minimizar a energia em relação a densidade eletrônica é equivalente a minimizar em relação a autofunção de onda.

### 2.4.3 As equações de Kohn-Sham

Kohn e Sham propuseram (KOHN; SHAM, 1965) mapear de forma exata o problema de muitos elétrons sujeitos a um potencial  $\hat{V}$  em um sistema auxiliar não-interagente com a mesma densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  e descrito por um potencial efetivo  $\hat{V}_{ef}$  tal que

$$\hat{V}_{ef} = \hat{V}_M + \hat{V}_{ex} + \hat{V}_{tc}, \quad (2.87)$$

sendo  $\hat{V}_M$  o operador que descreve o potencial clássico médio de interação elétron-elétron,  $\hat{V}_{ex}$  o operador que descreve a interação núcleo-elétron e elétron com outros campos externos, e  $\hat{V}_{tc}$  o operador que descreve o potencial de troca-correlação. Além disso, a energia cinética dos elétrons passa a ser descrita por uma energia cinética média clássica. Um esquema é apresentado na Figura 2.7.



**Figura 2.7** Representação da solução de Kohn-Sham para o problema de N elétrons interagentes por meio da construção de um potencial efetivo  $\hat{V}_{ef}$  com a troca do potencial de interação elétron-elétron  $\hat{V}_{ee}$  por um potencial médio de interação elétron-elétron  $\hat{V}_H$  e da adição do termo de troca-correlação  $\hat{V}_{tc}$ .

A energia associada a  $\hat{V}_{ef}$  é representada por  $U_{ef} = U_H[\rho(\mathbf{r})] + U_{ex}[\rho(\mathbf{r})] + E_{tc}[\rho(\mathbf{r})]$ , que  $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$  é denominada energia de troca-correlação, que contém as correções para as energias cinéticas dos elétrons que agora são descritas como uma média e para a correlação eletrônica. Dessa forma, a energia eletrônica total deste sistema não-interagente pode ser escrita como

$$\begin{aligned} E_{DFT}[\rho(\mathbf{r})] &= K_M[\rho(\mathbf{r})] + U_{ef} \\ &= K_M[\rho(\mathbf{r})] + U_M[\rho(\mathbf{r})] + U_{ex}[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})], \end{aligned} \quad (2.88)$$

em que  $K_H$  é a energia cinética clássica média de um sistema eletrônico não interagente.

Pode-se assim construir um conjunto de equações análogas a de Schrödinger para cada elétron ( $i = 1, 2, \dots, N$ ) do sistema descrito pelo potencial efetivo de Kohn-Sham  $\hat{V}_{ef}$

denominada de equações de Kohn-Sham e escritas na forma

$$\left[ \hat{T}_M + \hat{V}_M + \hat{V}_{\text{ex}} + \hat{V}_{\text{xc}} \right] \psi_i^{\text{KS}}(\mathbf{r}) = \epsilon_i \psi_i^{\text{KS}}(\mathbf{r}). \quad (2.89)$$

em que  $\psi^{\text{KS}}(\mathbf{r}_i)$  são as autofunções de Kohn-Sham e  $\epsilon$  os autovalores de Kohn-Sham. Essas autofunções são utilizadas na construção da densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  de tal forma que

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i^N n_i |\psi_i^{\text{KS}}(\mathbf{r})|^2, \quad (2.90)$$

em que  $n_i$  é um termo de normalização. Assim, os termos clássicos de energia cinética média  $K_M[\rho(\mathbf{r})]$  e de interação coulombiana média  $U_M[\rho(\mathbf{r})]$  e o potencial externo  $U_{\text{ex}}[\rho(\mathbf{r})]$  são dados por

$$K_M[\rho(\mathbf{r})] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \int [\psi_i^{\text{KS}}(\mathbf{r})]^* \nabla^2 \psi_i^{\text{KS}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r}, \quad (2.91)$$

$$U_M[\rho(\mathbf{r})] = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}', \quad (2.92)$$

$$U_{\text{ex}}[\rho(\mathbf{r})] = \int v_{\text{ext}}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r}. \quad (2.93)$$

A energia eletrônica total do sistema passa a ser dada por

$$\begin{aligned} E_{\text{DFT}}[\rho(\mathbf{r})] &= -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \int [\psi_i^{\text{KS}}(\mathbf{r})]^* \nabla^2 \psi_i^{\text{KS}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' \\ &+ \int v_{\text{ext}}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + E_{\text{tc}}[\rho(\mathbf{r})], \end{aligned} \quad (2.94)$$

sendo determinada de forma exata a menos do termo de troca-correlação  $E_{\text{tc}}[\rho(\mathbf{r})]$ . O problema central consiste em determinar o melhor funcional que descreve de forma mais exata a energia de troca-correlação (KOHN; SHAM, 1965). Na sequência, é apresentado uma das aproximações possíveis e que é a utilizada neste trabalho.

#### 2.4.4 Aproximações para a energia de troca-correlação

Existem diversas aproximações que podem ser realizadas para determinar a energia de troca-correlação  $E_{\text{tc}}[\rho(\mathbf{r})]$ , sendo as mais conhecidas a aproximação da densidade local LDA (do inglês, *local density approximation*) e um aprimoramento denominado de aproximação do gradiente generalizado GGA (do inglês, *generalized gradient approximation*) (BURKE; WAGNER, 2013).

Na LDA, a energia de troca-correlação é dada por (BURKE; WAGNER, 2013)

$$E_{tc}^{LDA}[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) e_{tc}[\rho(\mathbf{r})] d\mathbf{r}, \quad (2.95)$$

em que  $\rho(\mathbf{r})$  representa a densidade eletrônica localmente no ponto  $\mathbf{r}$  e  $e_{tc}[\rho(\mathbf{r})]$  é a energia de troca-correlação por partícula de um gás de elétrons uniforme. Nessa aproximação, o último termo é dividido em duas partes, separando a parte de troca e a correlação, sendo respectivamente da forma

$$e_{tc}[\rho(\mathbf{r})] = e_t[\rho(\mathbf{r})] + e_c[\rho(\mathbf{r})]. \quad (2.96)$$

Na GGA, considera-se, além da densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  localmente no ponto  $\mathbf{r}$ , o gradiente da densidade eletrônica  $\nabla\rho(\mathbf{r})$  localmente no ponto  $\mathbf{r}$ , onde a densidade de energia de troca-correlação está sendo calculada. Sendo a energia de troca-correlação escrita na forma (BURKE; WAGNER, 2013)

$$E_{tc}^{GGA}[\rho(\mathbf{r})] = \int f_{tc}[\rho(\mathbf{r}), \nabla\rho(\mathbf{r})] d\mathbf{r}, \quad (2.97)$$

em que  $f_{tc}$  é o denominado funcional de troca e correlação que, tal como  $e_{tc}[\rho(\mathbf{r})]$ , é dividido em duas partes

$$f_{tc}[\rho(\mathbf{r})] = f_t[\rho(\mathbf{r})] + f_c[\rho(\mathbf{r})]. \quad (2.98)$$

Como exemplos de funcionais de troca puros, pode-se ser citar: o funcional de Slater (SLATER, 1951), Hartree-Fock (SZABO; OSTLUND, 1996), Becke de 1988 (B) (BECKE, 1993), Perdew-Wang de 1991 (PW91) (PERDEW et al., 1992), Perdew, Burke e Ernzerhof (PBE) para troca (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996).

Como exemplos de funcionais de correlação puros, pode-se citar: o funcional de Vosko, Wilk e Nussair (VWN) (VOSKO; WILK; NUSAIR, 1980), Lee, Yang e Parr (LYP) (LEE; YANG; PARR, 1988), Perdew, Burke e Ernzerhof para correlação (PBE) (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996) e Perdew de 1986 (P86) (PERDEW, 1986).

Diversas combinações híbridas de funcionais GGA de troca e de correlação podem ser construídas. Como por exemplo, o BLYP que combina o funcional de troca de Becker com o funcional de correlação de Lee, Yang e Parr. O funcional B3LYP, que é análogo ao anterior, mas com a adição de 3 funcionais, os de Slater, Hartree e VWN, e o PBE/PBE, combinação dos de troca e de correlação de Perdew, Burke and Ernzerhof.

Neste trabalho, utilizou-se o funcional híbrido formado pela junção do funcional de troca de Becke com três parâmetros, representado por B3, que utiliza três parâmetros empíricos obtidos parametricamente para dar pesos à contribuição do termo de troca

provenientes do método de Hartree-Fock, e o funcional de correlação de Perdew de 1986, representado por P86. A combinação desses funcionais, representada por B3P86, permite escrever a energia como (BECKE, 1993; PERDEW, 1986)

$$E_{tc}^{GGA-B3P86}[\rho(\mathbf{r})] = \alpha_1 E_t^{Slater} + (1 - \alpha_2) E_t^{HF} + \alpha_2 E_t^{Becke} + E_c^{VWN} + \alpha_3 E_c^{P86}. \quad (2.99)$$

em que  $E_t^{Slater}$  é o termo de troca de Slater,  $E_t^{HF}$  o termo de energia troca de Hartree-Fock,  $E_t^{Becke}$  o termo de troca de Becke,  $E_c^{VWN}$  o termo de correlação de Vosko, Wilk e Nussair,  $E_c^{P86}$  o termo de correlação de Perdew e  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e  $\alpha_3$  são constantes determinadas por Becke baseando-se em valores de formação empíricos apropriados (BECKE, 1993).

## 2.5 Conjunto de funções de base

O conjunto de funções de base mais simples é o denominado de conjunto de funções de base tipo Slater STO (do inglês, *slater type orbital*) dadas, em coordenadas cartesianas  $(x,y,z)$ , por (SZABO; OSTLUND, 1996)

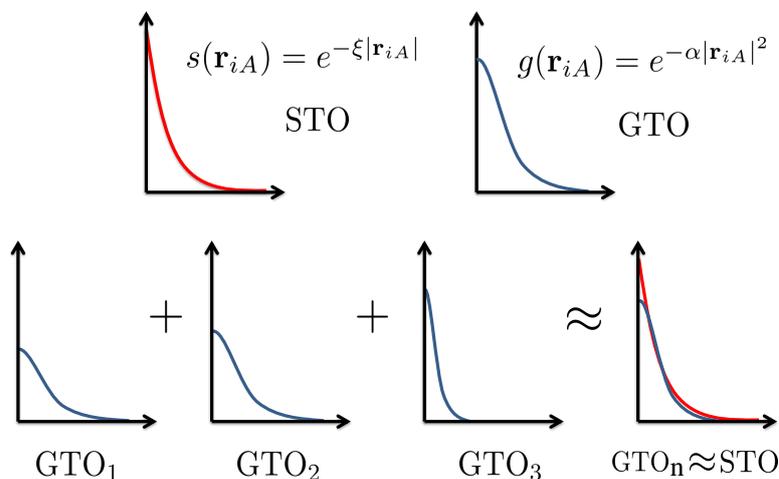
$$s(\mathbf{r}_{iA}) = N x^l y^m z^n e^{-\xi|r_{iA}|}, \quad (2.100)$$

em que  $N$  é uma constante de normalização,  $l, m, n \in \mathbb{Z}$  são constantes que determinam o tipo de orbital,  $\xi$  é uma constante associada à carga efetiva nuclear e  $r_{iA}$  representa distância do elétron  $i$  ao núcleo  $A$  na qual a função é centrada. Entretanto, tais funções são demasiadamente trabalhosas para serem integradas (ATKINS; PAULA; FRIEDMAN, 2013). Desta forma, uma aproximação realizada foi propor a utilização de funções de base tipo gaussiana GTO (do inglês, *gaussian type orbital*). Este tipo de função possui a vantagem de ser mais fácil de ser integrada e, além disso, o produto de duas ou mais funções gaussianas é uma nova função gaussiana. Assim, pode-se realizar o processo de combinar várias funções gaussianas de tal forma que as elas sejam aproximadamente iguais a funções do tipo Slater (ATKINS; PAULA; FRIEDMAN, 2013). Computacionalmente, isso é vantajoso, pois, desta forma, somente as gaussianas contraídas serão de fato calculadas, o que reduz a quantidade dos coeficientes  $C_{\nu\alpha}$  apresentados em (2.62) a serem otimizados e, consequentemente, reduz significativamente o custo de cálculo computacional. Uma função do tipo gaussiana em geral é, em coordenadas cartesianas  $(x,y,z)$ , da forma (BACHRACH, 2014)

$$g(\mathbf{r}_{iA}) = N x^l y^m z^n e^{-\alpha|r_{iA}|^2}, \quad (2.101)$$

em que  $N$  é uma constante de normalização,  $l, m, n \in \mathbb{Z}$  são constantes que determinam o tipo de orbital,  $\alpha$  é um parâmetro real de ajuste e  $r_{iA}$  representa distância do elétron  $i$  ao núcleo  $A$  na qual a função é centrada. Os números inteiros são tais que  $l+m+n = 0, 1, 2, 3$ ,

sendo igual a 0 para orbitais do tipo s, 1 para tipo p, 2 para tipo d e 3 para tipo f. Uma representação de contrações de funções gaussianas é apresentada na [Figura 2.8](#).



**Figura 2.8** Acima: Representação de uma função 1s do tipo Slater (STO) e uma função 1s do tipo gaussiana (GTO). Abaixo: representação de contrações de 3 funções 1s do tipo gaussianas (GTO) que são aproximadamente equivalentes a uma função 1s do tipo Slater (STO).

Usualmente, representa-se as contrações de conjuntos de funções de base como: (conjunto de funções de base primitivas)  $\rightarrow$  [conjunto de funções de base contraídas], por exemplo, (9s,4p)  $\rightarrow$  [3s,2p] representa a contração de 9 para 3 funções gaussianas tipo s e 4 para 2 funções gaussianas tipo p. A contração significa formar grupos, as funções de base contraídas, a partir de algumas das funções do conjunto de base original, as funções de base primitivas, e, por meio desses grupos, calcular as propriedades atômicas e moleculares ([MORGON; CUSTODIO, 2018](#)).

Há vários conjuntos funções de base que podem ser empregados, cada um sendo utilizado de acordo com o sistema molecular estudado e as propriedades de interesse em ser obtidas. Uma melhor escolha do conjunto de funções de base resulta em uma qualidade melhor dos cálculos pelo método utilizado.

A determinação de qual conjunto de função de base utilizar, em geral, são avaliadas em relação a três critérios: se fornecem resultados cujas propriedades físico-químicas sejam compatíveis com os resultados experimentais, se o cálculo do Hartree-Fock não apresenta uma dependência significativa com relação ao número de funções de base e se a determinação das integrais necessárias para o cálculo da propriedade desejada é obtida com custo computacional relativamente baixo ([MORGON; CUSTODIO, 2018](#)). A abordagem cujo custo computacional é mais econômico é aquela na qual utiliza-se uma base mínima, que consiste em uma única função de base para representar cada um dos orbitais atômicos ocupados ([ARRUDA, 2009](#)). Um cálculo mais aprimorado visando melhor concordância com os dados experimentais é realizado aumentando o número de funções de base. Neste caso, pode-se utilizar bases estendidas, que duplicam, triplicam, quadruplicam, suscetivamente, a quantidade de funções de base utilizadas para os orbitais

atômicos ocupados.

Em um sistema molecular, cada átomo adjacente ao outro polariza ou distorce seu orbital atômico e vice-versa (ARRUDA, 2009). Funções adicionais, aos conjuntos de base, denominadas de funções de polarização corrigem o cálculo levando em conta essas polarizações ou distorções. As funções de polarização descrevem orbitais atômicos por meio de momenta angulares superiores aos de valência (ARRUDA, 2009). Por exemplo, para um átomo que requer apenas funções tipo *s*, tal como o átomo de hidrogênio, podem ser adicionadas funções tipo *p*, *d*, *f*, entre outras. Isso permite calcular com maior acurácia propriedades moleculares, tais como, energia de dissociação e momento de dipolo (ARRUDA, 2009).

Para este trabalho, foi escolhido um conjunto de funções de base denominado de conjunto de funções de base de Pople (DITCHFIELD; HEHRE; POPLE, 1971). Precisamente, o conjunto de funções de base 6-311+G(d,p), sendo um tipo de conjunto de função de base de valência dividida. O número antes do traço representa a quantidade de funções primitivas contraídas para descrever os orbitais mais internos e o número após o traço o número de funções contraídas para descrever os orbitais mais externos, os de valência. Neste caso, os orbitais internos foram descritos por 6 funções gaussianas primitivas contraídas. Para os orbitais de valência, foram utilizados três conjuntos de funções: um conjunto com 3 funções gaussianas primitivas contraídas, outro conjunto com 1 função gaussiana contraída e outro com mais 1 função gaussiana contraída. O símbolo + indica que funções difusas são adicionadas aos átomos pesados, o *p* representa o tipo de função de polarização adicionada aos átomos de hidrogênio e *d* o tipo de função de polarização adicionada aos demais átomos (SZABO; OSTLUND, 1996).

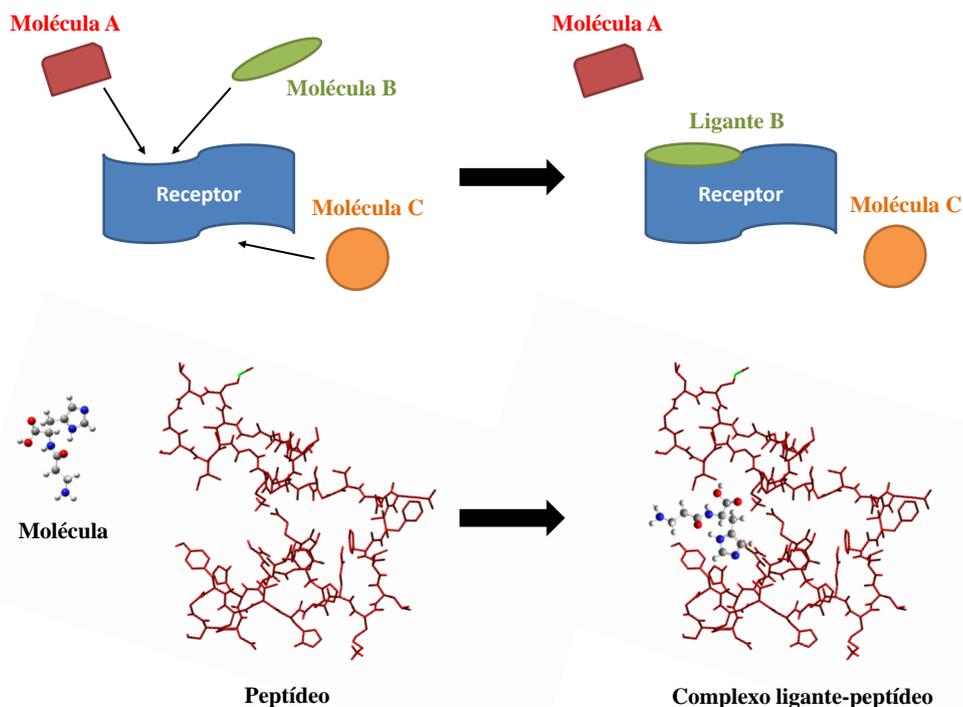
## 2.6 Docking molecular

---

O *docking* molecular é uma ferramenta computacional utilizada para investigação de interação entre ligantes e receptores com o objetivo de prever os modos de ligação predominantes. Esta ferramenta utiliza-se das conformações estruturais tridimensionais e propriedades moleculares para prever a região de acoplamento de ligante em um receptor.

A ideia inicial do mecanismo de ligação entre o ligante e o receptor advém da teoria de chave-fechadura proposta, em 1894, por Emil Fischer, na qual um ligante se encaixa com um receptor somente se tiver uma conformação de encaixe específica para a cavidade da proteína. A Figura 2.9 apresenta uma representação de como é a teoria básica do *docking* molecular. Os primeiros métodos de *docking* relatados foram baseados nessa teoria e tanto o ligante quanto o receptor foram tratados como corpos rígidos. Posteriormente, essa teoria evoluiu a partir do conhecimento que o local ativo de um receptor é continuamente

remodelado pelas interações com os ligantes, à medida em que os ligantes interagem com o receptor. Neste caso, em uma teoria mais coerente, tanto o ligante quanto o receptor devem ser tratados como flexíveis durante o acoplamento. Entretanto, devido às limitações de recursos computacionais, o *docking* mais comum tem sido realizado com um ligante flexível e um receptor rígido por um longo tempo (MENG et al., 2011).



**Figura 2.9** Representação de um *docking* molecular. Acima: um exemplo esquemático representando o modelo ligante-receptor, se baseado em um sistema de chave em encaixe. Um ligante somente conseguirá ligar efetivamente em um receptor se tiver as condições estruturais necessárias, como o molécula B que se encaixa no receptor e passa a ser um ligante. Um ligante pode ser qualquer molécula ou átomo que se liga a uma molécula receptora, que podem ser, por exemplo, peptídeos ou proteínas. Abaixo: uma representação demonstrando como ocorre em um sistema molécula e peptídeo, com a formação de um complexo.

Vários algoritmos foram desenvolvidos com o tempo para utilização em software de *docking* molecular, cada qual com suas particularidades. Dentre eles, pode-se citar os algoritmos de correspondência MA (do inglês, *matching algorithms*), construção incremental IC (do inglês, *incremental construction*), pesquisa simultânea de várias cópias MCSS (do inglês, *multiple copy simultaneous search*), LUDI, Monte Carlo e algoritmos genéticos GA (do inglês, *genetic algorithms*) (MENG et al., 2011).

Em especial, neste trabalho foi utilizado um tipo de GA, que pertence à classe de métodos estocásticos. A sua ideia vem da teoria da evolução de Darwin. Neste algoritmo, os graus de liberdade de cada ligante, pertencente a uma população de indivíduos gerados aleatoriamente, são codificados como cadeias binárias chamadas genes. O conjunto dos genes compõe o cromossomo, que representa no GA a pose/conformação do ligante.

Mutação e recombinação são dois tipos de operadores genéticos em GA. A mutação faz alterações aleatórias nos genes e a recombinação troca genes entre dois cromossomos. Isto é, a mutação faz alterações aleatórias nos graus de liberdade do ligante e a recombinação troca os graus de liberdade entre dois ligantes. Quando os operadores genéticos afetam os genes, o resultado é uma nova estrutura de ligante. Novas estruturas são, então, avaliadas por uma função de *score* (ou função de pontuação) e as que sobreviveram, que passaram por um critério específico, podem ser usadas para uma próxima geração (nova população) (MENG et al., 2011). O tipo de algoritmo genético utilizado foi o LGA (do inglês, *Lamarckian genetic algorithm*) que difere do GA por realizar também buscas locais na população próxima ao indivíduo ao invés de buscas somente globais (MORRIS et al., 1998).

O objetivo da função de *score* é diferenciar as poses corretas de poses incorretas ou de compostos inativos em um tempo razoável de esforço computacional. Estas funções estimam, ao invés de calcular, a afinidade entre um receptor e um ligante adotando várias suposições e simplificações no processo. Elas podem ser divididas em: funções de *score* baseadas em campo de força, empíricas ou baseadas em conhecimento. Neste trabalho foi utilizada a função de *score* baseada em campo de força, implementada no programa AutoDock 4.0. Nesta função, cada termo é ponderado usando um fator de escala empírica obtido a partir de dados experimentais (MENG et al., 2011).

# Metodologia

---

Neste capítulo, são apresentadas as metodologias, descrevendo a caracterização da atividade antioxidante por meio de propriedades físico-químicas teóricas, as ferramentas de seleção das moléculas similares ao Trolox, Carnosina e Homocarnosina e os programas computacionais utilizadas para o cálculo das propriedades de interesse.

### 3.1 Caracterização da atividade antioxidante

---

Diversas propriedades ou parâmetros podem ser utilizados para caracterizar a atividade antioxidante de uma determinada molécula. Essas propriedades podem ser do tipo específicas ou globais. As específicas, tais como a densidade de *spin* e a entalpia de dissociação da ligação BDE (do inglês, *bond dissociation enthalpy*), caracterizam as atividades segundo o mecanismo de estabilização do radical livre por meio da transferência de hidrogênio atômico HAT (do inglês, *hydrogen atom transfer*) (BLANKSBY; ELLISON, 2003; HERNÁNDEZ-GARCÍA et al., 2018; KUMAR; KUMARESAN, 2011; URBANIAK; MOLSKI; SZELAĞ, 2012; TROUILLAS et al., 2006). Ainda dentro das propriedades específicas, tem-se o potencial de ionização adiabático AIP (do inglês, *adiabatic ionization potential*) que caracteriza a atividade antioxidante segundo o mecanismo de estabilização do radical livre por meio da transferência de um único elétron SET (do inglês, *single electron transfer*) (KUMAR; KUMARESAN, 2011; URBANIAK; MOLSKI; SZELAĞ, 2012). Para as propriedades globais, tem-se as energias do orbital molecular ocupado mais alto (HOMO), orbital molecular não ocupado mais baixo (LUMO) e do GAP (SZABO; OSTLUND, 1996; HERNÁNDEZ-GARCÍA et al., 2018; KUMAR; KUMARESAN, 2011; URBANIAK; MOLSKI; SZELAĞ, 2012). O mecanismo dominante, em um dado sistema, é determinado pela estrutura do antioxidante, suas propriedades físico-químicas, solubilidade e coeficiente de partição. Nesta seção, são apresentados dois mecanismos pelos quais ocorrem a estabilização de radicais livres por meio de moléculas antioxidantes e os parâmetros que caracterizam essa atividade.

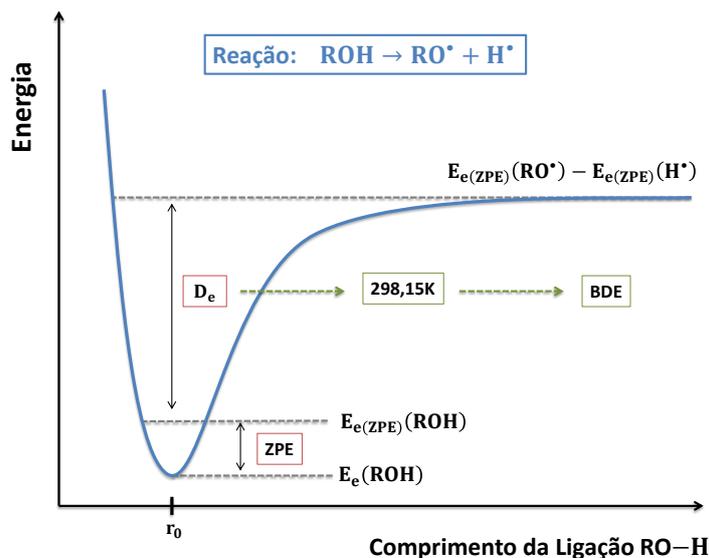
### 3.1.1 Mecanismo HAT e a entalpia de dissociação da ligação

O mecanismo HAT consiste na transferência de um radical de hidrogênio  $\text{H}^\bullet$  (hidrogênio e seu respectivo elétron) e o parâmetro que o caracteriza é a BDE. A BDE é definida como a energia necessária, em um processo endotérmico, para romper uma ligação e formar dois fragmentos atômicos ou moleculares, cada um com um elétron do par compartilhado original. Nessa situação, cada átomo ou fragmento gerado, após o rompimento da ligação, se torna um radical. Dada uma reação do tipo:  $\text{ROH} \rightarrow \text{RO}^\bullet + \text{H}^\bullet$ , o BDE depende, exclusivamente, das entalpias relativas de formação dos reagentes e dos produtos. Assim, na temperatura ambiente (298, 15K), o BDE é dado por (BLANKSBY; ELLISON, 2003)

$$\text{BDE}(\text{ROH}) = H_{298,15\text{K}}(\text{RO}^\bullet) + H_{298,15\text{K}}(\text{H}^\bullet) - H_{298,15\text{K}}(\text{ROH}) \quad (3.1)$$

Por definição, a entalpia  $H$  de um sistema é igual à sua energia interna  $U$  somada a sua capacidade de realizar trabalho de pressão-volume  $pV$ , isto é,  $H = U + pV$ . Para 1mol de um gás ideal tem-se que  $pV = RT$  e pela Mecânica Estatística, é possível aproximar a energia interna do sistema como sendo as contribuições independentes das energias eletrônica  $E_e$ , vibracional  $E_v$ , rotacional  $E_r$  e translacional  $E_t$ . Em 0K, cessam-se os modos vibracionais, rotacionais e translacionais,  $E_v = E_r = E_t = 0$ , e  $RT \rightarrow 0$ , de forma que a energia interna  $U$ , nessa situação, corresponde a  $E_e$ . Pela Mecânica Quântica, a energia mínima que um sistema pode ter em seu estado fundamental é sempre diferente de zero, essa energia é a denominada ZPE (do inglês, *zero-point energy*), sendo  $E_{e(\text{ZPE})} = E_e + \text{ZPE}$ . Assim, a energia interna corrigida de ponto-zero pode ser dada por  $U \approx E_{e(\text{ZPE})}$ . Corrigindo para 298, 15K levando em conta os modos vibracionais, rotacionais e translacionais tem-se que  $E_{e(\text{ZPE})} \rightarrow E_{298,15\text{K}} = E_{e(\text{ZPE})} + E_v + E_r + E_t$  (BLANKSBY; ELLISON, 2003). Portanto,  $H_{298,15\text{K}} = E_{298,15\text{K}} + RT$

Para uma reação  $\text{ROH} \rightarrow \text{RO}^\bullet + \text{H}^\bullet$ , a diferença de energia dos produtos com os reagentes corresponde a energia de dissociação da ligação  $D_e = E_{e(\text{ZPE})}(\text{RO}^\bullet) + E_{e(\text{ZPE})}(\text{H}^\bullet) - E_{e(\text{ZPE})}(\text{ROH})$  e, em 298, 15K, ela é a BDE (BLANKSBY; ELLISON, 2003), conforme representado na Figura 3.1.



**Figura 3.1** A energia necessária para fragmentar a molécula ROH, no seu estado fundamental, nos fragmentos  $\text{RO}^\bullet$  e  $\text{H}^\bullet$  é, por definição, a  $D_e$ , corrigida pela ZPE. Na temperatura de 298,15K, essa energia corresponde a BDE. O termo  $r_0$  corresponde a distância de equilíbrio da ligação dos fragmentos.

As ligações químicas são formadas devido à natureza favorável da reação de formação, de forma que, para quebrar uma determinada ligação de uma molécula, é necessário adicionar energia para a molécula. Dessa forma, a BDE sempre assume valores positivos e quanto maior for o seu valor maior é a energia necessária para quebrar a ligação e mais forte é a ligação. Assim, o valor negativo da BDE determina a energia liberada ao formar a ligação (BLANKSBY; ELLISON, 2003).

Em relação aos antioxidantes, tem-se a seguinte relação: um antioxidante ao transferir um  $\text{H}^\bullet$  deve formar um radical estável, isto é, deve reagir rapidamente com radicais livres que são encontrados em sistemas biológicos e, após ter o  $\text{H}^\bullet$  abstraído, deve reagir lentamente com outras espécies do meio biológico. A velocidade de reação de um antioxidante com um determinado radical livre depende da altura da barreira de energia da transferência do  $\text{H}^\bullet$ . Assim, quanto menor for a barreira de energia da reação, entre um antioxidante e um radical livre, mais rápida será a ação desse antioxidante. Dessa forma, fica claro que a BDE é um importante parâmetro na determinação da eficácia do antioxidante, visto que quanto mais fraca for a ligação com o hidrogênio que for abstraído, mais rápida será a reação de neutralização do radical livre (KUMAR; KUMARESAN, 2011; TROUILLAS et al., 2006).

Cálculos de estrutura eletrônica, fornecidos por pacotes computacionais, permitem calcular a entalpia  $H_{298,15\text{K}}$  por uma gama de métodos *ab initio* e semi-empíricos (BLANKSBY; ELLISON, 2003). Assim, os valores da BDE fornecem uma comparação útil entre a termoquímica experimental e a teórica.

### 3.1.2 Densidade de *spin*

Um importante parâmetro que pode ser utilizado, juntamente ao BDE, para caracterizar a atividade antioxidante de uma molécula após abstração do radical hidrogênio é a densidade de *spin*. Esse parâmetro também determina a estabilidade de uma molécula radical. A energia de um radical pode ser eficientemente diminuída se a densidade do elétron que ficar desemparelhado se deslocar ao longo da molécula. A densidade de *spin* indica justamente a distribuição do elétron desemparelhado (URBANIAK; MOLSKI; SZELAĞ, 2012; TROUILLAS et al., 2006; PARKINSON; MAYER; RADOM, 1999).

Em uma mesma molécula, uma baixa densidade de *spin* no centro de abstração do radical hidrogênio, que pode ser um O• ou N•, indica uma deslocalização eletrônica maior, o que é propício para a estabilidade da molécula radical. Essa característica, na maioria dos casos, está associada a um menor o valor de BDE. Assim, quanto maior for a deslocalização eletrônica do elétron desemparelhado menor é esperado o valor de BDE correspondente (URBANIAK; MOLSKI; SZELAĞ, 2012; TROUILLAS et al., 2006; PARKINSON; MAYER; RADOM, 1999).

### 3.1.3 Mecanismo SET e o potencial de ionização adiabático

O mecanismo SET consiste na transferência de um elétron e o parâmetro que caracteriza esse mecanismo é o AIP. O valor de AIP representa a facilidade da transferência de um elétron ( $e^-$ ), que é um dos possíveis mecanismos pelos quais um antioxidante pode estabilizar um radical livre. Analogamente ao BDE do mecanismo HAT, pode-se demonstrar que o AIP é dado também pelas entalpias relativas de formação dos reagentes e dos produtos (KUMAR; KUMARESAN, 2011; URBANIAK; MOLSKI; SZELAĞ, 2012). Assim, dada uma reação  $\text{ROH} \rightarrow \text{ROH}^{\bullet+} + e^-$ , na temperatura ambiente (298,15K), o AIP é dado por

$$\text{AIP}(\text{ROH}) = \text{H}(\text{ROH}^{\bullet+}) + \text{H}(e^-) - \text{H}(\text{ROH}), \quad (3.2)$$

em que  $\text{H}(\text{ROH}^{\bullet+})$  é a entalpia do radical cátion,  $\text{H}(e^-)$  é a entalpia do elétron removido, igual, na fase gás, a 0,00119787 Hartree (BARTMESS, 1994; NENADIS; STAVRA, 2017), e  $\text{H}(\text{ROH})$  é a entalpia da molécula antes perder o elétron.

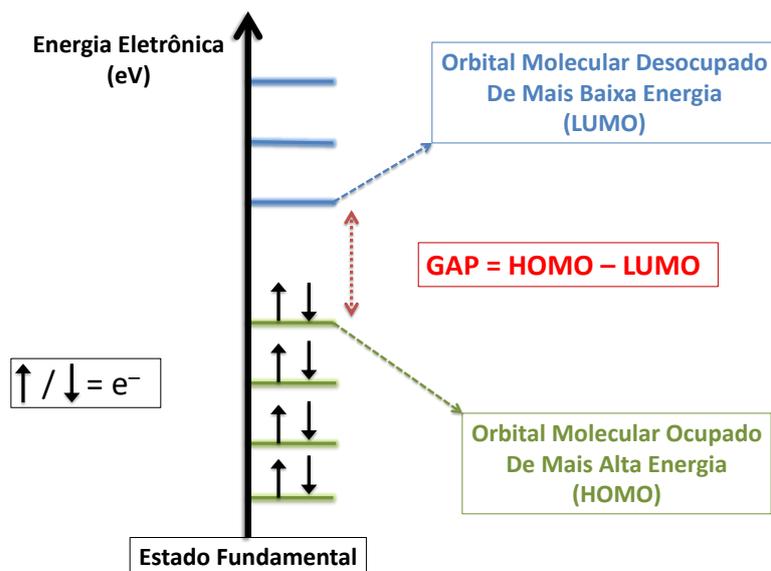
Os mesmos raciocínios do BDE se aplicam ao AIP e, conseqüentemente, o AIP sempre assume valores positivos e quanto maior for o seu valor, maior é a energia necessária para quebrar a ligação e mais forte é a ligação (KUMAR; KUMARESAN, 2011; URBANIAK; MOLSKI; SZELAĞ, 2012).

### 3.1.4 Orbital HOMO, LUMO e energia do GAP

Na teoria orbital molecular, pode-se obter importantes informações acerca dos mecanismos de atuação dos antioxidantes a partir das energias do orbital molecular ocupado mais alto, o HOMO, e do orbital molecular não ocupado de mais baixo, o LUMO. Um orbital molecular representa a região do átomo de maior probabilidade de encontrar um elétron e cada orbital molecular pode comportar dois elétrons, seguindo a regra da exclusão de Pauli, em que, necessariamente, os elétrons devem ter *spin* opostos. Portanto, cada orbital comporta um elétron com *spin* para cima (*spin up*) e um com *spin* para baixo (*spin down*). Comumente, os valores de energia dos elétrons nos orbitais são expressos em elétron-volt (eV) (SZABO; OSTLUND, 1996).

É esperado, geralmente, que quanto menor for a energia do HOMO, mais fraca é a capacidade doadora de elétrons do sistema molecular. Da mesma forma, uma energia do HOMO mais alta implica que o sistema molecular é um bom doador de elétrons. No mecanismo SET, ocorre a transferência de um elétron e, dessa forma, a energia do HOMO é um parâmetro que pode fornecer informações qualitativas para identificar a atividade antioxidante de uma substância estudada. No mecanismo HAT, ocorre a reação de abstração de um H• e de um elétron doado no processo, logo, o HOMO de um composto também pode fornecer informações relevantes da atividade antioxidante para esse mecanismo (SZABO; OSTLUND, 1996; HERNÁNDEZ-GARCÍA et al., 2018; KUMAR; KUMARESAN, 2011; URBANIAK; MOLSKI; SZELAĞ, 2012).

Em conjunto com a energia do HOMO, a energia do LUMO também pode fornecer um parâmetro que pode contribuir para caracterizar a atividade antioxidante, este parâmetro é a denominada de energia do GAP. Ela é dada pela diferença entre a energia do HOMO e o LUMO, e está associada a reatividade de uma molécula. Quanto mais reativa for a molécula, menor deve ser o valor da energia do GAP. Na Figura 3.2, está representado os orbitais HOMO, LUMO e a energia do GAP (HERNÁNDEZ-GARCÍA et al., 2018; KUMAR; KUMARESAN, 2011; URBANIAK; MOLSKI; SZELAĞ, 2012).



**Figura 3.2** Representação dos orbitais HOMO e LUMO. A energia do GAP é dada pela diferença de energia entre o HOMO e LUMO. Os elétrons são representados por setas, que podem ser para cima (*spin up*) ou para baixo (*spin down*) e cada orbital comporta dois elétrons. Em verde são os orbitais ocupados e em azul os não ocupados.

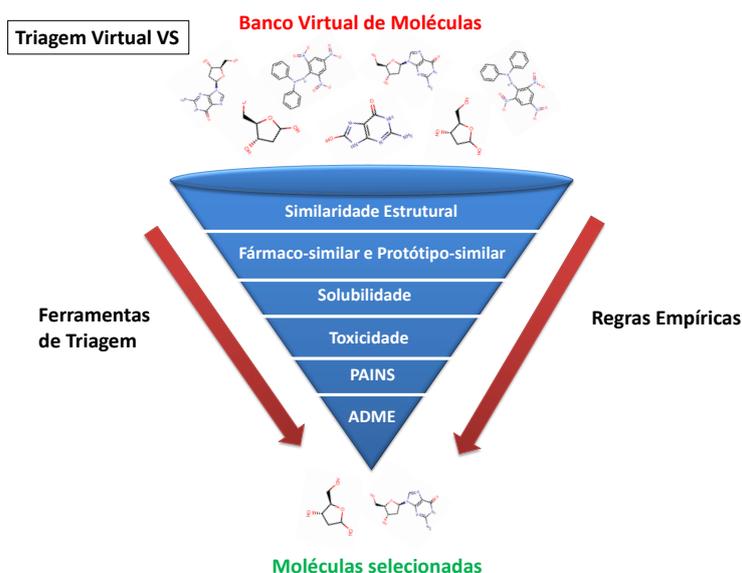
## 3.2 Triagem virtual

A triagem virtual VS (do inglês, *virtual screen*) é uma estratégia de descoberta de fármacos bem estabelecida que consiste em pesquisar *in silico*, isto é, através de simulação computacional grandes coleções químicas de pequenas moléculas que são previstas para serem biologicamente ativas (RODRIGUES et al., 2012; IRWIN; SHOICHET, 2005; ZOETE et al., 2016). Uma de suas importantes aplicações está no estudo de coleções de moléculas que possam fornecer à indústria farmacêutica valiosos pontos de partida para a química farmacêutica medicinal. Em meios acadêmicos ou em empresas especializadas em biotecnologia os bancos de dados disponíveis publicamente permitem selecionar via VS moléculas que sejam facilmente acessíveis, seja de forma comercial ou através de sínteses. Os bancos de dados de interesse são aqueles que reúnem moléculas de fornecedores comerciais, como o ZINC, da literatura, como o ChEMBL, de bancos de complexos cristalográficos com alvos proteicos, como o Ligand Expo, ou aqueles que listam medicamentos, como o DrugBank. Além disso, as coleções de moléculas selecionadas podem ser de interesse para obter uma classe específica de biomoléculas, como, por exemplo, em receptores acoplados às proteínas G ou proteínas quinases, ou para restringir propriedades físico-químicas específicas, como em compostos fármaco-similar ou protótipo-similar. Um composto fármaco-similar é aquele que é similar a um fármaco já existente, enquanto que um protótipo-similar é um composto que é previsto para se tornar um fármaco (ZOETE et al., 2016).

Uma vantagem valiosa do VS é a possibilidade de rastrear compostos virtuais, estendendo, consideravelmente, o espaço químico pesquisado. Recentemente, alguns bancos de dados de compostos virtuais foram disponibilizados publicamente, como o universo químico pesquisável baseado na organização intuitiva de dados SCUBIDOO (do inglês,

screenable chemical universe based on intuitive data organization), uma biblioteca gerada a partir de blocos de construção comercialmente disponíveis. Em Química, o termo blocos de construção designa fragmentos moleculares virtuais ou um composto químico real que possui grupos funcionais reativos. O número de estruturas que este banco de dados contém é da ordem de  $10^6$  moléculas, embora esse número possa crescer drasticamente na medida que novas sínteses são realizadas (ZOETE et al., 2016).

Existem vários critérios que podem ser utilizados para realizar uma VS, sendo determinada de acordo com o interesse nas moléculas que serão obtidas. Em cada etapa da VS, o grupo de moléculas pode ser reduzido, dependendo do filtro que foi selecionado. Por exemplo, dada uma molécula, a partir de um banco virtual de moléculas pode-se aplicar a primeira VS via similaridade estrutural, que determina semelhanças em relação a componentes estruturais. A segunda seleção de fármaco-similar e protótipo-similar determina similaridades em relação a propriedades relevantes para um bom fármaco. A terceira seleção é em relação a solubilidade que determina se as moléculas são capazes de atravessar membranas e interagir nos sítios de interesse. A quarta seleção é em relação a toxicidade para determinar se alguma molécula pode causar algum mal ao organismo. A quinta seleção está relacionada à análise de ensaio-PAIN e que indica a interferência de compostos PAIN (do inglês, *PAN-assay interference compounds*) que determina se as moléculas tendem a reagir com múltiplos alvos ao invés de um alvo específico. A sexta e última seleção diz respeito a análise para prever os parâmetros de absorção, distribuição, metabolismo e excreção ADME (do inglês, *absorption, distribution, metabolism and excretion*) (ZOETE et al., 2016). Uma representação desta VS exemplo é apresentada na Figura 3.3.



**Figura 3.3** Representação de um exemplo de VS baseado em filtros de seleção de grupos de moléculas com propriedades farmacológicas. Um banco virtual de moléculas é escolhido e através de filtros de similaridade estrutural, fármaco-similar e protótipo-similar, solubilidade, toxicidade, PAINS e ADME é selecionado um grupo reduzido de moléculas.

Neste trabalho, foi utilizado um banco de dados gratuitos, que contém de centenas de milhões de compostos sintéticos virtuais de reagentes comercialmente disponíveis,

através das ferramentas do grupo de modelagem molecular do Instituto de Suíço de Bioinformática SIB (do inglês, *Swiss Institute of Bioinformatics*), disponível no endereço eletrônico: <<http://www.molecular-modelling.ch/>>. A VS foi realizada utilizando as ferramentas SWISS-Similaridade e SWISS-ADME (disponíveis, respectivamente, nos endereços eletrônicos: <<http://www.swissimilarity.ch/>> e <<http://www.swissadme.ch/>>) (ZOETE et al., 2016; DAINA; MICHELIN; ZOETE, 2017). Acessos realizados entre 03/01/2019 e 22/10/20219. Nas duas próximas subseções, são detalhadas cada uma das ferramentas.

### 3.2.1 Triagem virtual via SWISS-similaridade

As técnicas de VS podem ser divididas em dois tipos de métodos: VS baseados em receptor RBVS (do inglês, *receptor-based virtual screen*) e VS baseados em ligante LBVS (do inglês, *ligand-based virtual screen*). O primeiro geralmente consiste no *docking* de um grupo de pequenas moléculas na estrutura macromolecular de interesse com o objetivo de identificar compostos potencialmente ativos. Enquanto a segunda abordagem consiste em procurar moléculas que são semelhantes estruturalmente a compostos ativos conhecidos (ZOETE et al., 2016; MAGGIORA et al., 2014).

A hipótese fundamental do método LBVS é de que moléculas semelhantes são propensas a exibirem atividades biológicas similares. O LBVS, portanto, depende da quantificação da similaridade molecular, que depende da descrição das estruturas e das suas propriedades moleculares. Os descritores moleculares são classificados como sendo do tipo uma dimensão (1D), duas dimensões (2D) ou três dimensões (3D) (ZOETE et al., 2016; MAGGIORA et al., 2014).

Os métodos 1D avaliam a similaridade utilizando descritores de propriedades globais ou físico-químicas das moléculas, tais como o peso molecular ou a contagem de grupos capazes de realizar uma ligação de hidrogênio. Os métodos 2D determinam as semelhanças entre os descritores derivados de estruturas químicas bidimensionais. Os mais populares, desses descritores, são as impressões moleculares FP2 (do inglês, *fingerprints*), que codificam várias características químicas da molécula em um vetor de *bits* que representam a presença ou ausência de subestruturas particulares na molécula. Os métodos 3D consideram a geometria tridimensional da molécula e incluem o reconhecimento do farmacóforo e a similaridade baseada na forma estrutural. Uma vantagem deste método está na possibilidade de identificar com maior precisão moléculas que fazem interações similares com uma proteína (ZOETE et al., 2016; MAGGIORA et al., 2014).

Embora os métodos 3D geralmente tenham uma previsão melhor por similaridade do que os métodos 2D, suas precisões dependem de vários fatores, como a qualidade dos alinhamentos das moléculas e informações sobre as conformações bioativas. Além disso,

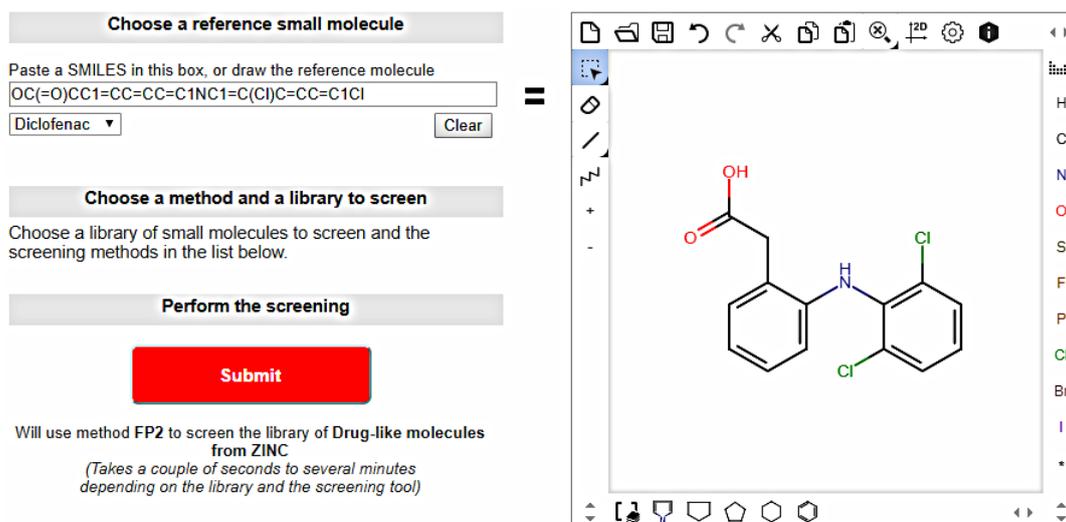
as representações do método 2D são mais familiares que as do método 3D e possuem um custo computacional bem menor (ZOETE et al., 2016; MAGGIORA et al., 2014). Diante disso, neste trabalho, o método escolhido foi o 2D baseado na FP2.

A quantificação real da similaridade entre FP2 de moléculas é geralmente dada pelo coeficiente de Tanimoto  $T_c$  (do inglês, *Tanimoto coefficient*), que é o número de *bits* positivos comuns em ambas as sequências dividido pelo número total de *bits* positivos entre as duas sequências (ZOETE et al., 2016; MAGGIORA et al., 2014). O coeficiente de Tanimoto geralmente é definido, dado uma molécula A e uma B, como sendo

$$T_c = \frac{c}{(a + b) - c}, \quad (3.3)$$

em que  $a$  e  $b$  são o número de características únicas presentes em cada uma das moléculas e  $c$  é o número de características compartilhadas por A e B. O valor de  $T_c$  varia entre 0, para nenhuma similaridade entre as moléculas, e 1, para moléculas totalmente similares. Não existe um valor padrão de  $T_c$  para o qual se possa afirmar que as moléculas similares compartilham as mesmas atividades bioquímicas. Alguns trabalhos adotam igual ou acima 0,85 como sendo um valor de  $T_c$  ideal enquanto que outros adotam igual ou acima 0,6. O valor deve ser definido de acordo com os critérios e objetivos estipulados (ZOETE et al., 2016; MAGGIORA et al., 2014).

A ferramenta SWISS-Similaridade permite desenhar a molécula ou entrar com a especificação simplificada do *input* da linha de entrada molecular SMILES (do inglês, *simplified molecular input line entry specification*) da molécula de referência. Posteriormente, pode-se escolher o método utilizado, entre os 2D e o 3D ou uma combinação dos mesmos. Na sequência, escolhe-se o banco de moléculas para os quais deseja realizar a busca, estando disponíveis por exemplo: banco de fármacos aprovados, experimentais, investigados, composto bioativos do banco de ligantes do PDB e do ChEMBL, moléculas avaliadas comercialmente por bancos como do ZINC fármaco-similar, ZINC protótipo-similar, Vitas e Enamine, e bibliotecas virtuais da Sigma Aldrich. Ao concluir os cálculos, automaticamente, uma nova interface surge apresentando cada molécula similar e seu respectivo coeficiente de similaridade (ZOETE et al., 2016). Na Figura 3.4 é apresentado uma imagem parcial da interface do SWISS-Similaridade.



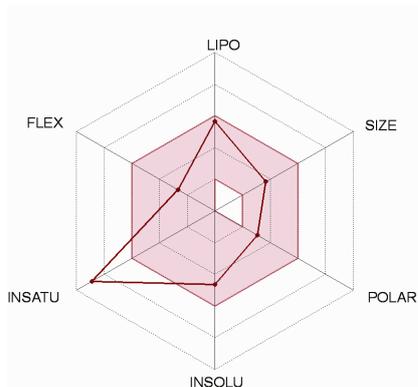
**Figura 3.4** Imagem parcial da interface do programa SWISS-Similaridade. É possível desenhar a molécula ou entrar com o SMILES da molécula e posteriormente determinar o método de busca de similaridade e o banco de moléculas desejado. Na imagem, foi selecionada a molécula alvo Diclofenaco e o método FP2 para busca de similaridade no banco de dados do ZINC fármaco-similar.

Neste trabalho, a VS foi realizada tendo como molécula base, em um primeiro momento, o Trolox e, posteriormente, a moléculas multialvo Carnosina e Homocarnosina. O banco virtual de moléculas, utilizado no programa SWISS-Similaridade, foi o ZINC fármaco-similar, com cerca 10 milhões de moléculas. As moléculas similares obtidas são apresentadas no capítulo de resultados e discussões.

### 3.2.2 Triagem virtual via SWISS-ADME

O SWISS-ADME é uma ferramenta que permite calcular descritores físico-químicos, assim como prever os parâmetros de absorção, distribuição, metabolismo e excreção ADME (do inglês, *absorption, distribution, metabolism and excretion*), propriedades farmacocinéticas, de natureza farmacológica e propícios para utilização em química medicinal de uma ou de várias moléculas pequenas no descobrimento de fármacos (DAINA; MICHELIN; ZOETE, 2017). <https://pt.overleaf.com/project/61c1b7b6d7a5a92a1f229725> Após seleção de uma ou várias moléculas e execução da ferramenta, é exibido um painel para cada molécula com os resultados calculados. O primeiro resultado é um radar de biodisponibilidade em que seis propriedades físico-químicas são exibidas qualitativamente por meio dos valores das propriedades obtidas quantitativamente: lipofilicidade (valor ideal:  $-0,7 < XLOGP3 < 5,0$ ), tamanho (valor ideal:  $150\text{g/mol} < MW < 500\text{g/mol}$ ), polaridade (valor ideal:  $20\text{Å}^2 < TPSA < 130\text{Å}^2$ ), insolubilidade (valor ideal:  $-6 < \log S < 0$ ), flexibilidade (valor ideal: número de ligações rotacionais  $LR < 9$ ) e saturação ( $0,25 < Csp3 < 1,0$ ). O termo XLOGP3 representa um quantificador da lipofilicidade, o MW (do inglês, *molecular weight*) é o peso molecular, TPSA (do inglês, *topological polar surface area*) é a área de

superfície polar topológica, o  $\log S$  representa um quantificador da solubilidade e o termo  $C_{sp3}$  representa a fração de carbonos na hibridação  $sp^3$ . Um exemplo é apresentado na [Figura 3.5](#). Uma faixa físico-química em cada eixo delimita uma área cor-de-rosa que prevê se uma molécula é fármaco-similar, o que ocorre quando todos indicadores encontram-se no seu interior da região cor-de-rosa ([DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017](#)).



**Figura 3.5** Exemplo de radar de biodisponibilidade da ferramenta SWISS-ADME. As propriedades apresentadas são (começando na parte superior e caminhando no sentido horário): lipofilicidade ( $-0,7 < XLOGP3 < +5,0$ ), tamanho ( $150\text{g/mol} < MW < 500\text{g/mol}$ ), polaridade ( $50\text{\AA}^2 < TPSA < 130\text{\AA}^2$ ), insolubilidade ( $0 < \log S < -6$ ), flexibilidade ( $LR < 9$ ) e saturação ( $0,25 < C_{sp3} < 1,0$ ). Uma molécula é prevista ser fármaco-similar se todos os descritores encontram-se no interior da área cor-de-rosa.

Na sequência, são apresentadas as propriedades físico-químicas quantitativas da molécula, tais como: peso molecular, número de átomos pesados, número de ligações rotacionais, número de aceitadores e doadores de ligação de H, refração molar e TPSA. O TPSA é definido como a soma da superfície potencial de todos os átomos polares, como, por exemplo, o oxigênio e nitrogênio, incluindo também os átomos de hidrogênio da molécula. Moléculas com uma  $TPSA > 140\text{\AA}^2$  tendem a ser fracas em permear as membranas celulares e para atravessar a barreira hematocefálica BBB (do inglês, *blood brain barrier*) normalmente é necessário  $TPSA < 90\text{\AA}^2$  ([DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017](#)).

Em uma seção são apresentados os valores calculados de lipofilicidade através de vários métodos, como o iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT e também uma média aritmética dos valores previstos por este método. O descritor de lipofilicidade é o coeficiente de partição entre o n-octanol e a água,  $\log P_{o/w}$ , e é responsável por uma série propriedades como: solubilidade, absorção, interação com um alvo, toxicidade, penetração no sistema nervoso central, ligação com proteínas plasmáticas, entre outras. A lipofilicidade de um composto não pode nem ser muito alta e nem muito baixa, podendo os dois extremos diminuir ou mesmo tornar ineficiente a capacidade farmacológica de uma molécula. Um bom balanço da lipofilicidade encontra-se no intervalo  $2 \leq \log P_{o/w} \leq 5$  ([DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017](#)).

Na seção seguinte, é apresentado o cálculo de predição de solubilidade em água, utilizando três métodos distintos: o ESOL, o adaptado de Ali et al. e o SILICOS-IT. Os resultados indicam se a molécula é pouco, moderadamente ou muito solúvel. Uma molécula solúvel em água facilita muitas atividades de desenvolvimento de medicamentos, principalmente, em relação a facilidade de manuseio e formulação, e, além disso, é uma

propriedade fundamental no fator absorção por via oral (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017).

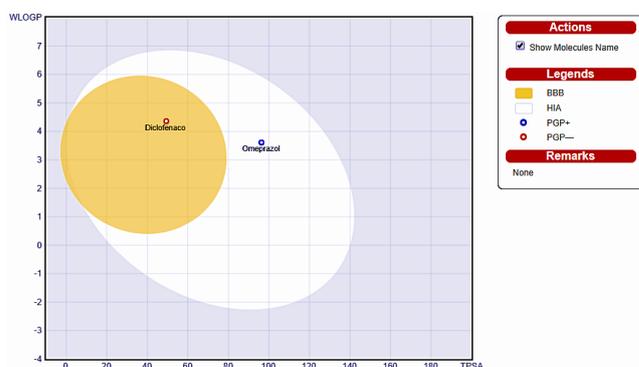
A próxima seção indica as propriedades farmacocinéticas da molécula, como absorção gastrointestinal, permeabilidade pela BBB, inibidores de citocromos P450(CYP) e permeabilidade pela pele. A família de citocromos P450(CYP) são enzimas que oxidam medicamentos, toxinas e alimentos, normalmente inativando-as e tornando-as mais fáceis de serem eliminadas pelo organismo, em sua maioria os fármacos são considerados xenobióticos, por serem moléculas estranhas ao organismo, e, como tais, podem causar danos ao organismo a longo prazo. As enzimas do citocromos P450(CYP) permitem contornar esse problema, logo, é esperado que um bom fármaco não cause sua inibição (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017).

A penúltima seção lista as propriedades farmacológicas da molécula que avalia qualitativamente a sua chance de se tornar uma droga oral com relação a sua biodisponibilidade. Nessa seção, são listados cinco filtros diferentes baseados em regras determinadas, com diversas faixas de propriedades que determinam se a molécula é fármaco-similar. Estes filtros, em sua maioria, surgem de análises de grandes empresas farmacêuticas que buscam melhorar a qualidade das suas coleções de moléculas. Os métodos utilizados são: o Ghose (Amgen), o Veber (GSK), o Egan (Pharmacia) e o Muegge (Bayer). Qualquer violação de uma regra aparece explicitamente no painel de saída. Nessa seção, encontra-se também uma pontuação de biodisponibilidade de Abbott ABS (do inglês, *Abbott bioavailability score*) que caracteriza a probabilidade de um composto ter mais de 10% de biodisponibilidade oral em ratos ou permeabilidade mensurável através de células epiteliais intestinais Caco-2. O ABS assume um valor de 0,11 para ânions em que o  $TPSA > 150 \text{Å}^2$  e 0,56 para o  $75 < TPSA < 100 \text{Å}^2$ , para outros compostos assume o valor de 0,55 se atende a regra-dos-cinco de Lipinski e 0,17 se não atende. A regra-dos-cinco de Lipinski prevê que um composto é bioativo oralmente se não viola os seguintes regras: não possuir mais de 5 doadores de ligação de hidrogênio, não possuir mais de 10 aceitadores de ligação de hidrogênio, possuir massa molecular inferior a 500u e não possuir  $\log(P) > 5$  (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017).

A última seção é denominada de química medicinal e tem por objetivo auxiliar químicos medicinais na descoberta de novos fármacos. Nessa seção, são apresentados padrões de reconhecimento de fragmentos que podem ser potencialmente problemáticos. Como, por exemplo, a análise de ensaio PAINS, citada na Figura 3.3. Fragmentos que podem tornar a molécula tóxica, metabolicamente instável e tornar a molécula fraca farmacocineticamente também são listados (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017).

Além disso, como saída para o conjunto de moléculas dadas como entrada é construído uma representação gráfica denominada de *BOILED-Egg* que identifica se essas moléculas passam pela absorção intestinal humana HIA (do inglês, *human intestinal*

*absorption*) e atravessam a BBB. As moléculas que passam somente pela HIA encontram-se apenas na região branca, enquanto que aquelas que encontram-se na região amarela são previstas para passar pela HIA e atravessar a BBB. A predição é realizada a partir de dois descritores físico-químicos: o WLOGP e TPSA. Na [Figura 3.6](#) é apresentado um exemplo para o caso de dois fármacos: o Diclofenaco, utilizado para dores e inflamações, e o Omeprazol, utilizado, principalmente, no tratamento de gastrites. O primeiro permite a HIA e atravessa a BBB e o segundo permite somente a HIA. Além disso, é apresentado se a molécula pode, ponto em azul com indicador PGP+, ou não, ponto em vermelho com indicador PGP−, ser transportado pela glicoproteína de permeabilidade PGP (do inglês, *permeability glycoprotein*), responsável por bombear substâncias estranhas ao organismo para o exterior das células ([DAINA; MICHELIN; ZOETE, 2017](#); [DAINA; ZOETE, 2016](#)).



**Figura 3.6** Representação gráfica de *BOILED-Egg* da ferramenta SWISS-ADME. No gráfico são apresentadas duas moléculas: uma que permite a HIA e atravessar a BBB (região amarela), Diclofenaco, e uma que permite somente a HIA (região branca), Omeprazol. O ponto em azul (PGP+) indica que a molécula pode ser bombeada pela glicoproteína de permeabilidade PGP e o em vermelho (PGP−) indica que a molécula não pode ser bombeada pela PGP.

### 3.3 Cálculo de estrutura eletrônica

Para o cálculo de estrutura eletrônica, utilizou-se o pacote computacional Gaussian 09 ([FRISCH et al., 2009](#)). As moléculas selecionadas neste trabalho, Trolox, Carnosina, Homocarnosina e moléculas similares, foram otimizadas utilizando o DFT, com funcional B3P86 para as moléculas em sua forma não radical e (U)B3P86 para as moléculas na forma radical e o conjunto de funções de base 6-311+G(d,p) foi utilizado para ambos os casos.

A escolha do funcional e conjunto de funções de base foi realizada baseando-se no trabalho do Trouilhas *et al.* ([TROUILLAS et al., 2006](#)), que realizou um estudo de nível de cálculo e conjunto funções de base no estudo da capacidade antioxidante de grupos moleculares fenol e catecol, componentes estruturais presentes na maioria dos antioxidantes. Os resultados obtidos mostraram que os níveis de cálculo B3P86/(U)B3P86 e o conjunto de funções de base 6-311+G(d,p) são suficientes, em precisão, comparando com os dados experimentais para os grupos moleculares estudados, para calcular a BDE.

O cálculo das frequências de vibração das moléculas também foi realizado, de modo a verificar se todas são positivas, caracterizando assim uma conformação de mínima energia estável. Com resultados obtidos calculou-se as propriedades BDE, AIP e energia do GAP. Além disso, foram construídas as superfícies de densidade de *spin*, HOMO e LUMO.

### 3.4 Docking molecular

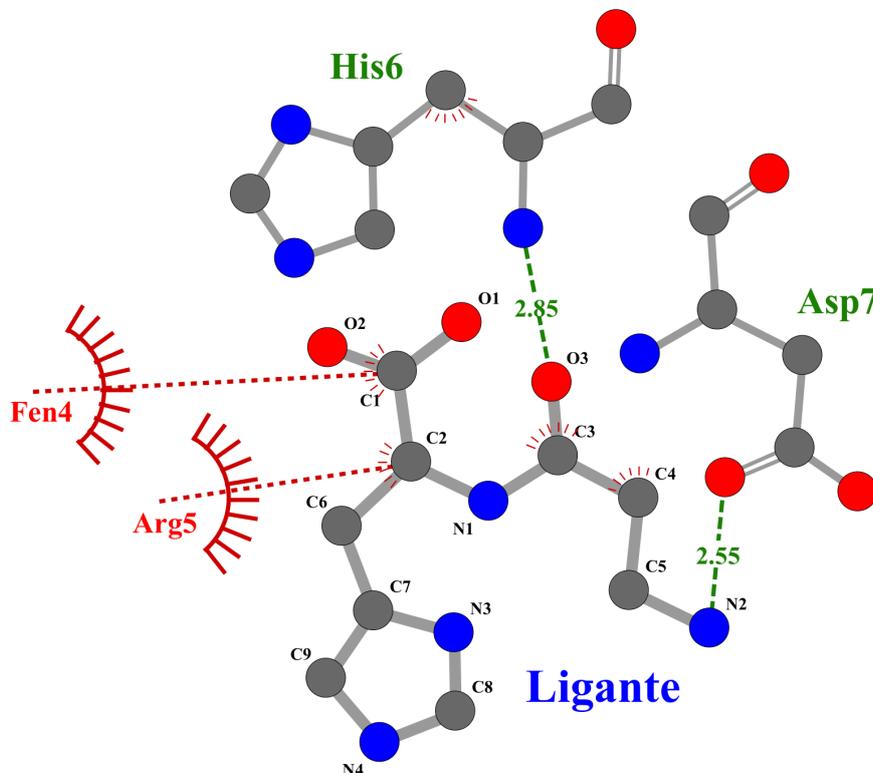
---

As conformações de peptídeos da A $\beta$ (1-42), em formato PDB, utilizadas para realização do *docking* com as Carnosinas e Homocarnosinas, resultantes de um cálculo de dinâmica molecular, foram fornecidas pela pesquisadora Dra. Camila D'Avila Braga Sette (SETTE, 2020). Foram selecionadas 10 conformações de um conjunto de 1880 conformações.

O *docking* molecular foi realizado com o programa autodock tools 4.2, por meio do autodock 4 (em que está implementado o autodock4 e o autogrid4). Os ligantes e a macromolécula foram preparados com o método de cargas parciais de Gasteiger, baseado em cálculos empíricos do equilíbrio da eletronegatividade, e o grid foi construído com espaçamento de 1,0 angstrom (Å) e dimensões de grade 60x60x60. A macromolécula foi mantida rígida e o ligante teve liberdade de rotação das ligações ativas. Para o *docking*, foi utilizado o algoritmo genético lamarckiano (em que as conformações são geradas por meio de um processo estocástico, com graus de liberdade do ligante - translacional, rotacional e conformacional - variando randomicamente em cada corrida) com 100 corridas (quantidade de conformações), população 150 (quantidade de conformações iniciais) e máximo de avaliações de energia longo (25000000).

Os resultados foram avaliados utilizando o programa LigPlot+ versão 2.2, um programa para geração automática de diagramas de interação 2D de ligante-proteína a partir de coordenadas 3D em formato PDB. Nesses diagramas, são identificados os padrões de interação das ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas entre um ligante e os elementos da cadeia principal ou da cadeia lateral de uma proteína. De modo geral, uma ligação de hidrogênio é uma interação atrativa entre dois átomos eletronegativos, em que um é o doador e outro o aceitador. Um átomo de hidrogênio fica alinhado entre eles e ligado covalentemente ao doador. O doador atrai o elétron do hidrogênio de seu orbital em direção ao próprio doador, o que provoca uma carga parcial positiva no hidrogênio, que é eletrostaticamente atraído para o aceitador eletronegativo. A interação hidrofóbica pode ser qualitativamente entendida como uma interação que faz com que partes hidrofóbicas se agreguem ou se agrupem em meios polares, isso ocorre devido às ações dinâmicas dos compostos apolares do meio que interagem entre si e forçam a interação dos compostos apolares. As ligações e interações são identificadas pelo programa

de acordo com os critérios de distância e ângulos entre os átomos do ligante e do receptor (LASKOWSKI; SWINDELLS, 2011; CHANDLER, 2005; MCDONALD; THORNTON, 1994). Na Figura 3.7, é apresentado um exemplo do diagrama 2D fornecido pelo LigPlot+.



**Figura 3.7** Exemplo de diagrama 2D gerado pelo LigPlot+, as ligações de hidrogênio são mostradas como linhas pontilhadas e os contatos hidrofóbicos são representados como curvas ranhuradas que projetam as partes hidrofóbicas do ligante e são marcadas pelos resíduos de aminoácidos da proteína em contato. Na fonte verde, são apresentados os aminoácidos da proteína que interagem por ligação de hidrogênio (no exemplo, a histidina Hi6 e o aspartato Asp7) e as respectivas distâncias internucleares e, na fonte em vermelho, os aminoácidos que interagem por contato hidrofóbico (no exemplo, a fenilalanina Fen4 e a arginina Arg5).

Um dos parâmetros obtidos pelo programa autodock 4 e utilizado para realizar as análises é a função de *score*, que corresponde, nesse caso, à energia de ligação ou energia livre de Gibbs ( $\Delta G$ ). Ela é uma medida da afinidade de ligação do complexo ligante-receptor, dada pela diferença entre a energia do complexo e a soma das energias do ligante e do receptor, separadamente.

# Resultados e discussões

---

Neste capítulo, são apresentados os resultados obtidos e as discussões relativas. Tendo em vista a hipótese metálica da AD, o estudo realizado neste trabalho foi dividido em duas etapas. Na primeira etapa, investigou-se, via cálculo de estrutura eletrônica, como um antioxidante sintético, o Trolox, e dois antioxidantes naturais, a Carnosina e Homocarnosina, podem contribuir para evitar ou agir terapêuticamente contra os danos oxidativos na AD quando essa encontra-se em estágios avançados. Para isso, foi realizado um primeiro estudo com o Trolox, utilizado como referência para medida de capacidade antioxidante. Posteriormente, o mesmo protocolo foi aplicado para os dois antioxidantes naturais. A técnica de triagem virtual foi utilizada nesta etapa com objetivo de obter moléculas similares para auxiliarem no entendimento dos mecanismos de ações oxidantes. Tendo em vista o caráter multialvo-dirigido da Carnosina e da Homocarnosina, na segunda etapa foi investigado, via *docking* molecular, como essas moléculas podem contribuir para evitar a oligomerização de peptídeos da A $\beta$ (1-42) acelerada pela presença do íon metálico cobre(II), considerando a hipótese metálica.

## 4.1 Capacidade antioxidante: Trolox e moléculas similares

---

Nesta seção são apresentados os resultados da atividade antioxidante do Trolox (TL) obtidos por meio de cálculos de estrutura eletrônica. Além disso, foi analisada a atividade antioxidante de moléculas similares a ele por meio da triagem virtual.

O TL, [Figura 4.1](#), é um composto dotado de forte capacidade antioxidante e é utilizado como composto referência para determinar a capacidade antioxidante de outros moléculas. Essa molécula possui dois doadores hidrogênio, um ligado a um anel nomeado de anel **A** e outro ligado a um carbono secundário conectado a um anel **B**, existindo a possibilidade de doar esses hidrogênios caso o mecanismo de estabilização de radicais livres que prevaleça seja o HAT. Caso o mecanismo SET prevaleça, um elétron é doado para um radical, ao invés de um radical hidrogênio.

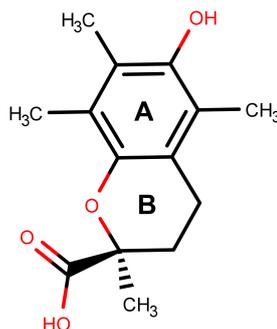


Figura 4.1 Trolox (TL).

Na subseção seguinte, é apresentado como foi realizado a VS e determinada as moléculas que são similares ao TL e que possuem perfil farmacológico.

#### 4.1.1 Triagem virtual do Trolox: similaridade e ADME

Na primeira etapa do trabalho, foi realizado um VS, tendo como base o TL, utilizando a ferramenta SWISS-similaridade. Nessa ferramenta, foi selecionado o método F2P e o banco de dados do ZINC tipo-fármaco.

A seleção via SWISS-similaridade retornou como resultados uma quantidade de 398 moléculas similares ao TL com distintos coeficientes de  $T_c$ . Na sequência, é apresentado os filtros adotados em cada etapa da VS.

- Etapa 1: as moléculas passaram pelo filtro em relação ao  $T_c$ , selecionando todas as moléculas que tinham  $T_c > 0,6$  (o limite inferior para a relação de similaridade estrutural-atividade). Nessa etapa, a quantidade de moléculas permaneceu a mesma (398);

Os próximos filtros diz respeito às propriedades ADME das moléculas, sendo realizado pelo SWISS-ADME.

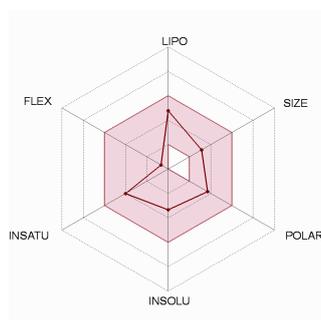
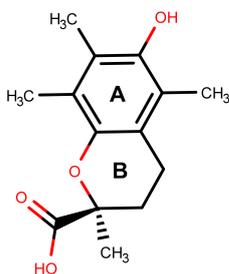
- Etapa 2: selecionada as moléculas com farmacocinética similar, em que uma das características principais foi possuir a mesma previsão dada pela representação de *BOILED-Egg*. Nesse processo, o número de moléculas foi reduzido para 380;
- Etapa 3: utilizado como critério de filtro se as moléculas possuem perfil do tipo fármaco. Nesse filtro, o número de moléculas foi reduzido para 334;
- Etapa 4: utilizado como critério de filtro se as moléculas possuem algum alerta do ponto de vista químico medicinal. Nesse filtro, o número de moléculas foi reduzido para 37;
- Etapa 5: realizada a seleção de moléculas que possuem ao menos 2 doadores de hidrogênio. Nesse filtro, o número de moléculas foi reduzido para 33;
- Etapa 6: utilizado como critério de filtro se as moléculas possuem algum isômero, retirando-os neste filtro. Nesse filtro, o número de moléculas foi reduzido para 17;

- Etapa 7: utilizado como critério de filtro se as moléculas até então selecionadas tinham um radar de biodisponibilidade do tipo TL, tendo as propriedades esperadas de um fármaco, como lipofilicidade, tamanho, polaridade, insolubilidade, flexibilidade e saturação. Com esses critérios, o número de moléculas foi reduzido para 16;
- Etapa 8: utilizado como critério de filtro se as moléculas até então selecionadas o valor de acessibilidade sintética de, no máximo, uma unidade acima das moléculas de referência, o TL. Nesse critério, o número de moléculas permaneceu o mesmo (16);
- Etapa 9: verificado se todas as moléculas possuem estrutura similar a TL, possuindo pelo menos um grupo fenol. Nesse filtro, o número de moléculas foi reduzido para 5;

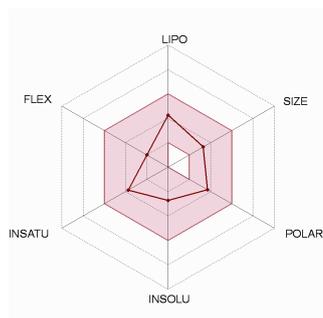
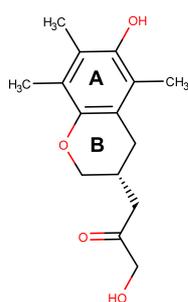
Na [Tabela 4.1](#), é apresentada as 5 moléculas similares ao TL e o seus respectivos coeficientes de Tanimoto. Da [Figura 4.2](#) à [Figura 4.7](#), são apresentadas propriedades do TL e das moléculas similares obtidas, com seus respectivos radares de biodisponibilidade, assim como na [Tabela 4.2](#).

**Tabela 4.1** Código do ZINC, sigla, fórmula química e coeficiente de Tanimoto ( $0,000 < T_c < 1,000$ ), relativo ao Trolox (código ZINC: ZINC56582), de 5 moléculas similares obtidas, via VS, pelas ferramentas SWISS-similaridade e SWISS-ADME.

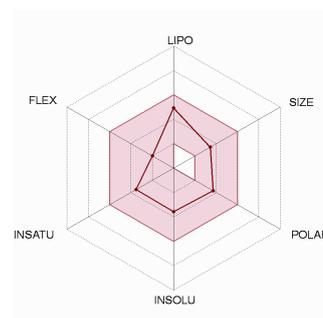
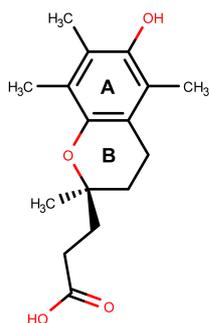
Molécula	Sigla	Fórmula química	$T_c$
Trolox	TL	$C_{14}H_{18}O_4$	1,000
ZINC01673670	STL1	$C_{15}H_{20}O_4$	0,821
ZINC12495242	STL2	$C_{16}H_{22}O_4$	0,813
ZINC06068939	STL3	$C_{15}H_{20}O_4$	0,776
ZINC27645480	STL4	$C_{14}H_{18}O_4$	0,748
ZINC96341857	STL5	$C_{16}H_{21}NO_2$	0,743



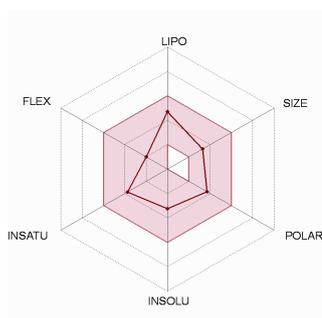
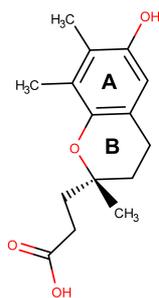
**Figura 4.2** Representação molecular do TL, à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (2,47), tamanho (250,29g/mol), polaridade (66,76Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-3,90), insaturação (0,50 de fração Csp<sup>3</sup>) e flexibilidade (1 ligação rotacional) previstas.



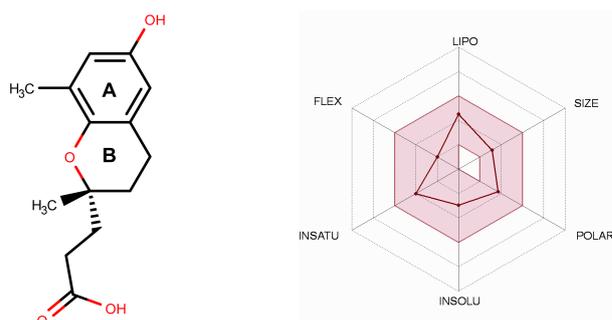
**Figura 4.3** Representação molecular do ZINC01673670 (STL1), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (2,11), tamanho (264,32g/mol), polaridade (66,76Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-2,95), insaturação (0,53 de fração Csp3) e flexibilidade (3 ligação rotacional) previstas.



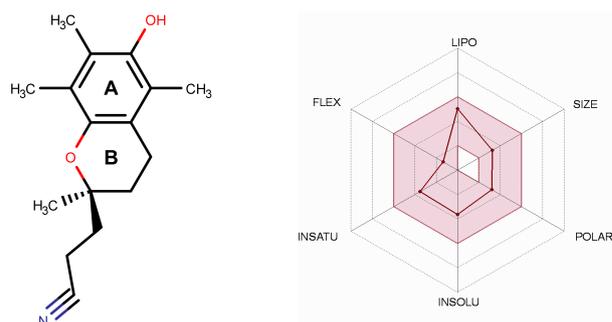
**Figura 4.4** Representação molecular do ZINC12495242 (STL2), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (3,01), tamanho (278,34g/mol), polaridade (66,76Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-4,20), insaturação (0,56 de fração Csp3) e flexibilidade (3 ligação rotacional) previstas.



**Figura 4.5** Representação molecular do ZINC06068939 (STL3), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (2,67), tamanho (264,32g/mol), polaridade (66,76Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-3,82), insaturação (0,53 de fração Csp3) e flexibilidade (3 ligação rotacional) previstas.



**Figura 4.6** Representação molecular do ZINC27645480 (STL4), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (2,34), tamanho (250,29g/mol), polaridade ( $66,76\text{\AA}^2$ ), insolubilidade de Ali (-3,44), insaturação (0,50 de fração Csp3) e flexibilidade (3 ligação rotacional) previstas.

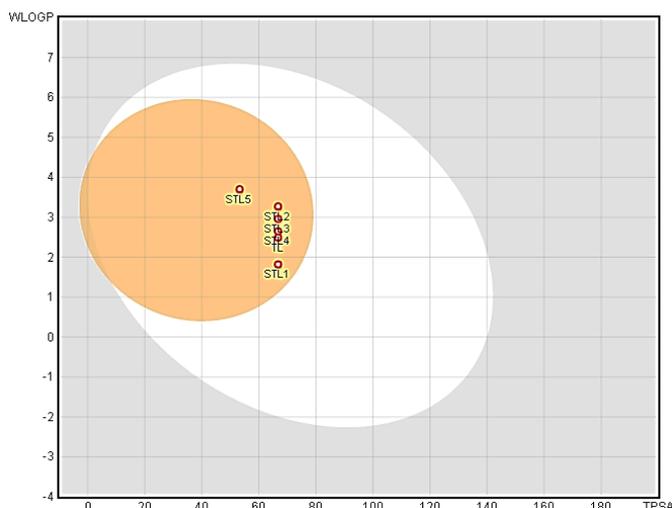


**Figura 4.7** Representação molecular do ZINC96341857 (STL5), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (3,36), tamanho (259,34g/mol), polaridade ( $53,25\text{\AA}^2$ ), insolubilidade de Ali (-4,11), insaturação (0,56 de fração Csp3) e flexibilidade (2 ligação rotacional) previstas.

**Tabela 4.2** Propriedades determinadas via ferramenta SWISS-ADME para o TL e moléculas similares (STL1-STL5).

Molécula	Lipofilicidade Consensual	Tamanho (g/mol)	Polaridade ( $\text{\AA}^2$ )	Insolubilidade de Ali	Insaturação	Flexibilidade
TL	2,47	250,29	66,76	-3,90	0,50	1
STL1	2,11	278,34	66,76	-2,95	0,53	3
STL2	3,01	278,34	66,76	-4,20	0,56	3
STL3	2,67	264,32	66,76	-3,82	0,53	3
STL4	2,34	250,29	66,76	-3,44	0,50	3
STL5	3,36	259,34	53,25	-4,11	0,56	2
Valores ideais	$-0,7 < \text{XLOGP3} < 5,0$	$150 < \text{MW} < 500$	$50 < \text{TPSA} < 130$	$-6 < \log S < 0$	$0,25 < \text{Csp3} < 1,0$	$\text{LR} < 9$

As moléculas preditas para serem passivamente permeáveis através da BBB são apresentadas também na ferramenta SWISS-ADME por meio de um gráfico de *BOILED-Egg*, apresentado na [Subseção 3.2.2](#), em que a região amarela determina as moléculas previstas para terem essa propriedade. Na [Figura 4.8](#), é apresentado este gráfico com o TL e as 5 moléculas similares.



**Figura 4.8** Gráfico de *BOILED-Egg* para o TL e moléculas similares (STL1-STL5). Todas estas moléculas encontram-se dentro da região amarela e dessa forma são previstas para serem passivamente permeáveis através da BBB.

Na [Tabela 4.3](#), são apresentadas as propriedades extras exibidas também pela ferramenta SWISS-ADME, tais como a quantidade de aceitadores e de doadores de ligação de hidrogênio, pontuação de biodisponibilidade de Abbott ABS (uma molécula é prevista para ser um bom fármaco ao assumir as pontuações de 0,17, 0,55 e 0,56, conforme apresentado na [Subseção 3.2.2](#)) e acessibilidade sintética que fornece uma previsão da facilidade com que a molécula pode ser sintetizada numa escala de 1 para muito fácil até 10 para muito difícil.

**Tabela 4.3** Propriedades extras determinadas via ferramenta SWISS-ADME para o TL e moléculas similares (STL1-STL5).

Molécula	Nº de aceitadores de ligações H	Nº de doadores de ligações H	ABS (ideal: 0,17, 0,55 e 0,56)	Acessibilidade sintética (1,00 - 10,00)
TL	4	2	0,56	3,05
STL1	4	2	0,55	3,12
STL2	4	2	0,56	3,25
STL3	4	2	0,56	3,09
STL4	4	2	0,56	2,99
STL5	3	1	0,55	3,12

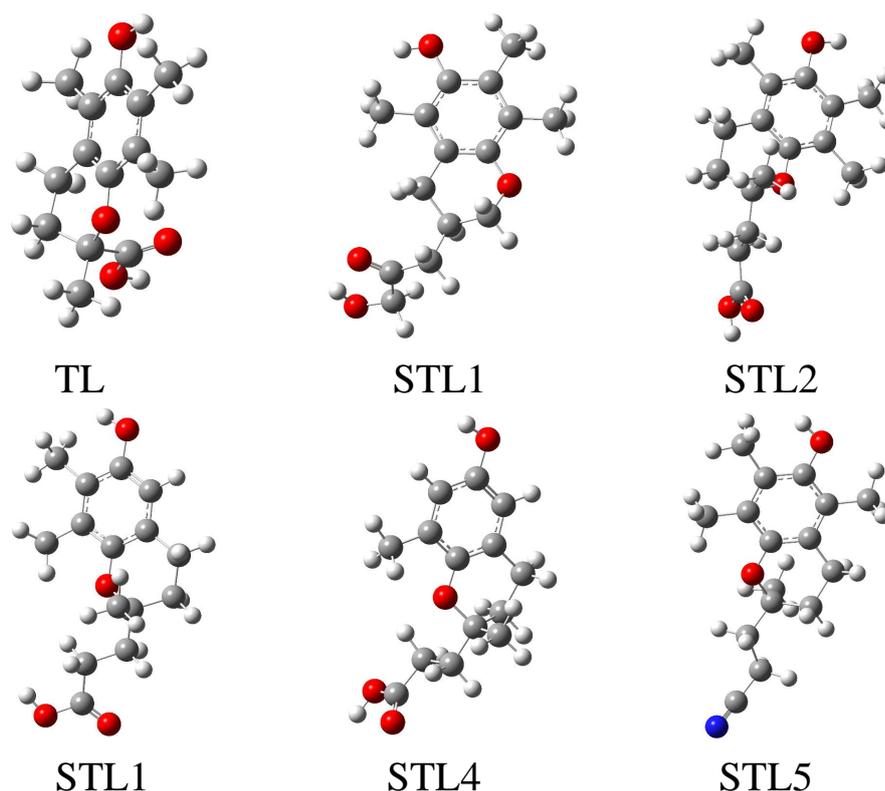
Essas propriedades extras apresentadas, em primeiro lugar, indicam que todas as moléculas similares possuem potencial para atuarem como antioxidante pelo mecanismo HAT devido a quantidade de doares de ligação de hidrogênio que possuem e pela pontuação ABS. Em segundo lugar, os valores de acessibilidade sintética indicam que todas as moléculas similares possuem facilidade de serem sintetizadas semelhante ao TL. Em particular, a molécula STL4 apresentou um valor de acessibilidade sintética ligeiramente menor que o TL.

No geral, os resultados obtidos via SWISS-ADME demonstram que as 5 moléculas similares ao TL, STL1-STL5, possuem características suficientes para atuarem como fármacos. Na sequência, são apresentados os resultados referentes aos cálculos de estrutura

eletrônica com o objetivo de caracterizar e prever a capacidade antioxidante do TL e das moléculas similares (STL1-STL5).

#### 4.1.2 Otimização via DFT

A primeira parte dos cálculos de estrutura eletrônica foi a otimização e a determinação das frequências vibracionais do TL e das 5 moléculas similares (STL1-STL5). As estruturas foram otimizadas primeiramente na fase gás e, posteriormente, na presença dos solventes: água (solvente polar) e benzeno (solvente apolar) simulados via modelo de polarização contínua PCM (do inglês, *polarizable continuum model*). A utilização dos solventes busca simular diferentes condições de meios do organismo. Todas as estruturas convergiram e apresentaram frequências reais, configurando, assim, o estado de mínima energia para cada uma das moléculas. As entalpias de cada molécula em 298,15K são dadas como saída do cálculo de frequência. As geometrias otimizadas são apresentadas na [Figura 4.9](#).



**Figura 4.9** Geometrias otimizadas do TL e moléculas similares (STL1-STL5) na fase gás. As esferas vermelhas, cinzas e azuis representam os átomos de oxigênio, carbono e nitrogênio, respectivamente.

Para realizar os cálculos das propriedades eletrônicas que determinam a capacidade antioxidante das moléculas, o BDE e o AIP, é necessário calcular essas mesmas propriedades dos antioxidantes também na forma radical. Assim, primeiramente foi retirado um radical

de hidrogênio (ligado a um oxigênio) para o TL e moléculas similares (STL1-STL5) para cada uma das possíveis abstrações com o objetivo de caracterizar a capacidade antioxidante pelo mecanismo HAT. Em seguida, após a otimização destas moléculas e obtenção das entalpias correspondentes, calculou-se a entalpia associada ao radical hidrogênio utilizando o mesmo método e conjunto de funções de base utilizado para as otimizações, obtendo o valor de  $-0,516155$  Hartree. Num segundo momento, foi retirado um elétron e também otimizadas as geometrias correspondentes para caracterizar a capacidade antioxidante pelo mecanismo SET. A entalpia de um elétron na fase gás é dada por  $0,00119787$  Hartree (BARTMESS, 1994; NENADIS; STAVRA, 2017). Para todos os cálculos foram encontradas frequências reais, caracterizando estruturas de mínima energia. As entalpias obtidas são apresentadas na Tabela 4.4.

**Tabela 4.4** Entalpias do TL e moléculas similares (STL1-STL5), dadas em Hartree, na forma não radical e radical, considerando os mecanismos HAT e SET e a presença dos solventes água e benzeno.

Molécula	Entalpia (Não radical)	Entalpia HAT		Entalpia SET
		A-O•	B→CO•	
Fase gás				
TL	-847,587340	-846,949790	-846,919423	-847,316790
STL1	-886,994889	-886,356560	-886,305513	-886,721539
STL2	-926,475231	-925,838958	-925,788462	-926,204291
STL3	-887,023539	-886,382973	-886,344482	-886,749798
STL4	-847,590835	-846,946340	-846,903600	-847,310410
STL5	-829,940999	-829,302789	-	-829,664415
Água (PCM)				
TL	-847,601934	-846,965988	-846,947352	-847,601934
STL1	-887,010770	-886,375268	-886,324007	-887,010770
STL2	-926,489513	-925,855148	-925,823713	-926,489513
STL3	-887,043437	-886,406448	-886,377551	-887,043437
STL4	-847,606389	-846,966184	-846,934528	-847,606389
STL5	-829,956560	-829,321523	-	-829,956560
Benzeno (PCM)				
TL	-847,593327	-846,956591	-846,929455	-847,353805
STL1	-887,001572	-886,364380	-886,313296	-886,761568
STL2	-926,481291	-925,845317	-925,795422	-926,243004
STL3	-887,031868	-886,392726	-886,351168	-886,789341
STL4	-847,597532	-846,955044	-846,910516	-847,351166
STL5	-829,947623	-829,310789	-	-829,705990

As entalpias obtidas apresentaram valores mais negativos para a forma não radical do que relação as formas radical obtidas pelos mecanismos HAT e SET, conforme esperado. Os valores de entalpia para os radicais obtidos via mecanismo HAT são maiores do que os obtidos via mecanismo SET, que se aproxima mais da entalpia da forma não radical para cada molécula.

A facilidade ou dificuldade de formação de um radical é caracterizado pelos valores de BDE e AIP, que levam em conta, respectivamente, o radical hidrogênio e o elétron abstraído. Os cálculos desses dois descritores são apresentados na sequência.

#### 4.1.3 Cálculos do BDE e do AIP

A segunda parte do cálculo envolveu a determinação de dois descritores de atividade antioxidante, o BDE (que descreve o poder antioxidante da molécula através do mecanismo HAT de estabilização de radicais livres) e AIP (que descreve o poder antioxidante da molécula através do mecanismo SET). Os valores obtidos para a BDE e para o AIP são apresentados na [Tabela 4.5](#) em unidades kcal/mol. O fator de conversão é 1 Hartree = 627,509 kcal/mol.

**Tabela 4.5** BDE e AIP (em kcal/mol) para o TL e moléculas similares (STL1-STL5), na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno.

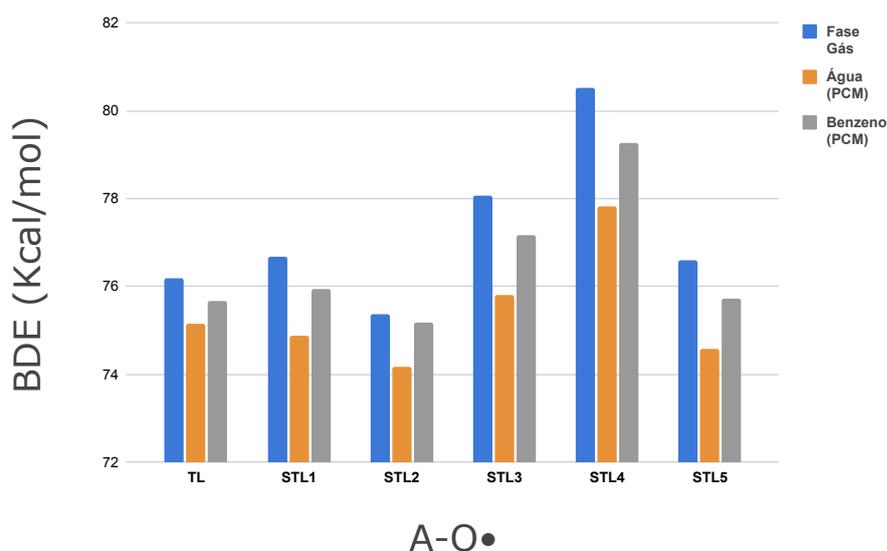
Molécula	BDE		AIP
	A-O•	B→CO•	
Fase gás			
TL	76,18	95,22	170,52
STL1	76,67	108,70	172,28
STL2	75,38	107,06	170,77
STL3	78,07	102,22	172,53
STL4	80,53	107,35	176,72
STL5	76,59	-	174,31
Água (PCM)			
TL	75,16	86,85	137,32
STL1	74,88	107,04	135,17
STL2	74,16	93,89	134,91
STL3	75,81	93,94	138,43
STL4	77,83	97,69	138,86
STL5	74,59	-	135,69
Benzeno (PCM)			
TL	75,66	92,69	151,05
STL1	75,94	108,00	151,36
STL2	75,18	106,49	150,28
STL3	77,17	103,25	152,94
STL4	79,27	107,21	155,35
STL5	75,72	-	152,38

Quanto menores os valores da BDE e AIP maior a facilidade de estabilização do radical e, conseqüentemente, mais provável é de ser formado. Os resultados obtidos na presença de solventes (água e benzeno) e ausência (fase gasosa) indicam que o mecanismo de estabilização de radicais predominante é o HAT, isto é, o TL e as moléculas similares (STL1-STL5) devem atuar como antioxidante por meio da doação de um radical H• para

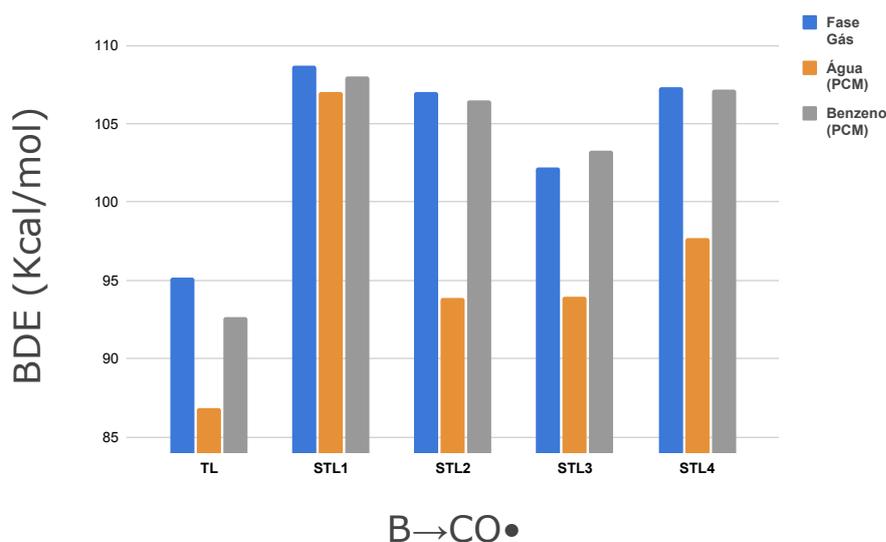
estabilizar algum radical livre. Os resultados indicam também que o  $H^\bullet$  abstraído deve ser aquele ligado ao oxigênio que se encontra ligado ao anel **A** das moléculas em questão.

Destaca-se como resultado o menor valor de BDE para a molécula SLT2 em relação ao TL e a todas as outras moléculas similares. Entretanto, essa diferença se encontra na ordem de 1 kcal/mol, em relação a, por exemplo, o antioxidante de referência, o TL. Assim, o BDE por si só não pode ser utilizado como critério único para determinar que o SLT2 possui uma capacidade antioxidante maior que o TL. Os valores de AIP do STL2 e TL também apresentaram valores substancialmente próximos, sendo os menores em relação a todas as moléculas similares.

Além disso, os valores de BDE, no solvente água, foram menores em relação à fase gasosa do doador de oxigênio conectado ao anel **A** e do doador de oxigênio ao carbono conectado ao anel **B**. Esse fato, indica que um ambiente polar pode facilitar tanto a transferência de  $H^\bullet$  quanto a formação de radicais. Na presença do solvente benzeno, os valores de BDE também mostraram uma diminuição em relação à transferência da fase gasosa para o  $H^\bullet$  do doador de oxigênio conectado ao anel **A**, embora muito menos pronunciado do que com o solvente água. Em relação à transferência de  $H^\bullet$  do doador de oxigênio no carbono conectado ao anel **B**, os valores de BDE para as moléculas STL2 e STL3 foram maiores. Para as moléculas restantes, os valores de BDE são inferiores aos da fase gasosa. Esses resultados indicam que um ambiente apolar pode dificultar a transferência do  $H^\bullet$  e, conseqüentemente, diminuir a capacidade antioxidante de moléculas como o TL e moléculas similares.



**Figura 4.10** BDE (em kcal/mol) para o TL e moléculas similares (STL1-STL5), na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno, referente ao  $A-O^\bullet$ .



**Figura 4.11** BDE (em kcal/mol) para o TL e moléculas similares (STL1-STL4), na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno, referente ao  $B \rightarrow CO\bullet$ .

Sendo o HAT o mecanismo que prevalece na ação antioxidante promovida por essas moléculas, pode-se realizar outras análises além da BDE e que se encontram associadas a capacidade de doar um  $H\bullet$ . Dentre elas, destaca-se a densidade de *spin* dos radicais formados após a abstração do  $H\bullet$  e a localização do HOMO que podem indicar a região mais provável de sua abstração. Além disso, pode-se utilizar a energia do GAP para obter uma previsão da estabilidade das moléculas ao doarem ou receberem um elétron, que é parte do mecanismo HAT.

#### 4.1.4 HOMO, LUMO e energia do GAP

As energias de HOMO e LUMO, embora não sejam descritores de antioxidantes podem ser conectadas à atividade antioxidante de moléculas. A superfície HOMO indica a região da molécula onde se encontram os elétrons que possuem maior facilidade de serem doados, seja no mecanismo SET ou no mecanismo HAT.

Na [Figura 4.12](#), [Figura 4.13](#) e [Figura 4.14](#) são apresentadas a representação esquemática e os valores obtidos para os orbitais de fronteira HOMO e LUMO e um gráfico da energia do GAP para o TL e moléculas similares (STL1-STL5). Para facilitar a comparação dos resultados obtidos, a [Tabela 4.6](#) apresenta uma compilação de todos os resultados obtidos para o HOMO, LUMO e energia do GAP das moléculas estudadas.

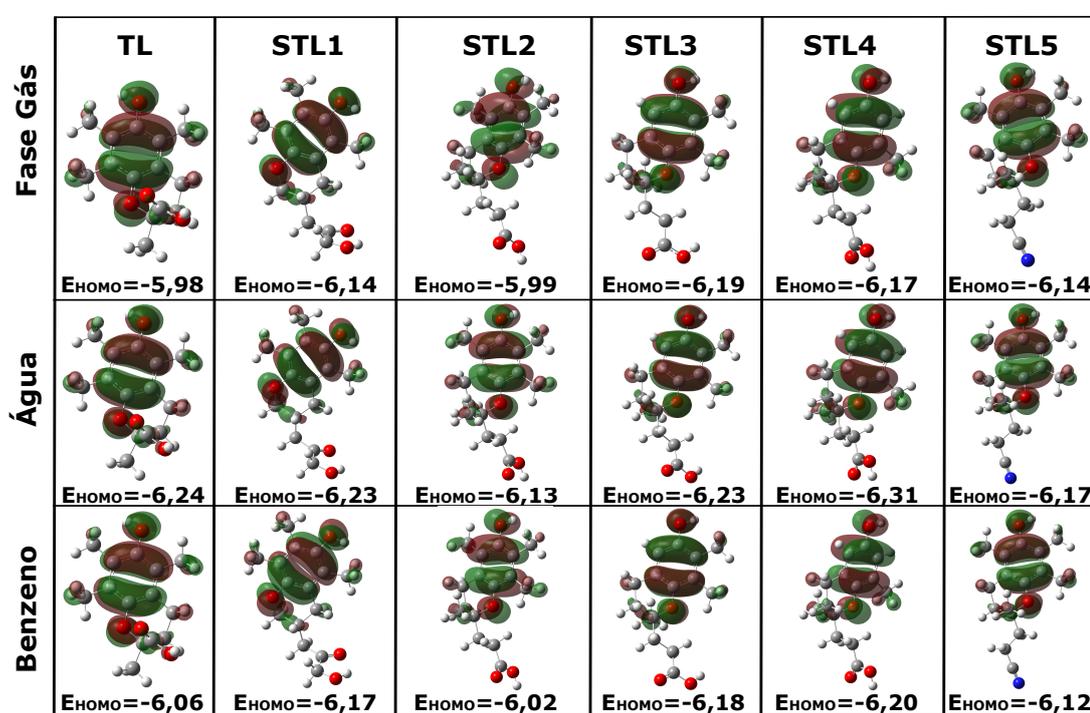


Figura 4.12 Representação da superfície e os valores obtidos para os orbitais de fronteira HOMO do TL e moléculas similares (STL1-STL5) na fase gás e considerando os solventes água e benzeno. As energias apresentadas estão em eV.

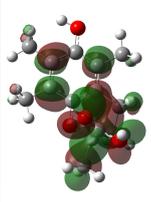
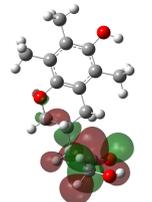
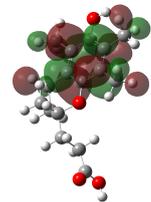
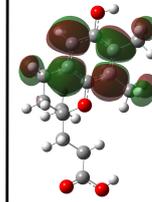
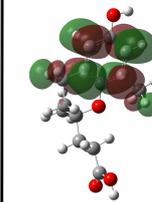
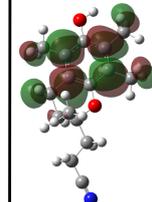
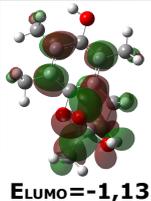
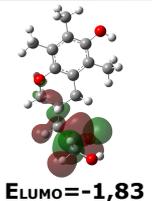
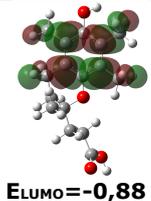
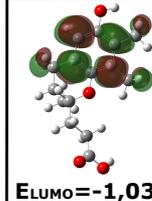
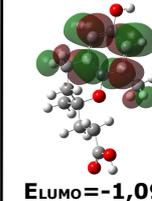
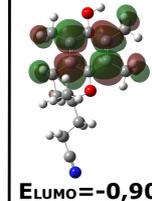
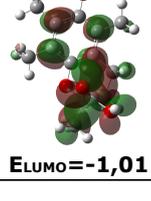
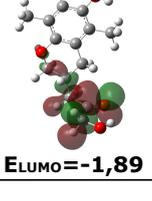
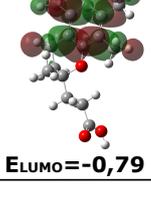
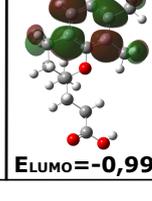
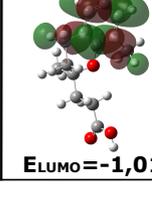
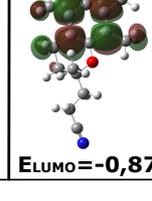
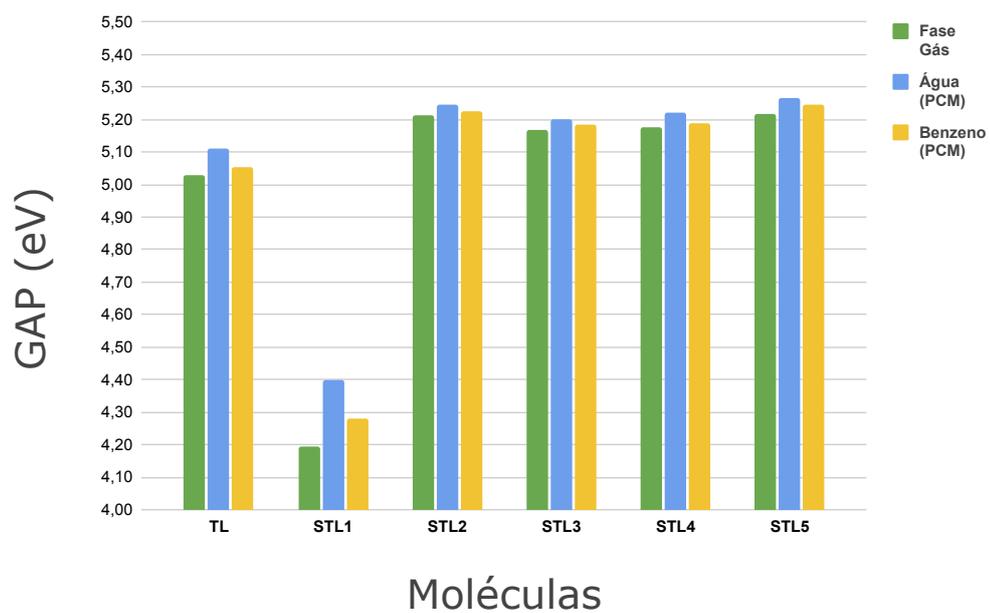
	TL	STL1	STL2	STL3	STL4	STL5
Fase Gás	 ELUMO=-0,95	 ELUMO=-1,94	 ELUMO=-0,78	 ELUMO=-1,02	 ELUMO=-0,99	 ELUMO=-0,92
Água	 ELUMO=-1,13	 ELUMO=-1,83	 ELUMO=-0,88	 ELUMO=-1,03	 ELUMO=-1,09	 ELUMO=-0,90
Benzeno	 ELUMO=-1,01	 ELUMO=-1,89	 ELUMO=-0,79	 ELUMO=-0,99	 ELUMO=-1,01	 ELUMO=-0,87

Figura 4.13 Representação da superfície e os valores obtidos para os orbitais de fronteira LUMO do TL e moléculas similares (STL1-STL5) na fase gás e considerando os solventes água e benzeno. As energias apresentadas estão em eV.



**Figura 4.14** Energia do GAP do TL e moléculas similares (STL1-STL5) na fase gás e considerando os solventes água e benzeno.

**Tabela 4.6** Energias do HOMO, LUMO e GAP do TL e moléculas similares (STL1-STL5) na fase gás e considerando os solventes água e benzeno.

Molécula	$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	GAP (eV)
Fase gás			
TL	-5,98	-0,95	5,03
STL1	-6,14	-1,94	4,20
STL2	-5,99	-0,78	5,21
STL3	-6,19	-1,02	5,17
STL4	-6,17	-0,99	5,18
STL5	-6,14	-0,92	5,22
Água (PCM)			
TL	-6,24	-1,13	5,11
STL1	-6,23	-1,83	4,40
STL2	-6,13	-0,88	5,25
STL3	-6,23	-1,03	5,20
STL4	-6,31	-1,09	5,22
STL5	-6,17	-0,90	5,27
Benzeno (PCM)			
TL	-6,06	-1,01	5,05
STL1	-6,17	-1,89	4,28
STL2	-6,02	-0,79	5,23
STL3	-6,18	-0,99	5,19
STL4	-6,20	-1,01	5,19
STL5	-6,12	-0,87	5,24

Além de indicar a localização da atividade de sequestro de radicais, a energia do GAP representa a camada condutora de elétrons em um composto. Os sistemas moleculares que são fáceis de transferir seus elétrons (mais reativos) são consistentes com valores menores de GAP; em contraste, moléculas menos reativas possuem valores de energia do GAP mais altos. Pela [Figura 4.14](#) e [Tabela 4.6](#), é possível observar que o composto STL1 apresenta o menor valor de energia do GAP, exibindo valores de 4,20, 4,40 e 4,28 eV para fase gasosa, água e benzeno, respectivamente. Esse fato sugere que o STL1 é a molécula que possui maior facilidade para transferir seus elétrons, isto é, é a que mais prontamente atuaria como antioxidante. Vale destacar que, para todos os compostos, os valores de GAP nos solventes foram maiores do que na fase gasosa, indicando que os solventes agem dificultando a formação dos radicais.

#### 4.1.5 Cálculos da densidade de *spin*

A densidade de *spin* de um radical formado é relacionado com a sua estabilidade e quanto maior for a deslocalização eletrônica do radical, isto é, quanto mais espalhada estiver a densidade de *spin*, mais estável será a molécula. Sendo assim, é esperado que essa propriedade esteja em acordo com a BDE e, juntamente com ela, auxilie na descrição

da atividade antioxidante. A densidade de *spin* representa a distribuição do elétron desemparelhado ao longo da molécula, logo, em um mapa da densidade de *spin* da molécula, na forma radical, o valores somados da densidade de *spin* de cada átomo da molécula deve corresponder a 1.

O mapa das densidades de *spin* do TL e das moléculas similares (STL1-STL5) são apresentadas da Figura 4.15 à Figura 4.20.

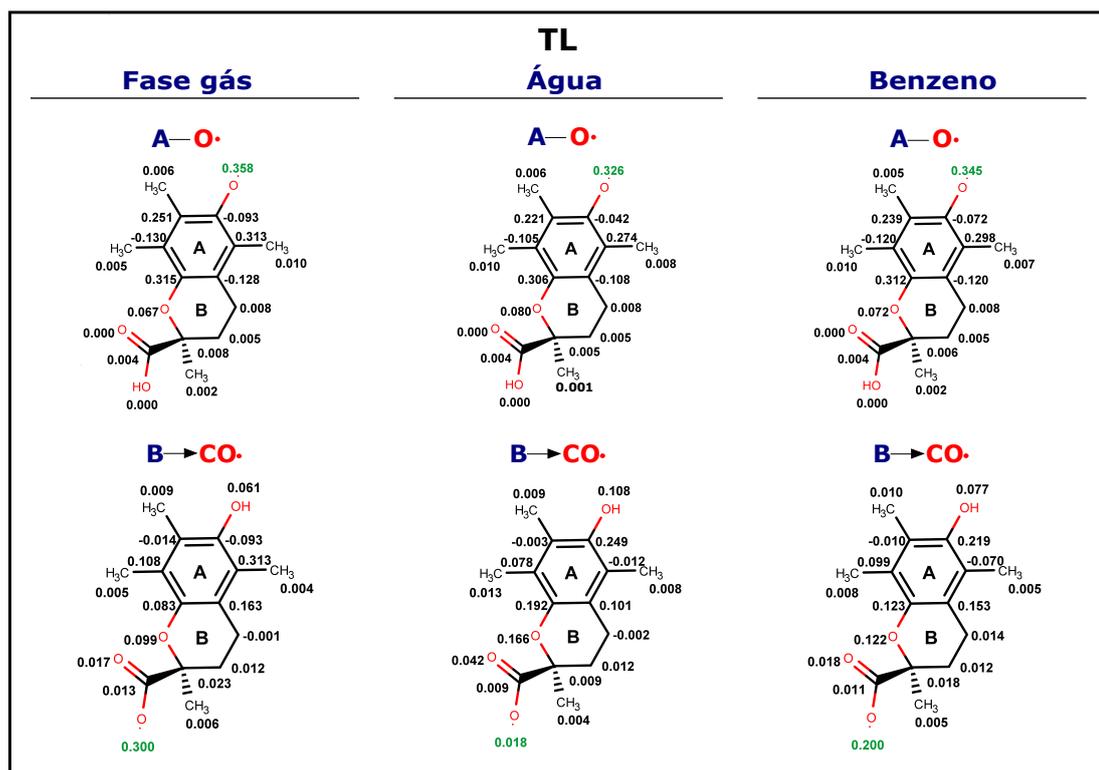


Figura 4.15 Densidade de *spin* do TL, na fase gás e com solventes água e benzeno.

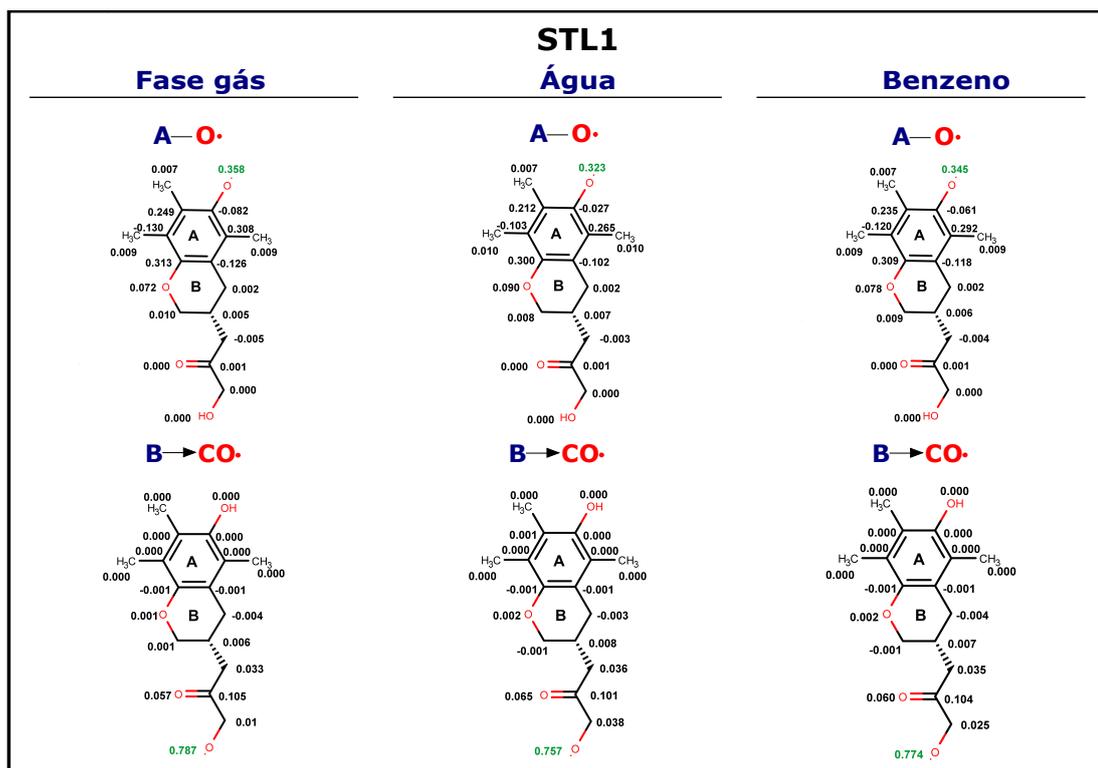


Figura 4.16 Densidade de *spin* da STL1, na fase gás e com solventes água e benzeno.

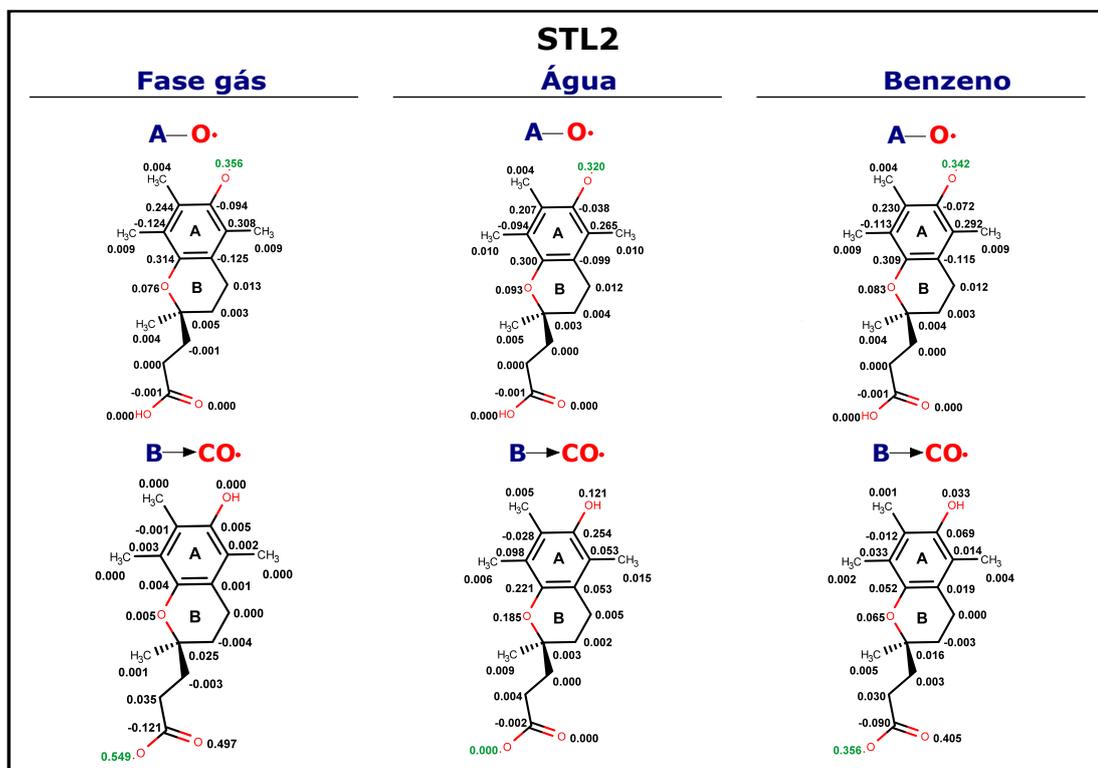


Figura 4.17 Densidade de *spin* da STL2, na fase gás e com solventes água e benzeno.

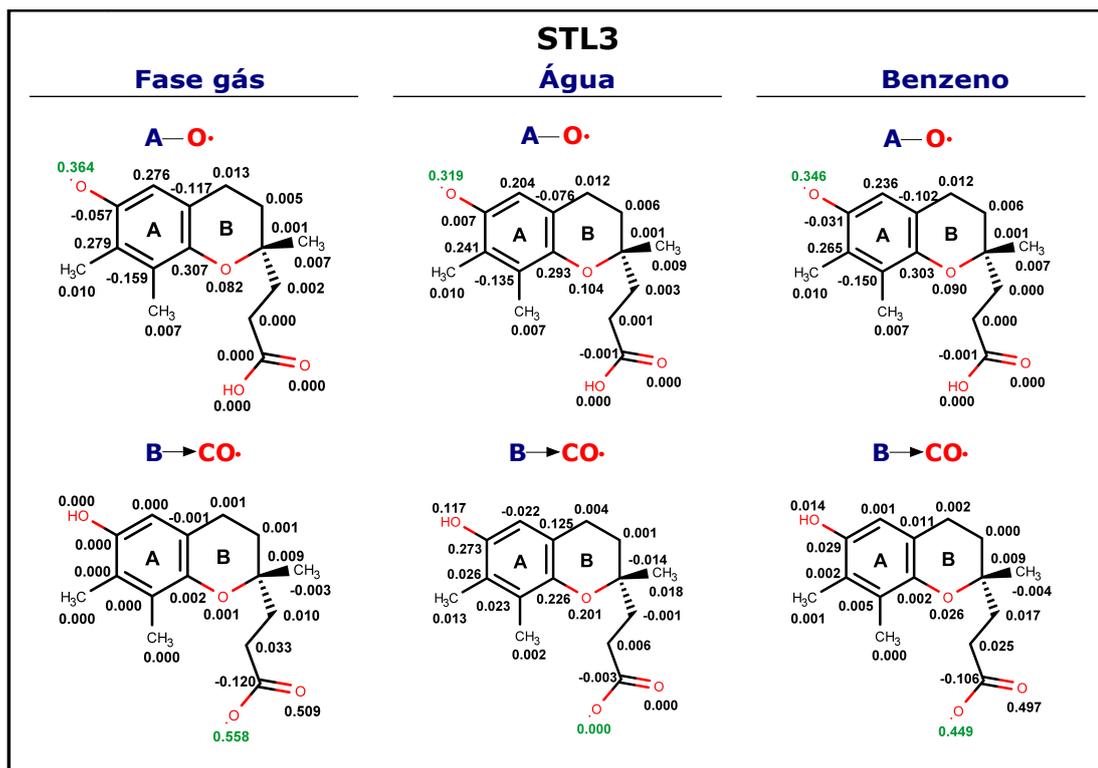


Figura 4.18 Densidade de *spin* da STL3, na fase gás e com solventes água e benzeno.

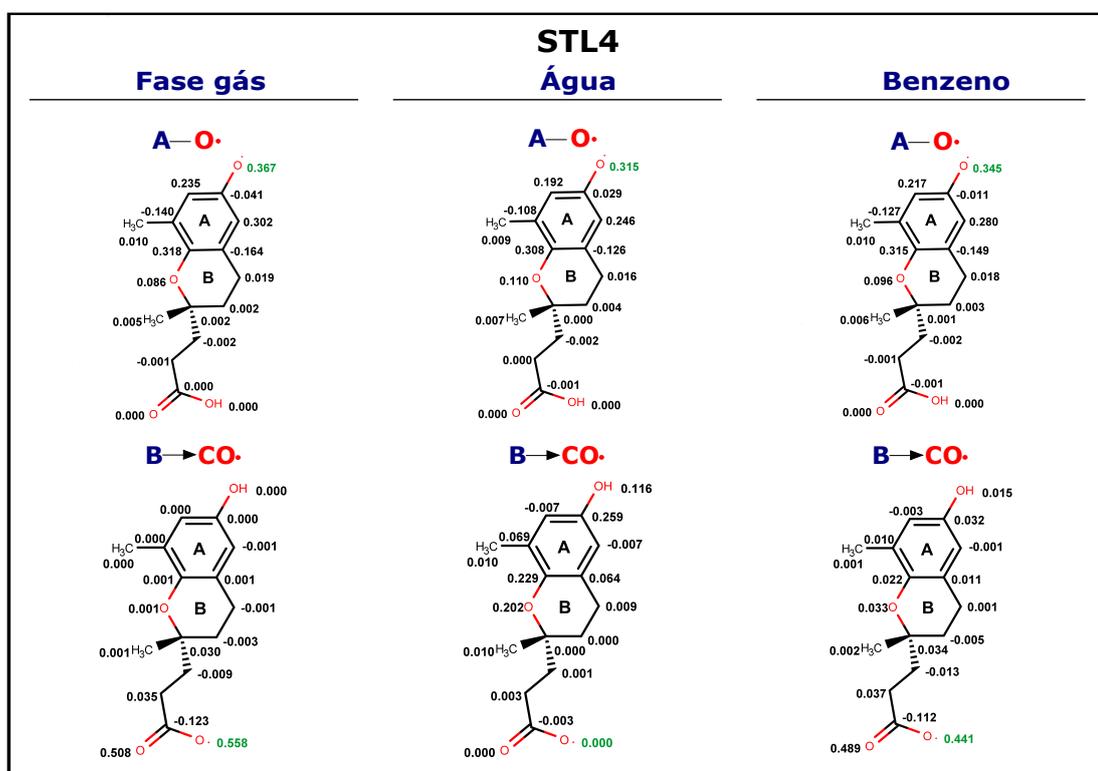


Figura 4.19 Densidade de *spin* da STL4, na fase gás e com solventes água e benzeno.

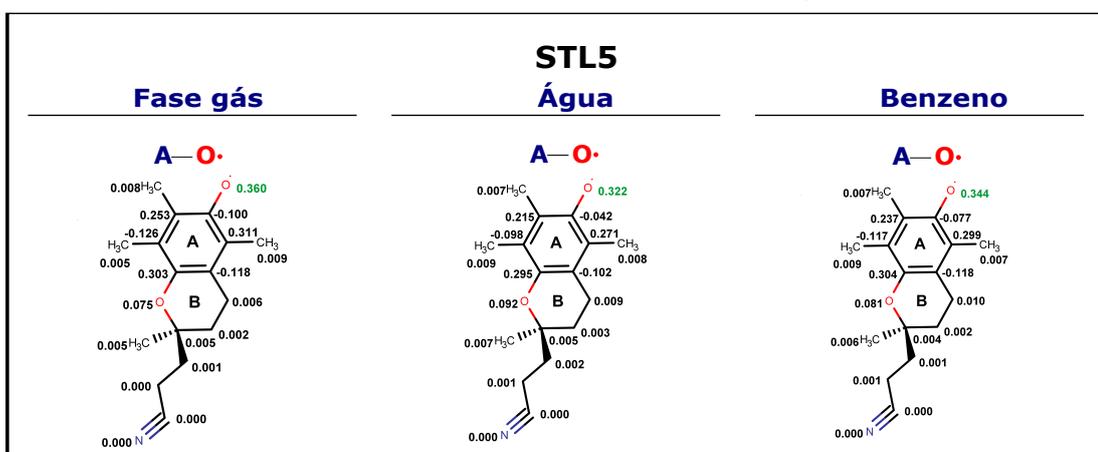


Figura 4.20 Densidade de *spin* da STL5, na fase gás e com solventes água e benzeno.

A partir dessas figuras, é possível verificar para todas as moléculas, na fase gasosa, que a deslocalização eletrônica é maior na região do anel **A**, o que é previsto pelo BDE como o local onde ocorre a transferência de  $H^\bullet$ . O menor valor da densidade de *spin* concentrado no oxigênio, onde ocorre a transferência de  $H^\bullet$ , também seguiu a tendência BDE para todas as moléculas da fase gasosa. No solvente água, para o radical formado pela transferência  $H^\bullet$  do doador de oxigênio conectado ao anel **A**, observa-se uma ligeira diminuição na densidade de *spin* concentrada no oxigênio. Esse fato foi observado para todos os compostos, sugerindo uma maior deslocalização eletrônica de *spin*. Para o radical formado pela transferência de  $H^\bullet$  do oxigênio, indiretamente conectado ao anel **B**, exceto para a molécula STL1 que tem uma densidade de *spin* acumulada no átomo de oxigênio ligeiramente inferior à da fase gasosa, todas as outras moléculas têm diferentes densidade de *spin* acumulada em relação à fase gasosa com valores muito próximos de zero. Estruturalmente, a molécula STL1 difere das demais pela presença de mais um átomo de carbono entre os dois oxigênios na transferência da região de transferência de  $H^\bullet$ , isto é, pela falta do grupo carboxílico. Na fase gasosa, também foi verificado que este átomo de oxigênio apresenta a maior densidade de *spin* acumulada, indicando que a presença desse átomo de carbono pode ser responsável pelo isolamento do *spin* eletrônico e diminuição da deslocalização ao longo da molécula. Na presença do solvente benzeno, os resultados obtidos foram semelhantes aos da fase gasosa, com valores de densidades de *spin* acumuladas no átomo de oxigênio menores, mas próximos aos da fase gasosa, principalmente, em relação aos radicais formados pela transferência de  $H^\bullet$  do átomo de oxigênio conectado ao anel **A**.

## 4.2 Capacidade antioxidante: Carnosina, Homocarnosina e moléculas similares

---

A Carnosina (CA) e a Homocarnosina (HCA), [Figura 1.7](#), são moléculas que possuem múltiplas propriedades. Essas moléculas são dotadas de quatro doadores de hidrogênio, um ligado a um anel imidazol, outro de um grupo carboxílico, outro na espinha dorsal da molécula e um ligado ao nitrogênio do terminal da molécula, existindo a possibilidade de doar estes hidrogênios caso o mecanismo de estabilização de radicais livres que prevaleça seja o HAT. Caso o mecanismo SET, prevaleça um elétron é doado para um radical, ao invés de um  $H^\bullet$ .

Na subseção seguinte, é apresentado como foi realizado a VS e determinada as moléculas que são similares a CA e HCA e que possuem perfil farmacológico.

### 4.2.1 Triagem virtual da CA e HCA: similaridade e ADME

Similarmente ao protocolo realizado para o TL, nesta parte do trabalho foi realizado uma VS, tendo como base a CA e a HCA utilizando, primeiramente, a ferramenta SWISS-similaridade e, posteriormente, a ferramenta SWISS-ADME. Nessa ferramenta, foi selecionado o método F2P e o banco de dados do ZINC tipo-fármaco. A VS foi realizada de forma separada para a CA e a HCA.

A seleção via SWISS-similaridade retornou como resultados uma quantidade de 395 moléculas similares a CA e 397 para a HCA, ambos com distintos  $T_c$ . Na sequência, são apresentados os filtros adotados em cada etapa do VS.

- Etapa 1: as moléculas passaram pelo filtro em relação ao  $T_c$ , selecionando todas as moléculas que tinham  $T_c > 0,6$  (o limite inferior para a relação de similaridade estrutural-atividade). Nessa etapa, a quantidade de moléculas permaneceu a mesma, tanto para as similares a CA quanto para a HCA;

Os próximos filtros dizem respeito às propriedades ADME das moléculas, sendo realizado pelo SWISS-ADME.

- Etapa 2: selecionada as moléculas com farmacocinética similar, em que uma das características principais foi possuir a mesma previsão dada pela representação de *BOILED-Egg*. Nesse processo, o número de moléculas foi reduzido para 368 para similares a CA e 372 para HCA;

- Etapa 3: utilizado como critério de filtro se as moléculas possuem perfil do tipo fármaco. Nesse filtro, o número de moléculas foi reduzido para 165 para similares a CA e 170 para HCA;

- Etapa 4: utilizado como critério de filtro se as moléculas possuem algum alerta do ponto de vista químico medicinal. Nesse filtro, o número de moléculas foi reduzido para 73 para similares a CA e 63 para HCA;

- Etapa 5: realizada a seleção de moléculas que possuem ao menos 3 doadores de hidrogênio. Nesse filtro, o número de moléculas foi reduzido para 28 para similares a CA e 25 para HCA;

- Etapa 6: utilizado como critério de filtro se as moléculas possuem algum isômero, retirando-os neste filtro. Nesse filtro, o número de moléculas foi reduzido para 10 para similares a CA e 8 para HCA;

- Etapa 7: utilizado como critério de filtro se as moléculas até então selecionadas tinham um radar de biodisponibilidade do tipo CA ou HCA, tendo as propriedades esperadas de um fármaco, como lipofilia, tamanho, polaridade, insolubilidade, flexibilidade e saturação. Com esses critérios, o número de moléculas foi reduzido para 7 para similares a

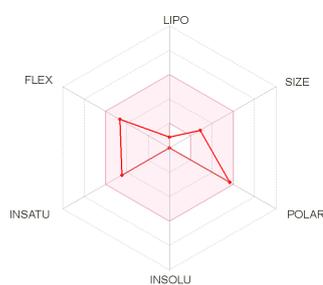
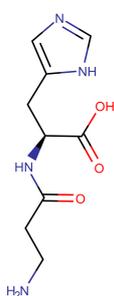
CA e 6 para HCA;

- Etapa 8: utilizado como critério de filtro se as moléculas até então selecionadas o valor de acessibilidade sintética de, no máximo, uma unidade acima das moléculas de referência, a CA e a HCA. Com esses critérios, o número de moléculas foi reduzido para 5 para similares a CA e 5 para HCA;
- Etapa 10: verificado se todas as moléculas possuem estrutura similar a histidina, com um anel imidazol e um grupo carboxílico. Aqui, a quantidade de moléculas permaneceu a mesma, tanto para as similares a CA quanto para a HCA;

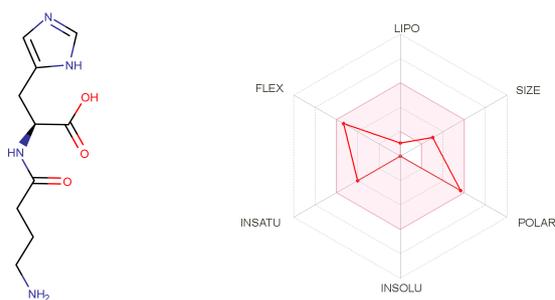
Na [Tabela 4.7](#), é apresentada a CA, HCA e as 5 moléculas similares a cada uma, com suas respectivas siglas adotadas, fórmula química e coeficientes de Tanimoto. Da [Figura 4.21](#) à [Figura 4.27](#) são apresentadas propriedades do CA, HCA e moléculas similares, com seus respectivos radares de biodisponibilidade, assim como na [Tabela 4.8](#).

**Tabela 4.7** Código do ZINC, sigla, fórmula química e coeficiente de Tanimoto ( $0,000 < T_c < 1,000$ ), relativo a Carnosina (código ZINC: ZINC02040854), Homocarnosina (código ZINC: ZINC1532770) e 5 moléculas similares obtidas, via VS, pelas ferramentas SWISS-similaridade e SWISS-ADME.

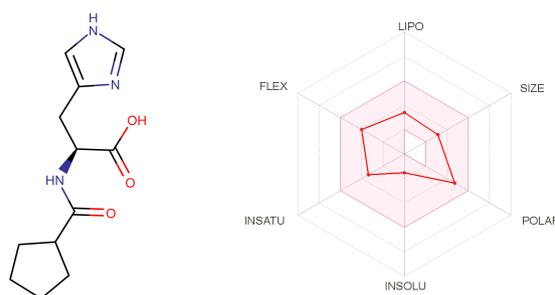
Molécula	Sigla	Fórmula Química	$T_c$ (Carnosina)	$T_c$ (Homocarnosina)
Carnosina	CA	$C_9H_{14}N_4O_3$	1,000	-
Homocarnosina	HCA	$C_{10}H_{16}N_4O_3$	-	1,000
ZINC22149103	SCH1	$C_{12}H_{18}N_3O_3$	0,860	0,899
ZINC22141348	SCH2	$C_{13}H_{20}N_3O_3$	0,851	0,890
ZINC21964373	SCH3	$C_{11}H_{16}N_3O_3$	0,741	0,774
ZINC01576366	SCH4	$C_{11}H_{18}N_3O_4$	0,722	0,694
ZINC95774732	SCH5	$C_{12}H_{20}N_3O_4$	0,722	0,694



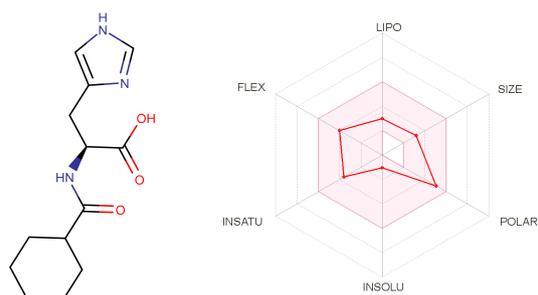
**Figura 4.21** Representação molecular da CA, à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (-1,39), tamanho (226,23g/mol), polaridade (121,10Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (2,05), insaturação (0,44 de fração Csp<sup>3</sup>) e flexibilidade (7 ligação rotacional) previstas.



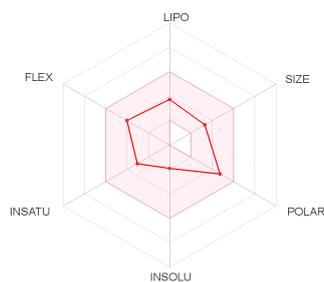
**Figura 4.22** Representação molecular da HCA, à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (-1,05), tamanho (240,26g/mol), polaridade (121,10Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (1,67), insaturação (0,50 de fração Csp3) e flexibilidade (8 ligação rotacional) previstas.



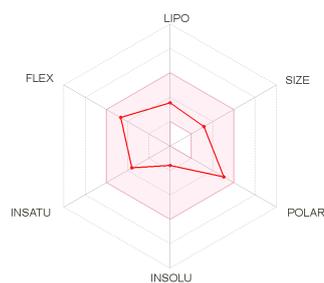
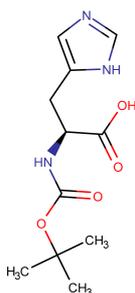
**Figura 4.23** Representação molecular do ZINC22149103 (SCH1), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (0,67), tamanho (251,28g/mol), polaridade (95,08Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-2,06), insaturação (0,58 de fração Csp3) e flexibilidade (6 ligação rotacional) previstas.



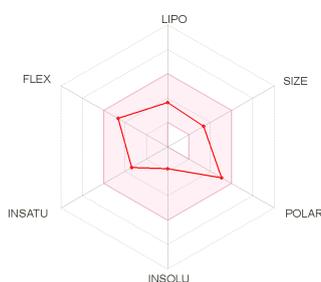
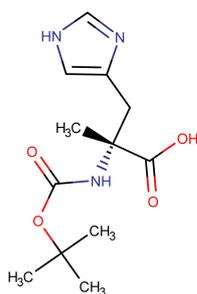
**Figura 4.24** Representação molecular do ZINC22141348 (SCH2), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (0,97), tamanho (265,31g/mol), polaridade (95,08Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-2,62), insaturação (0,62 de fração Csp3) e flexibilidade (6 ligação rotacional) previstas.



**Figura 4.25** Representação molecular do ZINC21964373 (SCH3), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (-0,12), tamanho (253,25g/mol), polaridade (104,31Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-1,44), insaturação (0,55 de fração Csp3) e flexibilidade (6 ligação rotacional) previstas.



**Figura 4.26** Representação molecular do ZINC01576366 (SCH4), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (0,68), tamanho (255,27g/mol), polaridade (104,31Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-2,46), insaturação (0,55 de fração Csp3) e flexibilidade (7 ligação rotacional) previstas.

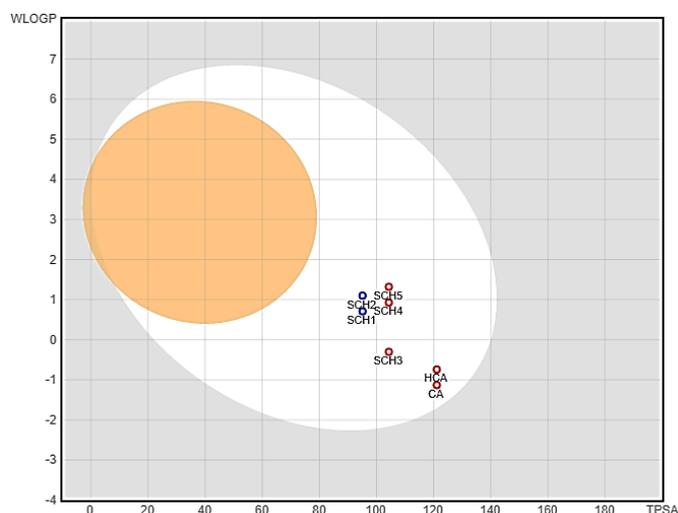


**Figura 4.27** Representação molecular do ZINC95774732 (SCH5), à esquerda, e do radar de biodisponibilidade correspondente. No radar, na parte superior e no sentido horário, estão indicadas as propriedades: lipofilicidade consensual (0,76), tamanho (269,30g/mol), polaridade (104,31Å<sup>2</sup>), insolubilidade de Ali (-2,65), insaturação (0,58 de fração Csp3) e flexibilidade (7 ligação rotacional) previstas.

**Tabela 4.8** Propriedades determinadas via ferramenta SWISS-ADME para a CA, HCA e moléculas similares (SCH1-SCH5).

Molécula	Lipofilicidade Consensual	Tamanho (g/mol)	Polaridade ( $\text{\AA}^2$ )	Isolubilidade de Ali	Insaturação	Flexibilidade
CA	-1,39	226,23	121,10	2,05	0,44	7
HCA	-1,05	240,26	121,10	1,67	0,50	8
SCH1	0,67	251,28	95,08	-2,06	0,58	6
SCH2	0,97	265,31	95,08	-2,62	0,62	6
SCH3	-0,12	253,25	104,31	-1,44	0,55	6
SCH4	0,68	255,27	104,31	-2,46	0,55	7
SCH5	0,76	269,30	104,31	-2,65	0,58	7
Valores ideais	$-0,7 < \text{XLOGP3} < 5,0$	$150 < \text{MW} < 500$	$50 < \text{TPSA} < 130$	$-6 < \log S < 0$	$0,25 < \text{Csp3} < 1,0$	$\text{LR} < 9$

Na Figura 4.28, é apresentado um gráfico do *BOILED-Egg* com as previsões para a CA, HCA e as 5 moléculas similares (SCH1-SCH5). Na Tabela 4.8, são apresentadas as propriedades extras exibidas também pela ferramenta SWISS-ADME.

**Figura 4.28** Gráfico de *BOILED-Egg* para a CA, HCA e moléculas similares (SCH1-SCH5). Todas essas moléculas encontram-se somente no interior da região branca e dessa forma são previstas somente para passar pela HIA.**Tabela 4.9** Propriedades extras determinadas via ferramenta SWISS-ADME para a CA, HCA e moléculas similares (SCH1-SCH5).

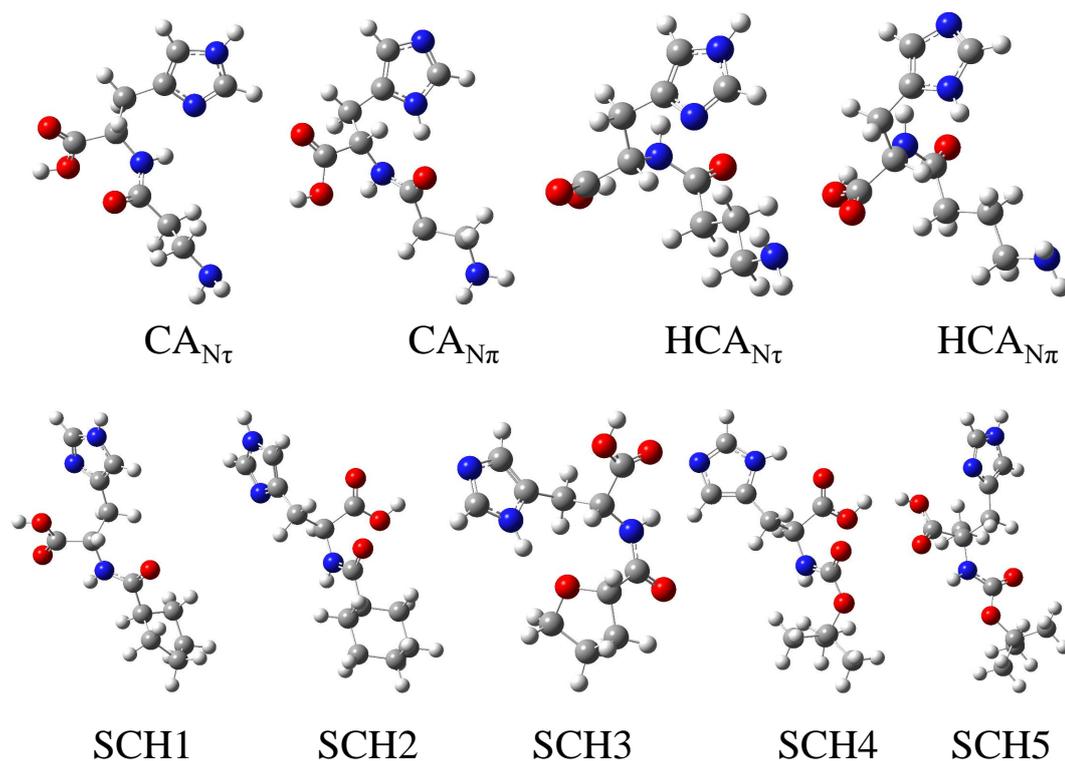
Molécula	Nº de aceptadores de ligações H	Nº de doadores de ligações H	ABS (ideal: 0,17, 0,55 e 0,56)	Acessibilidade Sintética (1,00 - 10,00)
CA	5	4	0,55	2,63
HCA	5	4	0,55	2,70
SCH1	4	3	0,55	2,76
SCH2	4	3	0,55	2,87
SCH3	5	3	0,55	3,03
SCH4	5	3	0,55	2,99
SCH5	5	3	0,55	3,10

Estas propriedades extras apresentadas, em primeiro lugar, indicam que todas as moléculas similares possuem potencial para atuarem como antioxidante pelo mecanismo HAT devido a quantidade de doares de ligação de hidrogênio que possuem e pela pontuação ABS. Em segundo lugar, os valores acessibilidade sintética indicam que todas as moléculas similares possuem facilidade de serem sintetizadas semelhante a CA e HCA.

No geral, os resultados obtidos via SWISS-ADME demonstram que as 5 moléculas similares a CA e HCA, SCH1-SCH5, possuem características suficientes para atuarem como fármacos. Na sequência são apresentados os resultados referentes aos cálculos de estrutura eletrônica com o objetivo de caracterizar e prever a capacidade antioxidante destas moléculas.

#### 4.2.2 Otimização via DFT

A primeira parte dos cálculos de estrutura eletrônica foi a otimização e a determinação das frequências vibracionais de dois tautômeros da Carnosina, a  $CA_{N\tau}$  e  $CA_{N\pi}$ , dois isômeros da Homocarnosina, a  $HCA_{N\tau}$  e  $HCA_{N\pi}$ , e das 5 moléculas similares a elas (SCH1-SCH5). As estruturas foram otimizadas, primeiramente, na fase gás e, posteriormente, na presença dos solventes: água e benzeno, simulados via PCM. Todas as estruturas convergiram e apresentaram frequências reais, configurando assim estados de mínima energia para cada uma das moléculas. As geometrias otimizadas na fase gás são apresentadas na [Figura 4.29](#).



**Figura 4.29** Geometrias otimizadas da  $CA_{N\tau}$ ,  $CA_{N\pi}$ ,  $HCA_{N\tau}$ ,  $HCA_{N\pi}$  e moléculas similares (SCH1-SCH5) na fase gás. As esferas vermelhas, cinzas e azuis representam os átomos de oxigênio, carbono e nitrogênio, respectivamente.

Para realizar os cálculos das propriedades eletrônicas que determinam a capacidade antioxidante das moléculas, o BDE e o AIP, é necessário calcular essas mesmas propriedades

dos antioxidantes também na forma radical. Assim, primeiramente, foi retirado um H<sup>•</sup> da CA<sub>Nτ</sub>, CA<sub>Nπ</sub>, HCA<sub>Nτ</sub>, HCA<sub>Nπ</sub> e moléculas similares (SCH1-SCH5), para cada um dos doadores de hidrogênio (oxigênio ou nitrogênio), com o objetivo de caracterizar a capacidade antioxidante pelo mecanismo HAT. Num segundo momento, foi retirado um elétron e também otimizadas as geometrias correspondentes para caracterizar a capacidade antioxidante pelo mecanismo SET. Para todos os cálculos foram encontradas frequências reais, caracterizando estruturas de mínima energia. As entalpias obtidas são apresentadas na [Tabela 4.10](#).

**Tabela 4.10** Entalpias da CA<sub>Nτ</sub>, CA<sub>Nπ</sub>, HCA<sub>Nτ</sub>, HCA<sub>Nπ</sub> e moléculas similares (SCH1-SCH5), dadas em Hartree, na forma não radical e radical, considerando os mecanismos HAT e SET e a presença dos solventes água e benzeno.

Molécula	Entalpia (Não radical)	Entalpia HAT				Entalpia SET
		C–O <sup>•</sup>	Anel:N <sup>•</sup>	C–N <sup>•</sup> –C	C–NH <sup>•</sup>	
Fase Gás						
CA <sub>τ</sub>	-798,22428	-797,53796	-797,55219	-797,53152	-797,55136	-797,91433
CA <sub>π</sub>	-798,21771	-797,53219	-797,55219	-797,53389	-797,54425	-798,00370
HCA <sub>τ</sub>	-837,65617	-836,97290	-836,98596	-836,97427	-836,98239	-837,33655
HCA <sub>π</sub>	-837,64968	-836,96591	-836,98596	-836,97010	-836,97552	-837,33419
SCH1	-859,82720	-859,15242	-859,15938	-859,13492	-	-859,52718
SCH2	-899,27240	-898,59407	-898,60600	-898,58525	-	-898,97189
SCH3	-895,74699	-895,06763	-895,07611	-895,05517	-	-895,43709
SCH4	-896,99130	-896,30662	-896,33982	-896,31408	-	-896,68582
SCH5	-936,44669	-935,76854	-935,77913	-935,75355	-	-936,13817
Água						
CA <sub>τ</sub>	-798,25116	-797,56329	-797,57693	-797,55706	-797,57779	-798,00475
CA <sub>π</sub>	-798,24670	-797,56058	-797,57694	-797,55755	-797,57333	-798,00390
HCA <sub>τ</sub>	-837,68505	-836,99964	-837,01309	-836,99925	-837,00996	-837,43306
HCA <sub>π</sub>	-837,68212	-836,99574	-837,01309	-836,99548	-837,00773	-837,43017
SCH1	-859,84954	-859,18187	-859,17821	-859,15625	-	-859,60434
SCH2	-899,29602	-898,62590	-898,62725	-898,60503	-	-899,05306
SCH3	-895,77033	-895,09939	-895,09790	-895,07743	-	-895,52473
SCH4	-897,01699	-896,35149	-896,35753	-896,33376	-	-896,77124
SCH5	-936,46568	-935,79678	-935,79525	-935,77783	-	-936,21821
Benzeno						
CA <sub>τ</sub>	-798,23603	-797,54881	-797,56277	-797,54220	-797,56292	-797,95851
CA <sub>π</sub>	-798,22956	-797,54310	-797,56277	-797,54400	-797,55613	-797,96252
HCA <sub>τ</sub>	-837,66839	-836,98435	-836,99745	-836,98492	-836,99308	-837,38816
HCA <sub>π</sub>	-837,66282	-836,97817	-836,99745	-836,98122	-836,98690	-837,38246
SCH1	-859,83639	-859,16479	-859,16772	-859,14374	-	-859,56826
SCH2	-899,28239	-898,60656	-898,61501	-898,59380	-	-899,01510
SCH3	-895,75705	-895,07998	-895,08525	-895,06478	-	-895,48308
SCH4	-897,00201	-896,31799	-896,34747	-896,32250	-	-896,72977
SCH5	-936,45483	-935,78012	-935,78630	-935,76291	-	-936,18021

As entalpias obtidas apresentaram valores mais negativos para a forma não radical do que para as formas radical obtidas pelos mecanismos HAT e SET, conforme esperado.

Os valores de entalpia para os radicais obtidos via mecanismo HAT são maiores do que os obtidos via mecanismo SET, que se aproxima mais da entalpia da forma não radical para cada molécula. Os cálculos descritores BDE e AIP são apresentados na sequência.

### 4.2.3 Cálculos do BDE e do AIP

A segunda parte do cálculo envolveu a determinação de dois descritores de atividade antioxidante, o BDE e o AIP. Os valores obtidos para a BDE e para o AIP são apresentados na [Tabela 4.11](#) em unidades kcal/mol.

**Tabela 4.11** BDE e AIP (em kcal/mol) da  $CA_{N\tau}$ ,  $CA_{N\pi}$ ,  $HCA_{N\tau}$ ,  $HCA_{N\pi}$  e moléculas similares (SCH1-SCH5), na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno.

Molécula	BDE				AIP
	C-O•	Anel:N•	C-N• -C	C-NH•	
Fase Gás					
$CA_{N\tau}$	106,78	97,85	110,82	98,37	195,25
$CA_{N\pi}$	106,28	93,73	105,21	98,71	135,04
$HCA_{N\tau}$	104,86	96,67	104,00	98,91	195,25
$HCA_{N\pi}$	105,18	92,60	102,55	99,15	195,25
SCH1	99,54	95,17	110,52	-	189,02
SCH2	101,77	94,28	107,30	-	189,33
SCH3	102,41	97,09	110,23	-	195,21
SCH4	105,75	84,92	101,07	-	192,44
SCH5	101,66	95,01	111,06	-	194,36
Água					
$CA_{N\tau}$	107,74	99,17	111,65	98,64	155,37
$CA_{N\pi}$	106,64	96,38	108,54	98,64	153,11
$HCA_{N\tau}$	106,21	97,77	106,46	99,74	158,88
$HCA_{N\pi}$	106,81	95,93	106,98	99,29	158,85
SCH1	95,06	97,36	111,14	-	154,62
SCH2	96,60	95,75	109,69	-	153,21
SCH3	97,12	98,05	110,90	-	154,87
SCH4	99,63	89,92	104,83	-	154,96
SCH5	95,84	96,79	107,73	-	156,04
Benzeno					
$CA_{N\tau}$	107,33	98,58	111,49	98,48	174,90
$CA_{N\pi}$	106,86	94,51	106,29	98,68	168,32
$HCA_{N\tau}$	105,35	97,13	105,00	99,87	176,60
$HCA_{N\pi}$	105,73	93,63	103,82	100,26	176,68
SCH1	97,54	95,70	110,75	-	169,01
SCH2	100,19	94,89	108,20	-	168,48
SCH3	100,97	97,66	110,50	-	172,67
SCH4	105,33	86,83	102,50	-	171,59
SCH5	99,49	95,61	110,29	-	173,08

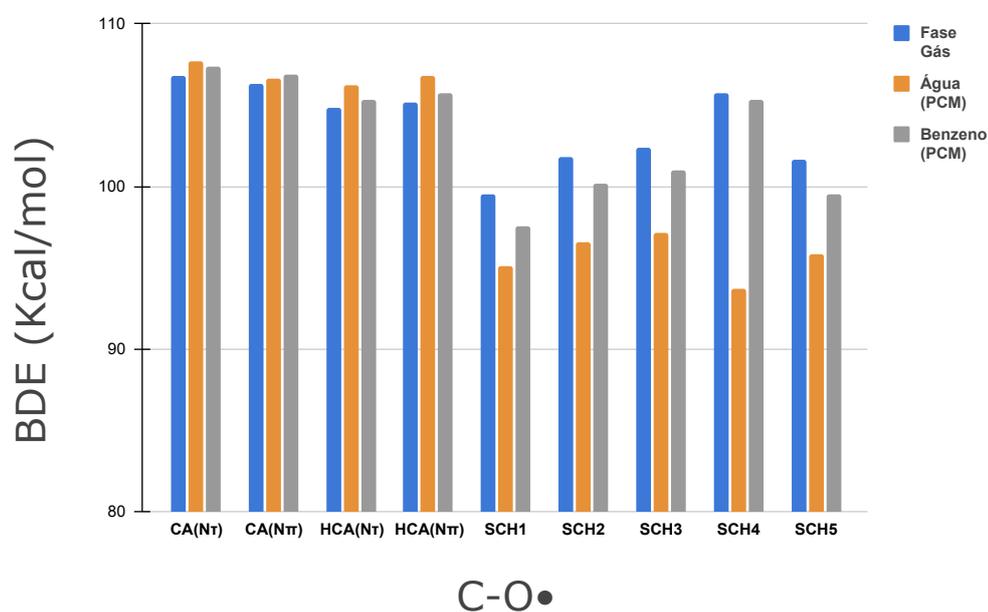
Quanto menores os valores da BDE e AIP maior a facilidade de estabilização

do radical e, conseqüentemente, mais provável é de ser formado. Os resultados obtidos, na presença de solventes e na fase gás, apresentados na [Tabela 4.11](#), nas imagens da [Figura 4.30](#), [Figura 4.31](#) e [Figura 4.32](#), indicam que o mecanismo de estabilização de radicais predominante é o HAT, isto é, a CA, HCA e as moléculas similares (SCH1-SCH5) devem atuar como antioxidante por meio da doação de um H• para estabilizar algum radical livre. Os resultados indicam também que o H• abstraído deve ser aquele ligado ao nitrogênio que se encontra ligado ao anel das moléculas, Anel:N•.

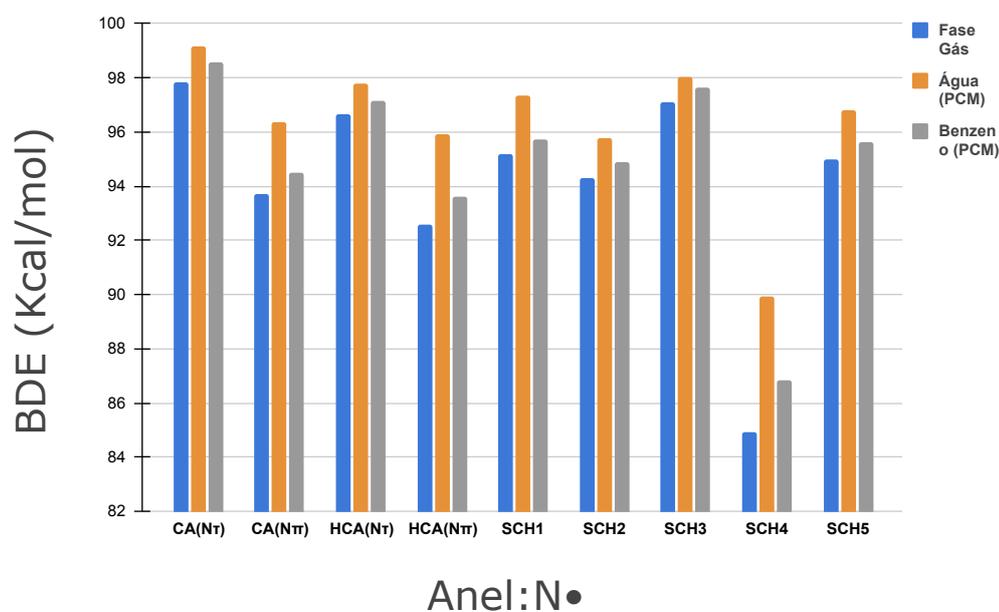
Em relação as moléculas de referência, a CA<sub>Nτ</sub> apresentou valor de BDE ligeiramente maior do que a CA<sub>Nπ</sub> em relação a transferência de H• de todos doadores, tanto na fase gás quanto nos solventes água e benzeno. O mesmo ocorreu para HCA, em que a HCA<sub>Nτ</sub> apresentou um valor da BDE ligeiramente maior do que a HCA<sub>Nπ</sub>.

Destaca-se como resultado o menor valor de BDE para a molécula SCH4 em relação a CA, HCA e a todas as outras moléculas similares para a transferência de H• em relação a todos doadores. Em especial, para o Anel:N•, o valor de BDE da SCH4 teve uma diferença maior que 5 kcal/mol em relação à segunda molécula com menor BDE. Enquanto que em relação a CA e HCA apresentou uma diferença de cerca de 8 kcal/mol menor.

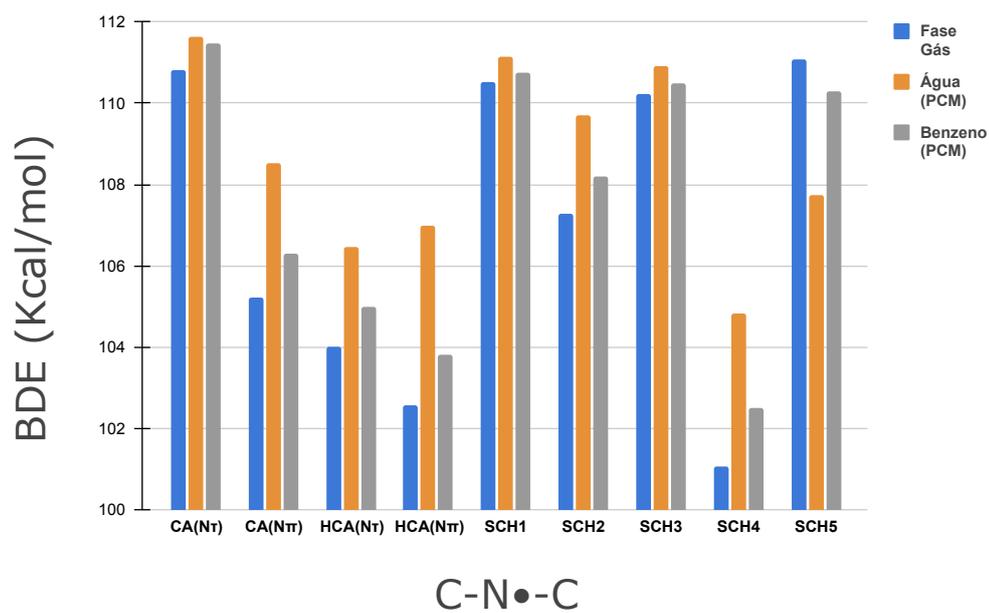
Os valores de BDE, nos solventes água e benzeno na média, foram ligeiramente maiores em relação à fase gás para as moléculas de referência, CA e HCA. Esse fato indica que um ambiente polar ou apolar pode dificultar tanto a transferência de H• quanto a formação de radicais para esse conjunto de moléculas, sendo ligeiramente mais difícil para o ambiente polar, isto é, com o solvente água. Para as moléculas similares, em relação ao C–O•, os valores de BDE foram na média ligeiramente menores em relação à fase gás, enquanto que para os outros locais de abstração do H•, os valores foram ligeiramente maiores.



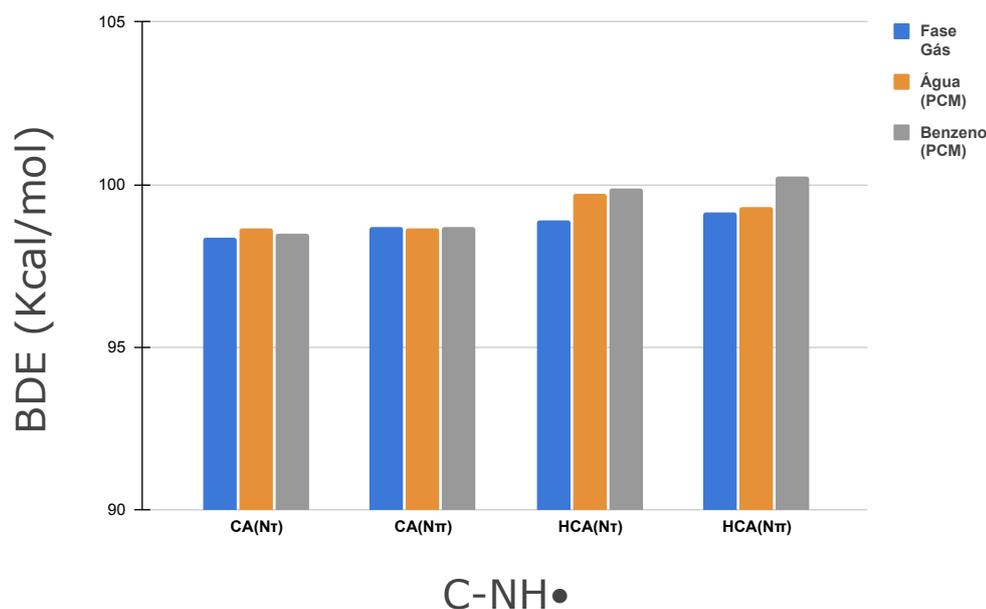
**Figura 4.30** BDE (em kcal/mol) da  $CA_{N\tau}$ ,  $CA_{N\pi}$ ,  $HCA_{N\tau}$ ,  $HCA_{N\pi}$  e moléculas similares (SCH1-SCH5), referente ao  $C-O\bullet$ , na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno.



**Figura 4.31** BDE (em kcal/mol) da  $CA_{N\tau}$ ,  $CA_{N\pi}$ ,  $HCA_{N\tau}$ ,  $HCA_{N\pi}$  e moléculas similares (SCH1-SCH5), referente ao  $Anel:N\bullet$ , na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno.



**Figura 4.32** BDE (em kcal/mol) da  $CA_{N\tau}$ ,  $CA_{N\pi}$ ,  $HCA_{N\tau}$ ,  $HCA_{N\pi}$  e moléculas similares (SCH1-SCH5), referente ao  $C-N^{\bullet}-C$ , na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno.



**Figura 4.33** BDE (em kcal/mol) da  $CA_{N\tau}$ ,  $CA_{N\pi}$ ,  $HCA_{N\tau}$  e  $HCA_{N\pi}$ , referente ao  $C-NH^\bullet$ , na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno.

Destaca-se como resultado o menor valor de BDE para a molécula SCH4 em relação à CA e a todas as outras moléculas similares. Sendo essa diferença, na média, da ordem de 8kcal/mol, em relação a, por exemplo, o antioxidante de referência, a CA.

Sendo o HAT o mecanismo que prevalece na ação antioxidante promovida por essas moléculas, pode-se realizar outras análises além da BDE e que se encontram associadas à capacidade de doar um  $H^\bullet$ . Dentre elas, destaca-se a densidade de *spin* dos radicais formados após a abstração do  $H^\bullet$  e a localização da superfície HOMO que podem indicar a região mais provável de sua abstração. Além disso, pode-se utilizar a energia do GAP para obter uma previsão da estabilidade das moléculas ao doarem ou receberem um elétron, que é parte do mecanismo HAT.

#### 4.2.4 HOMO, LUMO e energia do GAP

Na [Figura 4.34](#), [Figura 4.35](#) e [Figura 4.36](#) são apresentadas a representação esquemática e os valores obtidos para os orbitais de fronteira HOMO e LUMO e um gráfico da energia do GAP para a  $CA_{N\tau}$ ,  $CA_{N\pi}$ ,  $HCA_{N\tau}$ ,  $HCA_{N\pi}$  e moléculas similares (SCH1-SCH5). Para facilitar a comparação dos resultados obtidos, a [Tabela 4.12](#) apresenta uma compilação de todos os resultados obtidos para o HOMO, LUMO e energia do GAP das moléculas estudadas.

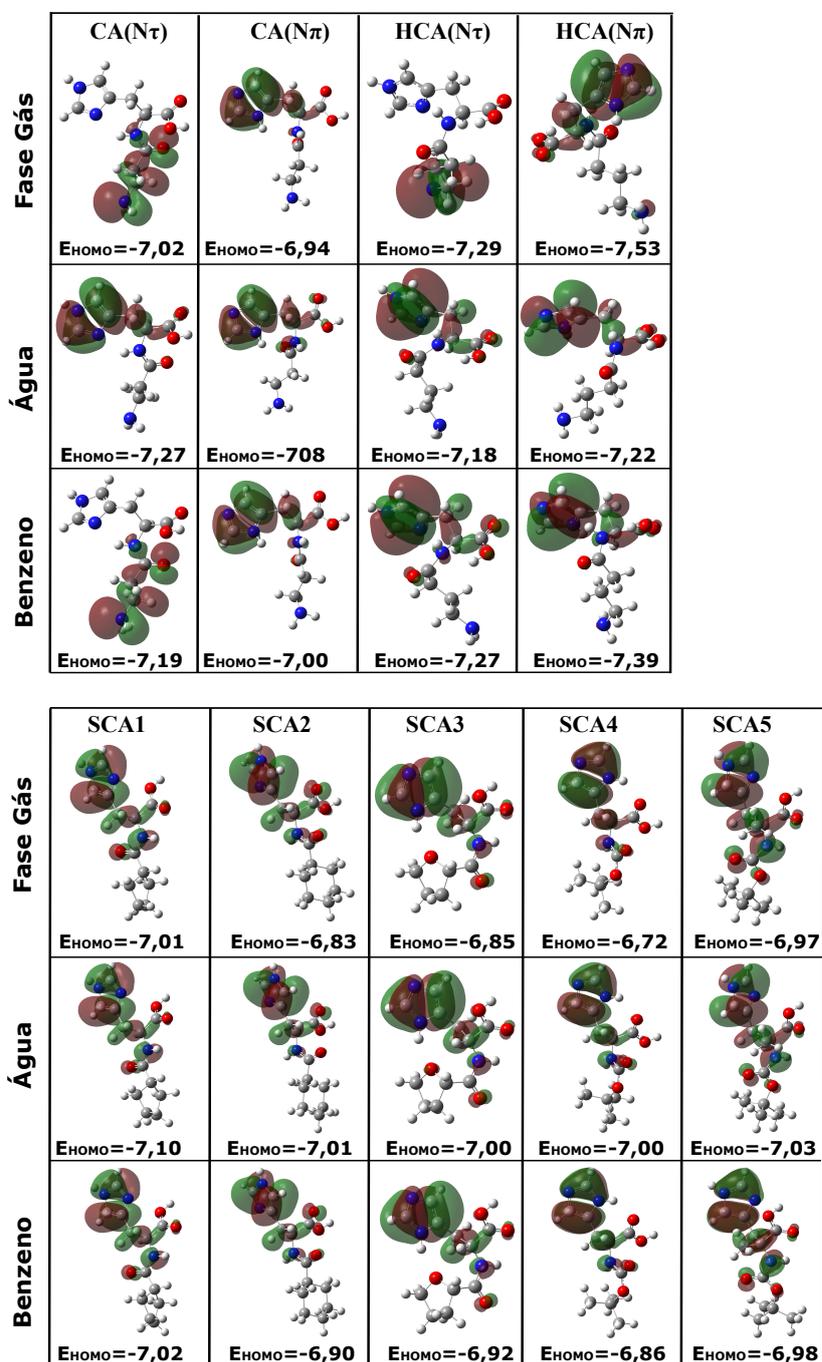
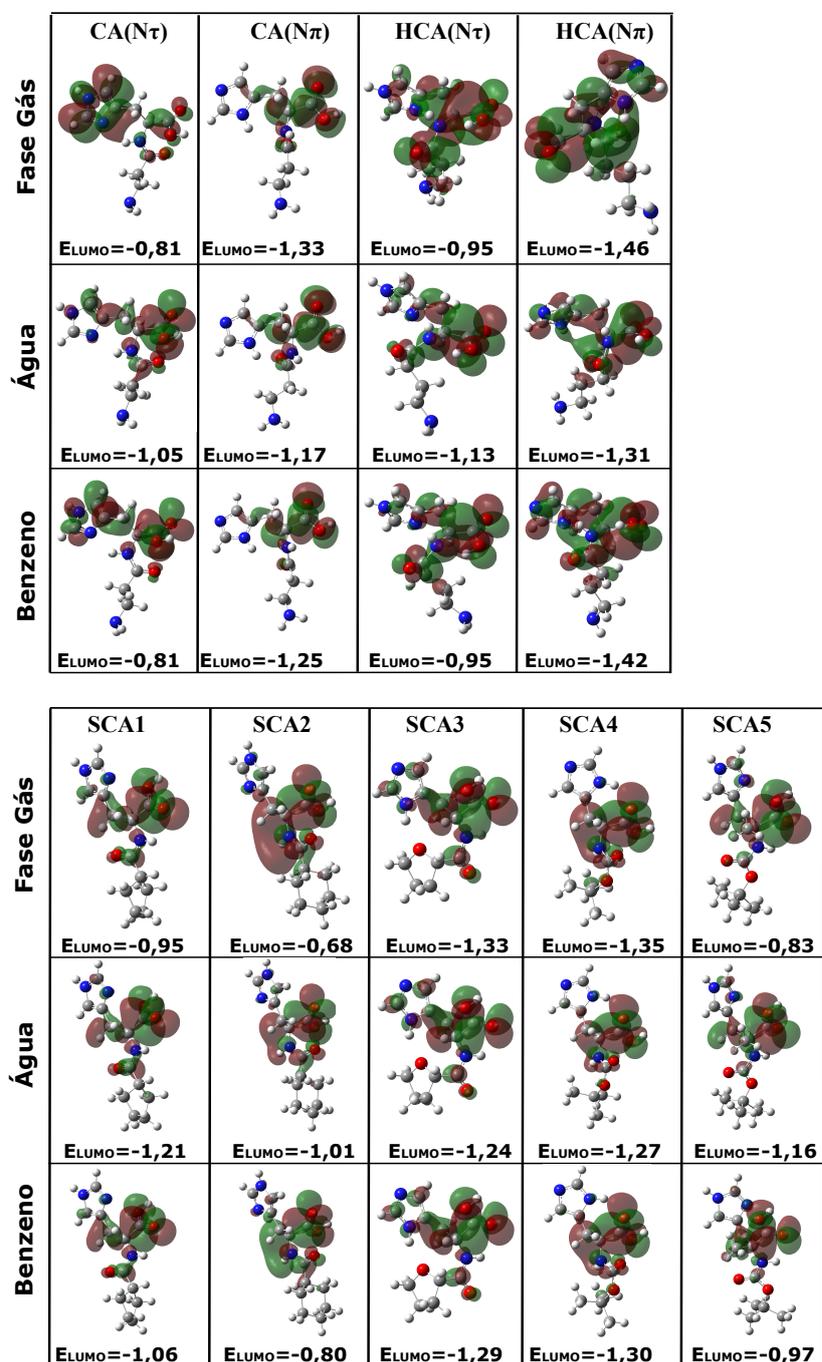
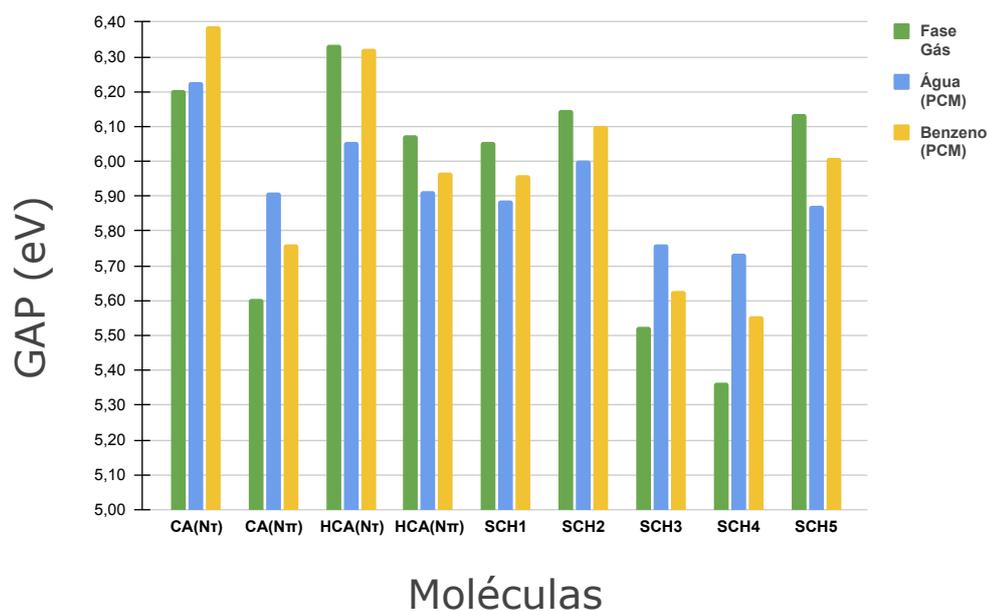


Figura 4.34 Representação da superfície e os valores obtidos para os orbitais de fronteira HOMO da CA<sub>N $\tau$</sub> , CA<sub>N $\pi$</sub> , HCA<sub>N $\tau$</sub> , HCA<sub>N $\pi$</sub>  e moléculas similares (SCH1-SCH5), na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno. As energias apresentadas estão em eV.



**Figura 4.35** Representação da superfície e os valores obtidos para os orbitais de fronteira LUMO da CA<sub>N $\tau$</sub> , CA<sub>N $\pi$</sub> , HCA<sub>N $\tau$</sub> , HCA<sub>N $\pi$</sub>  e moléculas similares (SCH1-SCH5), na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno. As energias apresentadas estão em eV.



**Figura 4.36** Energia do GAP da  $CA_{N\tau}$ ,  $CA_{N\pi}$ ,  $HCA_{N\tau}$ ,  $HCA_{N\pi}$  e moléculas similares (SCH1-SCH5), na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno.

**Tabela 4.12** Energias do HOMO, LUMO e GAP da  $CA_{N\tau}$ ,  $CA_{N\pi}$ ,  $HCA_{N\tau}$ ,  $HCA_{N\pi}$  e moléculas similares (SCH1-SCH5), na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno.

Molécula	LUMO (eV)	HOMO (eV)	GAP (eV)
Fase Gás			
$CA_{N\tau}$	-0,81	-7,02	6,21
$CA_{N\pi}$	-1,33	-6,94	5,61
$HCA_{N\tau}$	-0,95	-7,29	6,33
$HCA_{N\pi}$	-1,46	-7,53	6,07
SCH1	-0,95	-7,01	6,06
SCH2	-0,68	-6,83	6,15
SCH3	-1,33	-6,85	5,52
SCH4	-1,35	-6,72	5,36
SCH5	-0,83	-6,97	6,13
Água			
$CA_{N\tau}$	-1,05	-7,27	6,23
$CA_{N\pi}$	-1,17	-7,08	5,91
$HCA_{N\tau}$	-1,13	-7,18	6,06
$HCA_{N\pi}$	-1,31	-7,22	5,91
SCH1	-1,21	-7,10	5,89
SCH2	-1,01	-7,01	6,00
SCH3	-1,24	-7,00	5,76
SCH4	-1,27	-7,00	5,74
SCH5	-1,16	-7,03	5,87
Benzeno			
$CA_{N\tau}$	-0,81	-7,19	6,39
$CA_{N\pi}$	-1,25	-7,00	5,76
$HCA_{N\tau}$	-0,95	-7,27	6,32
$HCA_{N\pi}$	-1,42	-7,39	5,97
SCH1	-1,06	-7,02	5,96
SCH2	-0,80	-6,90	6,10
SCH3	-1,29	-6,92	5,63
SCH4	-1,30	-6,86	5,56
SCH5	-0,97	-6,98	6,01

Os resultados obtidos indicam que a região conjugada do anel da Carnosina e moléculas similares (SCH1-SCH5) é a região de maior probabilidade de ocorrer uma doação de elétron, onde está localizado o HOMO. Esse resultado está em concordância com os resultados obtidos do cálculo da BDE, apresentado na [Tabela 4.11](#). Dentre essas moléculas, a SCH4 apresentou o menor valor de GAP da energia, sendo prevista como a molécula de maior reatividade desse conjunto e também como sendo o antioxidante de maior facilidade de atuação.

#### 4.2.5 Cálculos da densidade de *spin*

As densidades de *spin* da  $CA_{N\tau}$ ,  $CA_{N\pi}$ ,  $HCA_{N\tau}$ ,  $HCA_{N\pi}$  e moléculas similares (SCH1-SCH5) são apresentadas da [Figura 4.37](#) a [Figura 4.45](#), na fase gás e considerando os solventes água e benzeno.

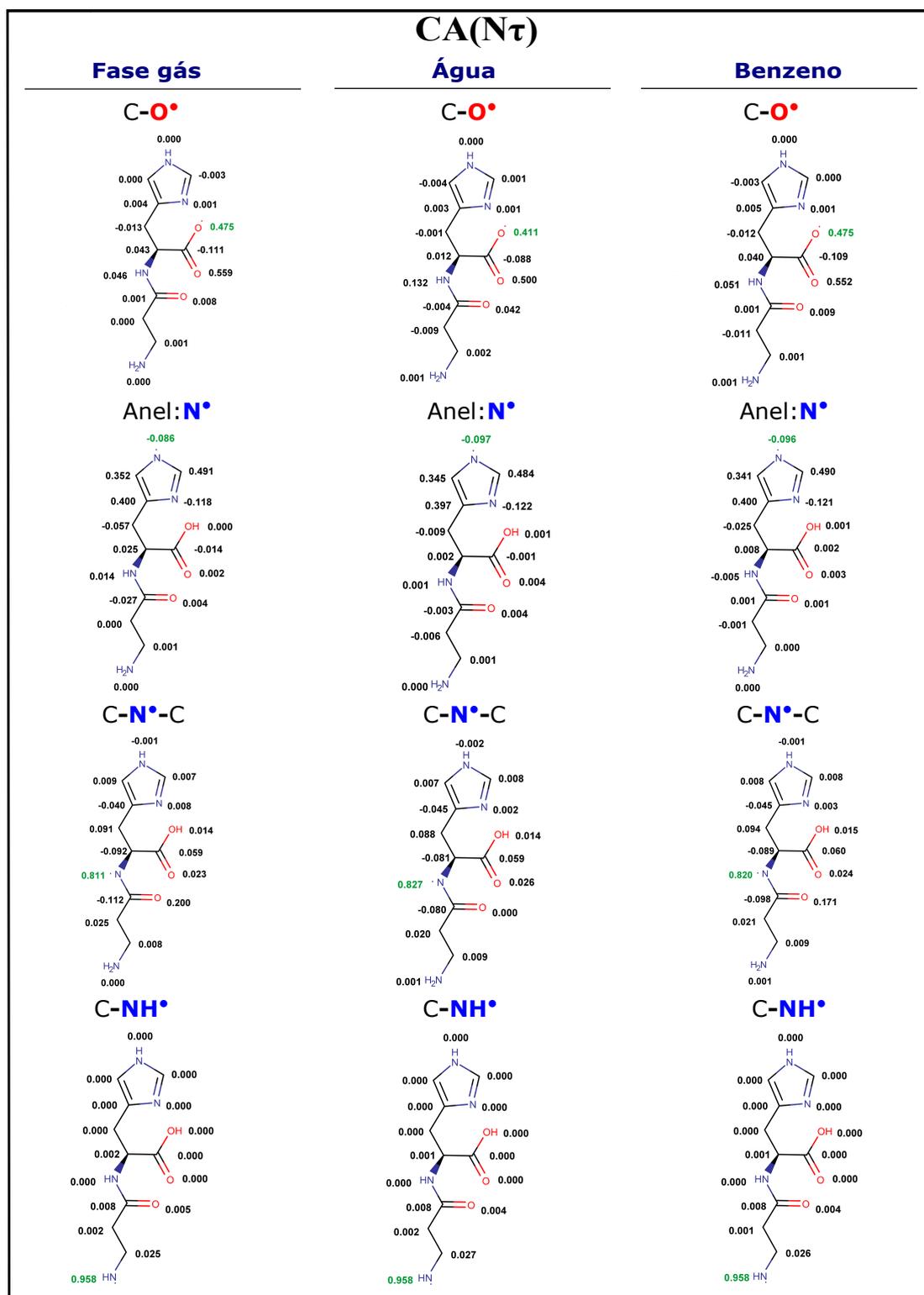


Figura 4.37 Densidade de *spin* da CA<sub>N $\tau$</sub> , na fase gás e na presença dos solventes água e benzeno.

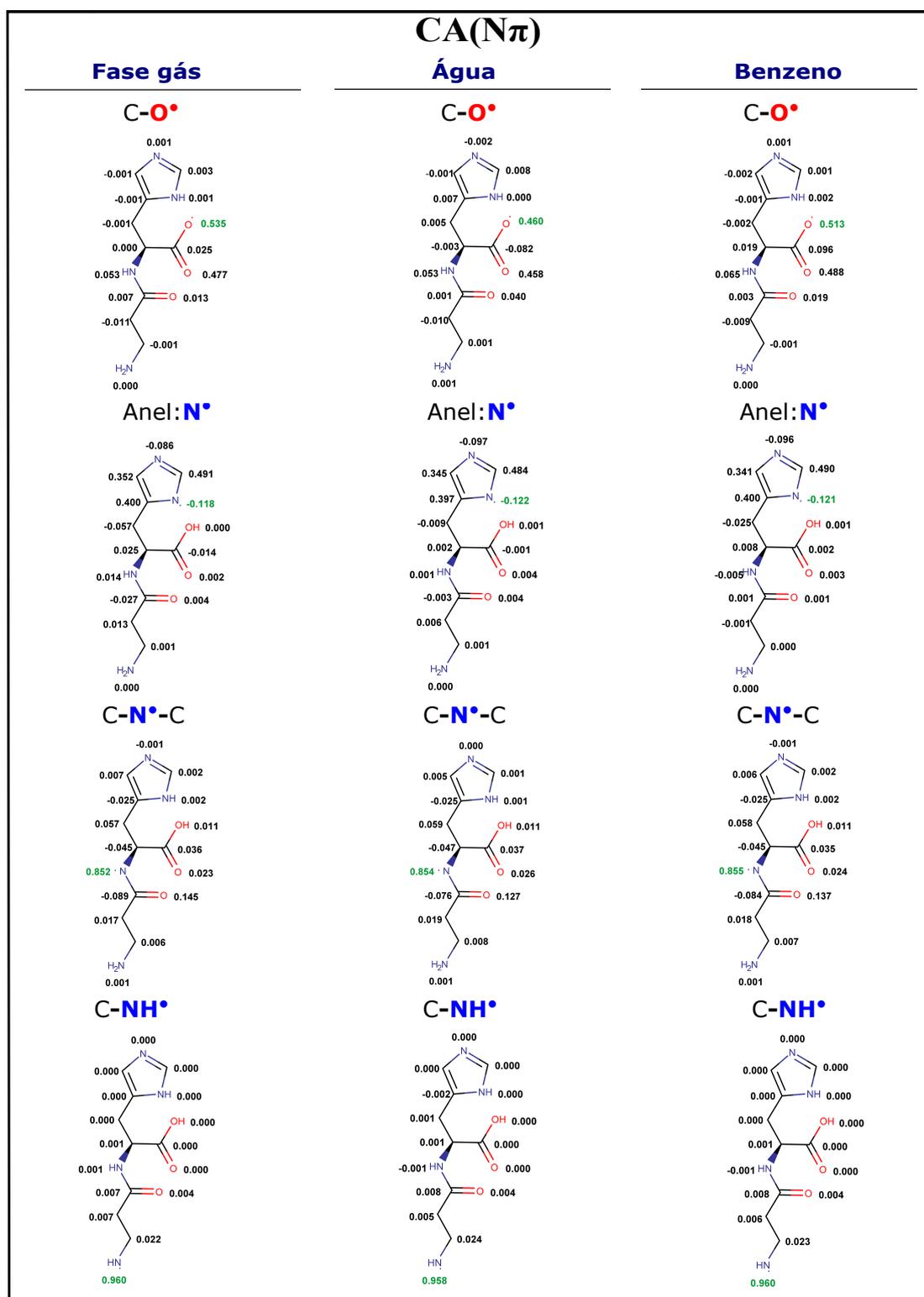


Figura 4.38 Densidade de *spin* da CA<sub>N $\pi$</sub> , na fase gás e com solventes água e benzeno.

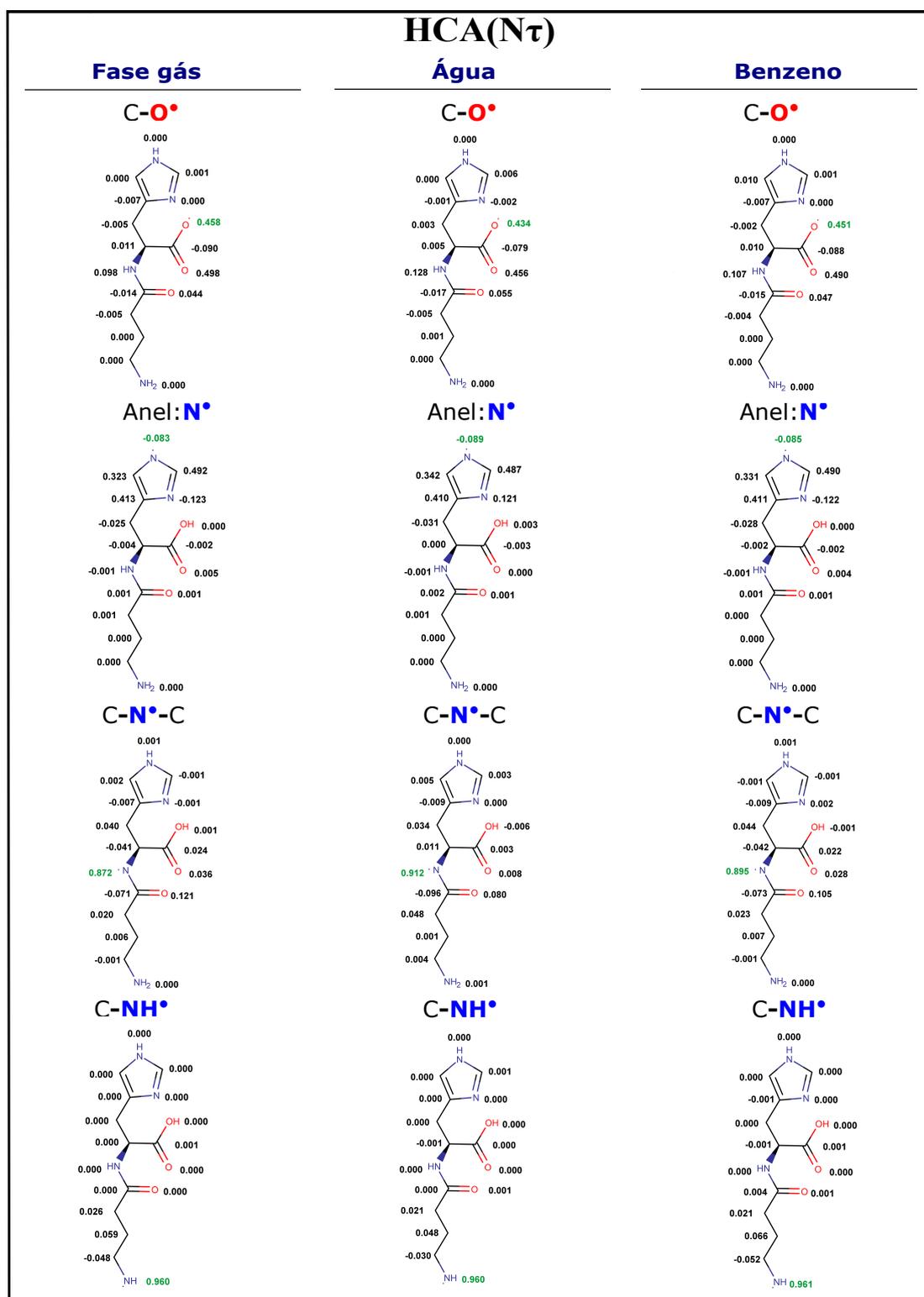


Figura 4.39 Densidade de *spin* da HCA<sub>N $\tau$</sub> , na fase gás e com solventes água e benzeno.

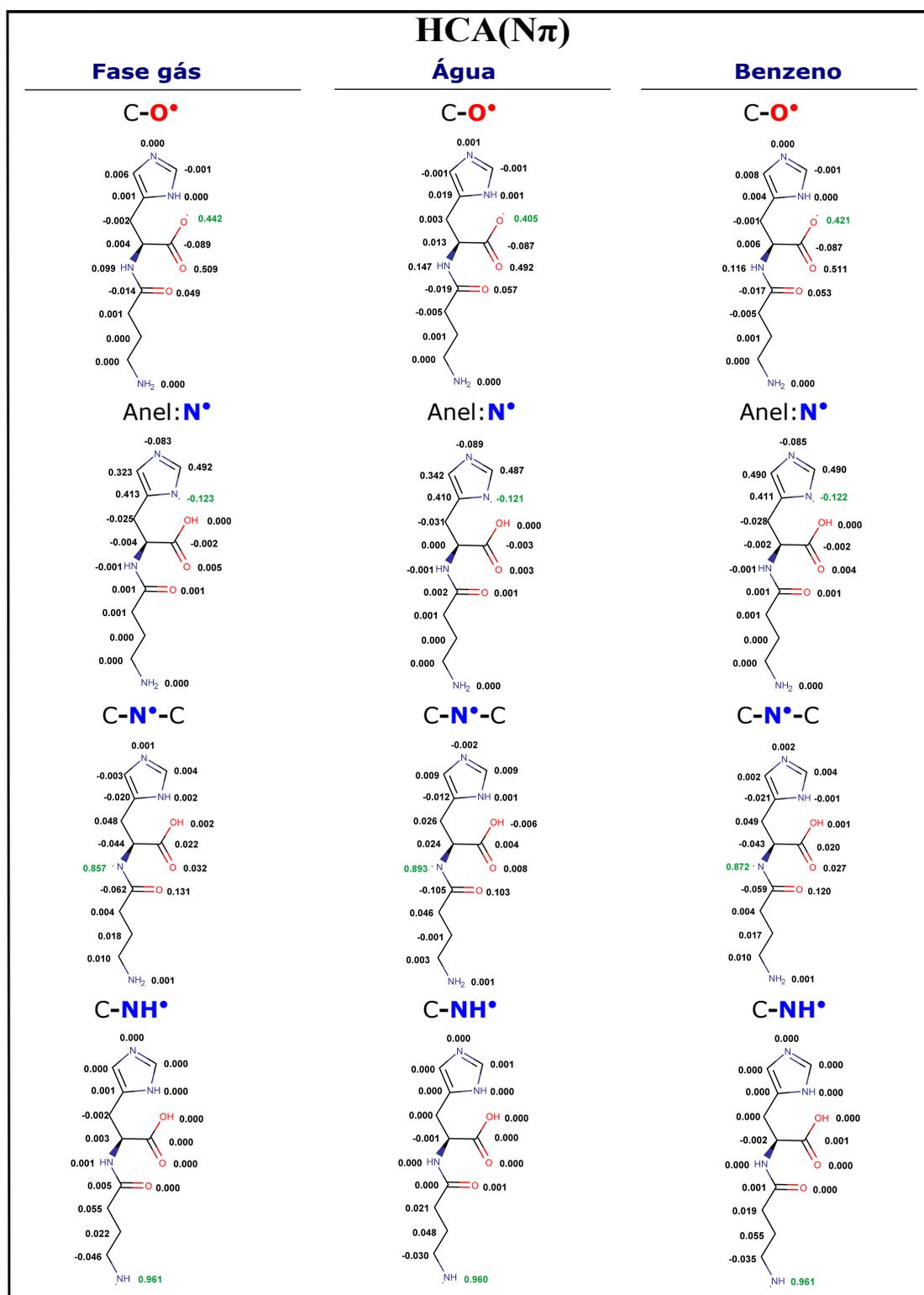
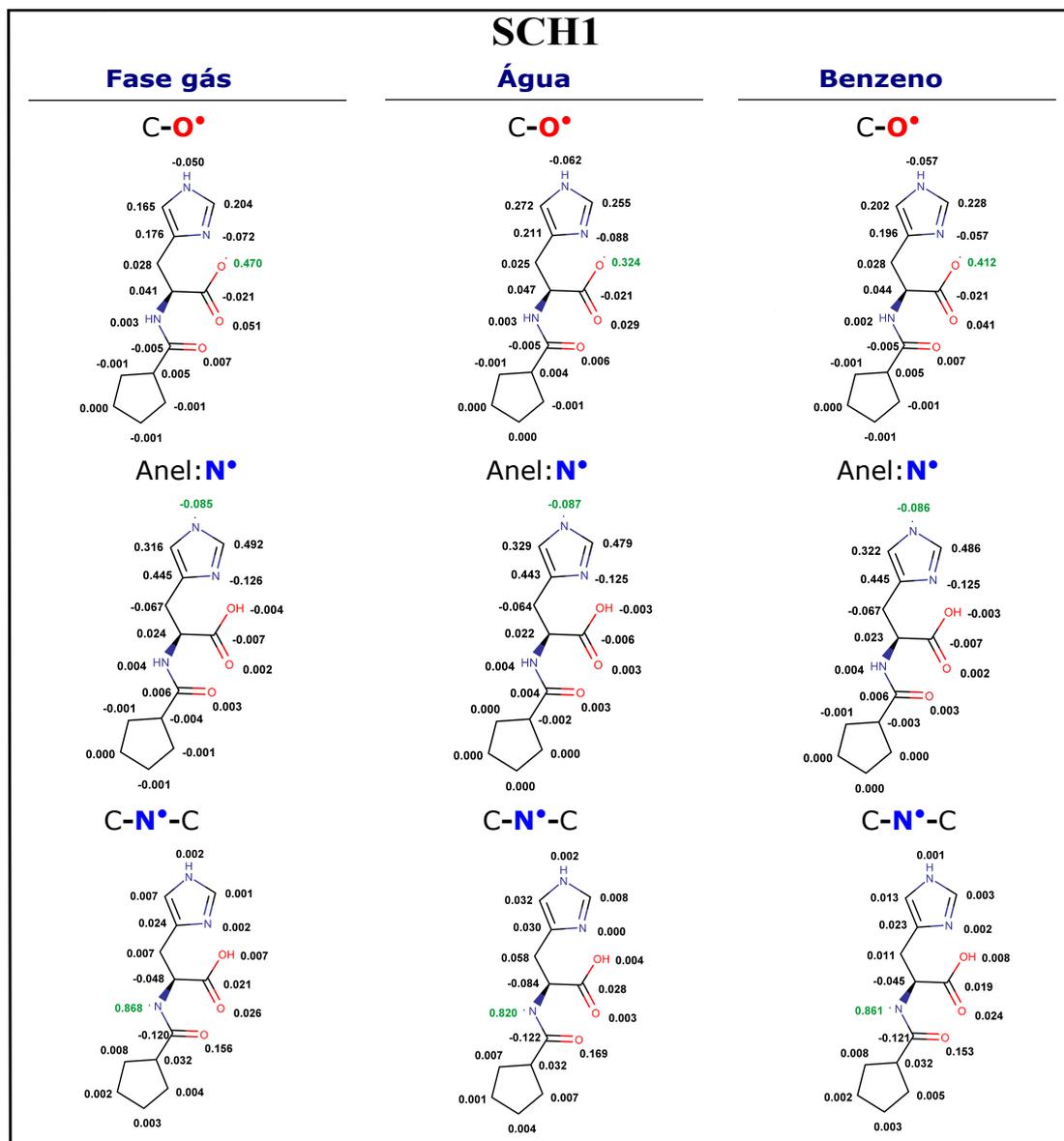


Figura 4.40 Densidade de *spin* da HCA<sub>N $\pi$</sub> , na fase gás e com solventes água e benzeno.

Figura 4.41 Densidade de *spin* da SCH1, na fase gás e com solventes água e benzeno.

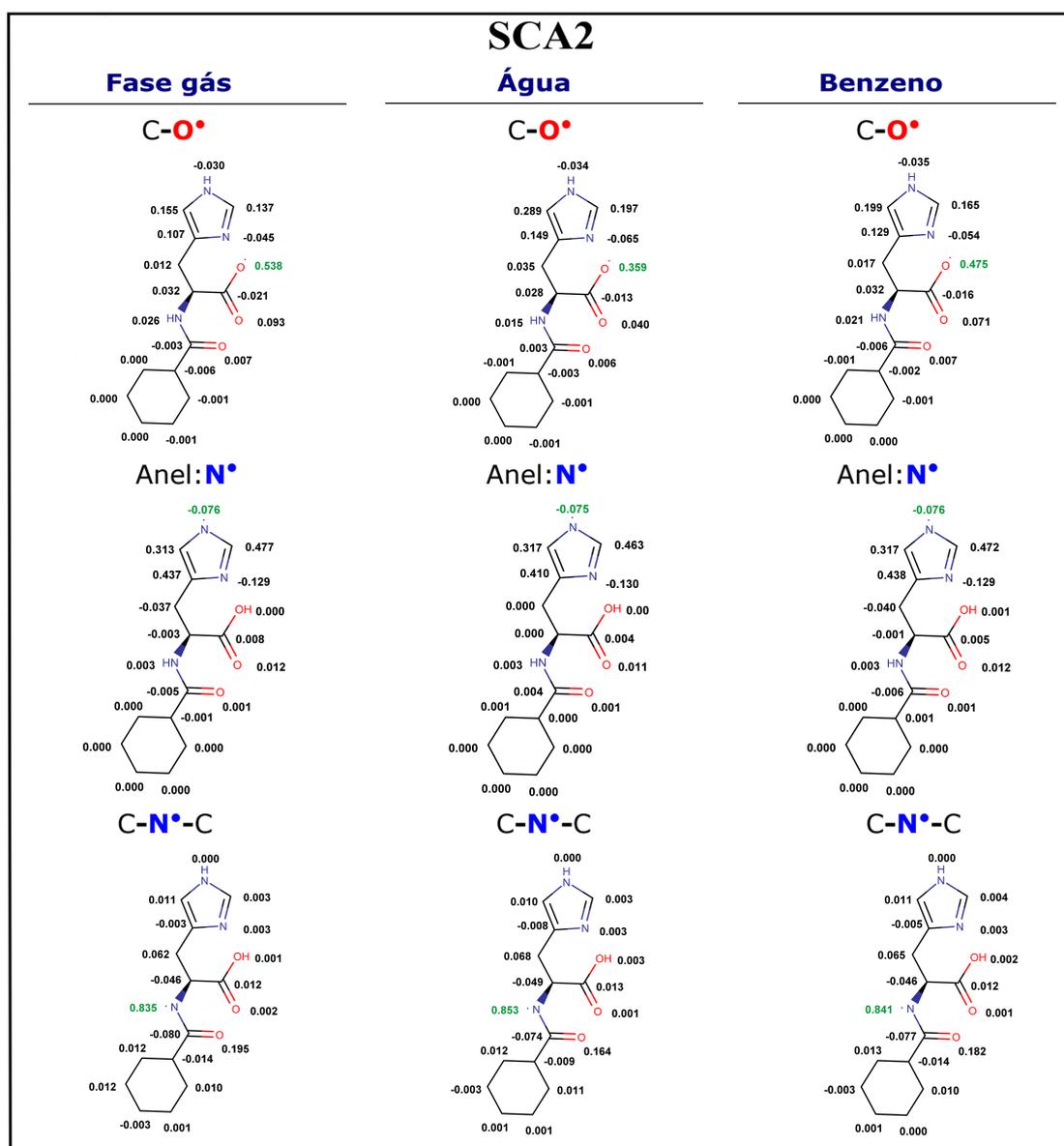


Figura 4.42 Densidade de *spin* da SCH2, na fase gás e com solventes água e benzeno.

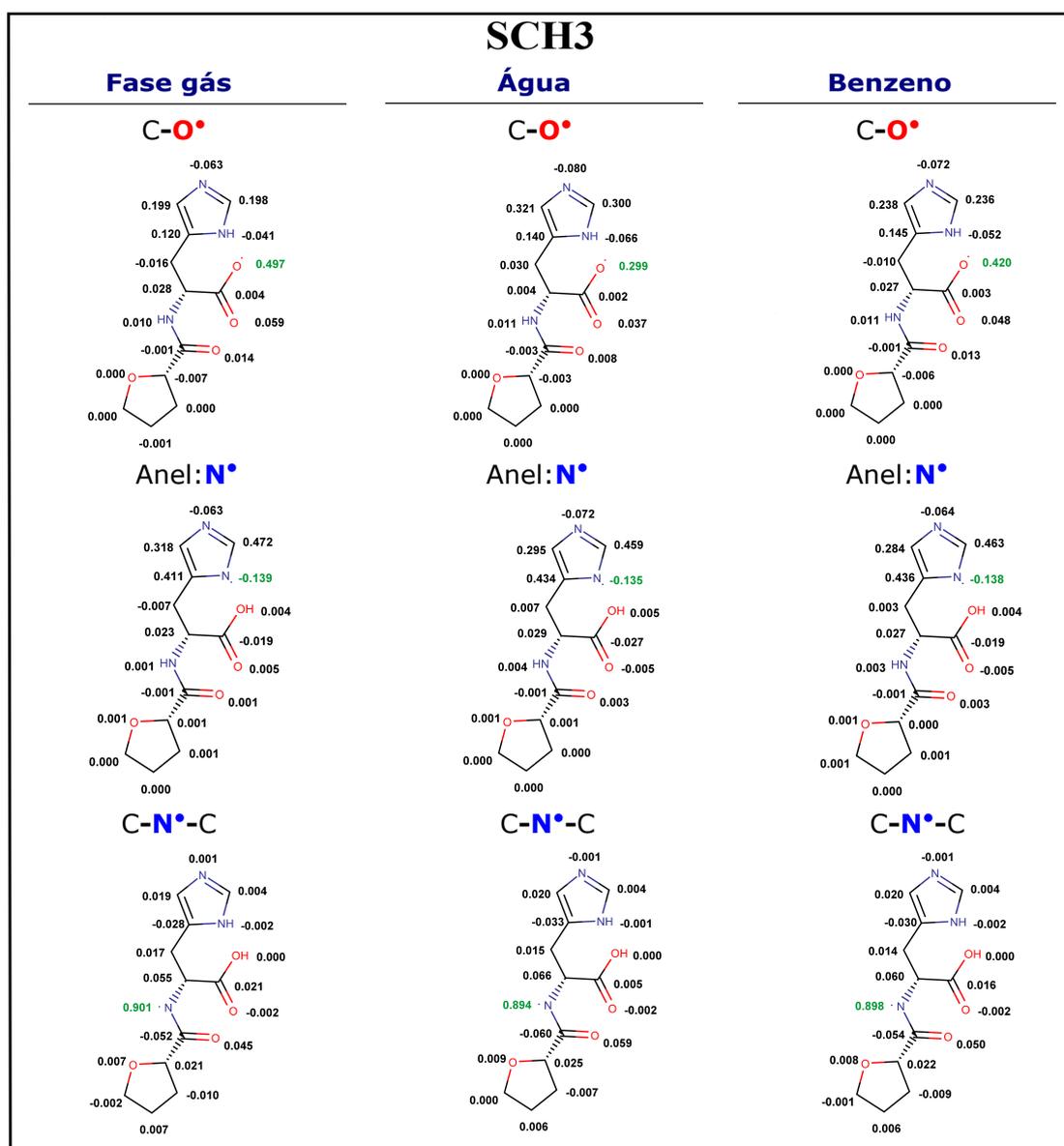


Figura 4.43 Densidade de *spin* da SCH3, na fase gás e com solventes água e benzeno.

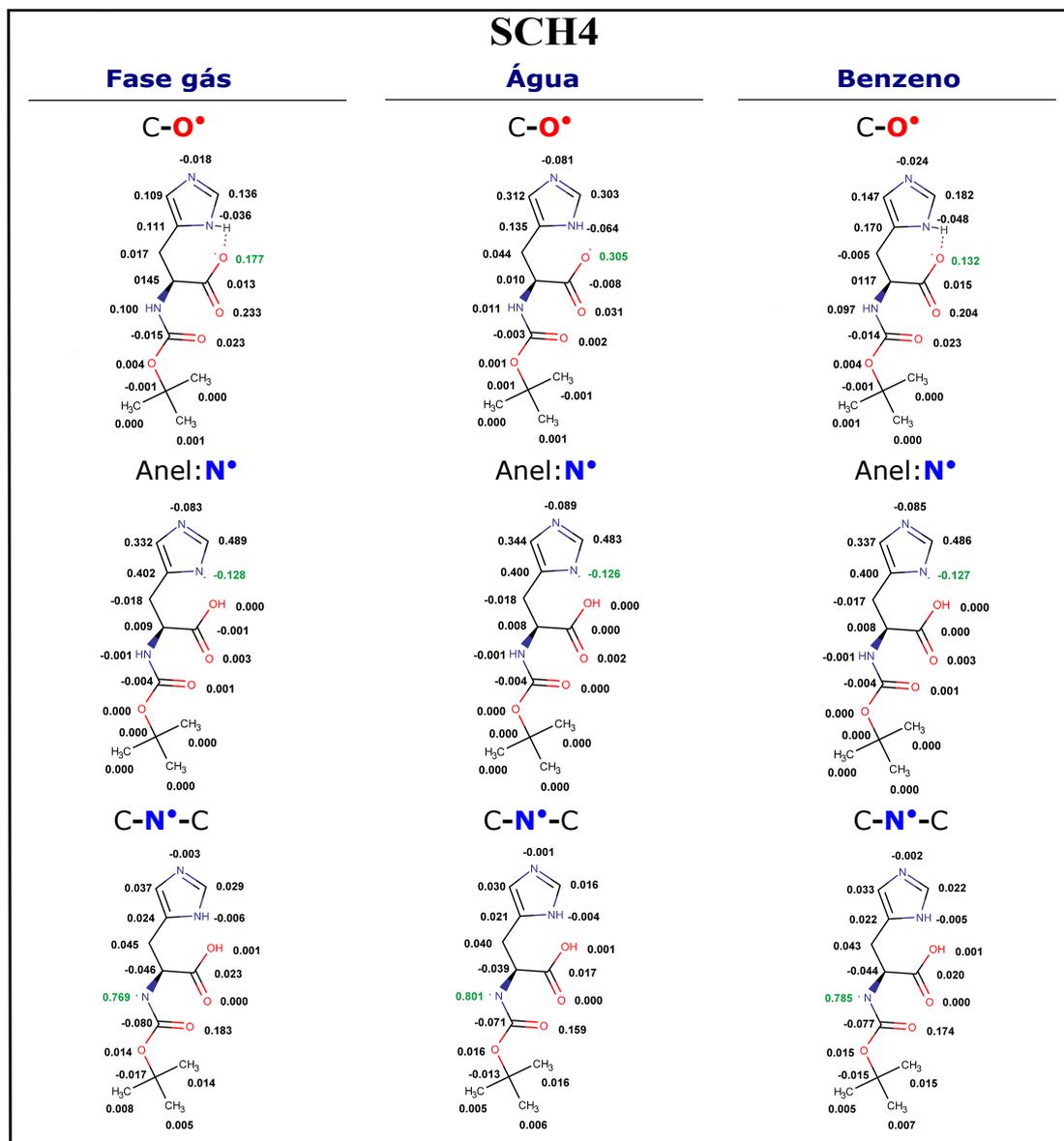


Figura 4.44 Densidade de spin da SCH4, na fase gás e com solventes água e benzeno.

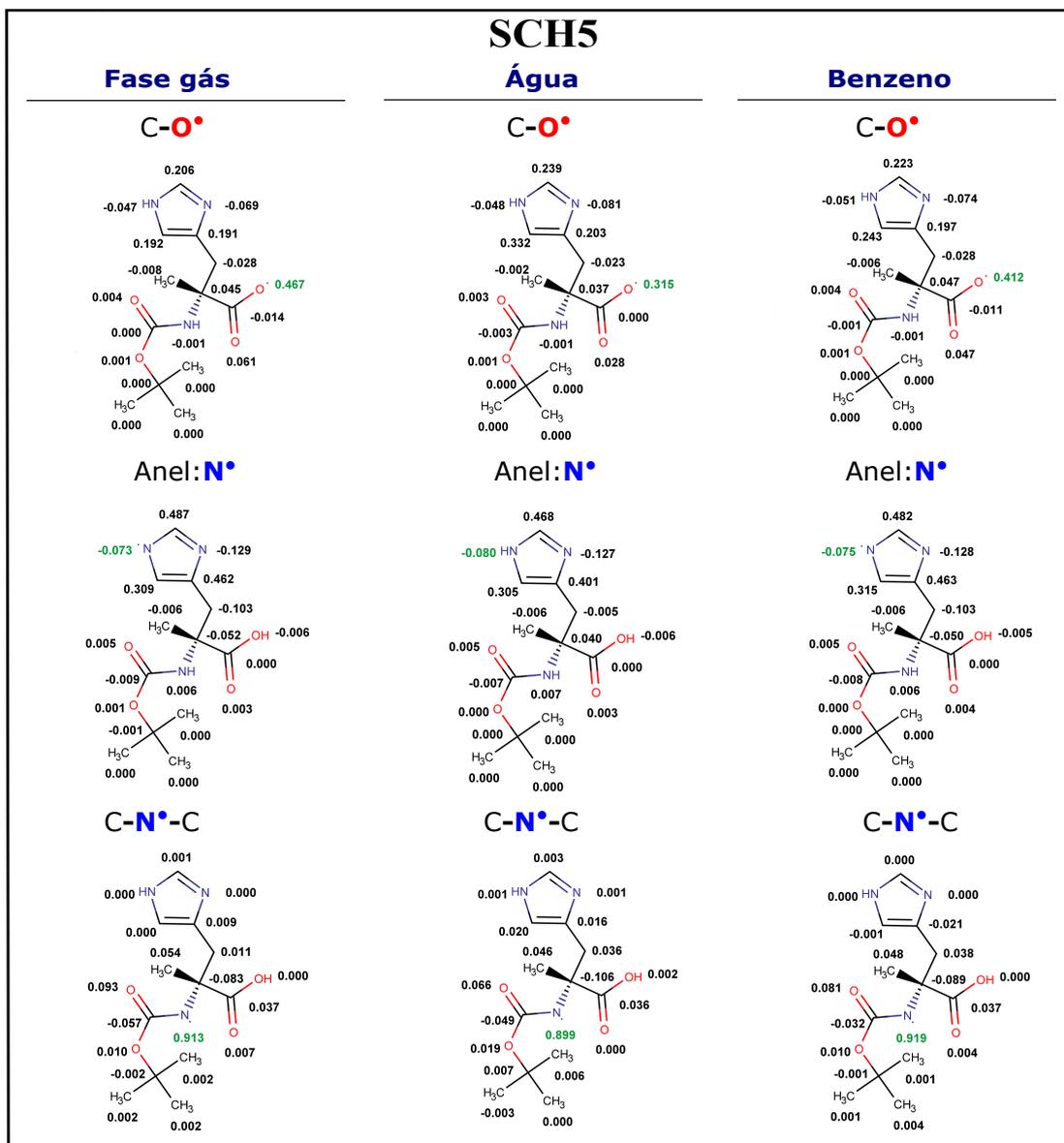


Figura 4.45 Densidade de *spin* da SCH5, na fase gás e com solventes água e benzeno.

Para todas as moléculas é possível verificar que a deslocalização eletrônica é maior na região do anel, que é previsto pela BDE como sendo o sítio onde deve ocorrer a abstração do H<sup>•</sup> do nitrogênio pertencente ao anel. No geral, a deslocalização eletrônica em relação ao Anel:N<sup>•</sup> foi similar na fase gás e no solventes. A molécula SCH3 apresentou a menor densidade de *spin* localizada no Anel:N<sup>•</sup>, seguida da SCH4, HCA<sub>Nπ</sub> e CA<sub>Nπ</sub> que apresentaram valores similares. O menor de valor de BDE na fase gás e nos solventes foi da SCH4, enquanto que a SCH3 apresentou o segundo maior BDE, perdendo apenas para a CA<sub>Nπ</sub>. Estruturalmente a SCH3 difere das demais pela presença de um ciclopentano contendo um oxigênio no lugar de um carbono. Em relação a SCH1 a diferença estrutural se resume somente a presença desse oxigênio no lugar do carbono, uma vez que esta molécula também possui o ciclopentano. Essa mudança, foi suficiente para causar uma

alteração considerável no BDE e na deslocalização eletrônica. Os menores valores de BDE, dos tautômeros CA<sub>N $\pi$</sub>  e HCA<sub>N $\pi$</sub> , acompanharam a maior deslocalização eletrônica apresentada, indicando que a posição do hidrogênio do N pode alterar sua facilidade de ser doado. Com exceção das regiões C–O $\bullet$  e Anel:N $\bullet$  de abstração do H $\bullet$  da SCH4 e também região C–O $\bullet$  da SCH3, as densidades de *spin* de todas as moléculas não apresentaram grandes variações. Isso indica que a estrutura da L-histidina, com o carbono e o oxigênio de dupla de ligação adjacente, é mais importante na definição da capacidade antioxidante, com a estrutura restante de cada molécula fornecendo um peso menor.

### 4.3 Interação com a A $\beta$ (1-42) via *docking* molecular

---

Alguns estudos (DREW; MASTERS; BARNHAM, 2009; FALLER; HUREAU, 2009; FALLER; HUREAU; BERTHOUMIEU, 2013; HUY et al., 2016) indicam que a oligomerização de peptídeos da A $\beta$ (1-42) é acelerada por meio da interação do íon metálico cobre(II) com os aminoácidos aspartato Asp1, alanina Ala2 e histidinas His6 e His13/His14. A interação com esse metal, segundo a hipótese metálica, é indicado como responsável pelo acelerado processo de oligomerização de peptídeos da A $\beta$ (1-42) e consequente formação de placas amiloide. Nesta etapa do trabalho, o *docking* molecular foi utilizado com o objetivo de determinar as regiões de maior probabilidade de interação da CA<sub>N $\tau$</sub> , CA<sub>N $\pi$</sub> , HCA<sub>N $\tau$</sub>  e HCA<sub>N $\pi$</sub>  com um monômero da A $\beta$ (1-42) com o objetivo de verificar se esses ligantes são capazes de interagir com os mesmos aminoácidos que interagem com o cobre(II) na complexação com o peptídeo da A $\beta$ (1-42). Para tal, foi realizado o *docking* molecular das Carnosinas e Homocarnosinas com 10 conformações selecionadas de um conjunto de 1880 configurações disponíveis, selecionando para cada cálculo de *docking* os 10 complexos de menores energia.

#### 4.3.1 Carnosinas e o monômero de A $\beta$ (1-42)

Os resultados obtidos, via *docking* molecular, para a interação do ligante CA<sub>N $\tau$</sub>  e o peptídeo da A $\beta$ (1-42)<sub>*i*</sub>, em que o índice *i* representa o número do peptídeo da beta-amiloide selecionada, são apresentados na Tabela 4.13 e Tabela 4.14. A partir dos resultados obtidos, foi calculado o peso energético em relação a cada um dos tipos interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, e a respectiva porcentagem. O peso energético foi calculado somando a energia livre de Gibbs ( $\Delta G$ ) de cada interação com os aminoácidos, dos 10 complexos de menor energia, das 10 conformações do peptídeo da A $\beta$ (1-42) com os ligantes. Os resultados são apresentados na Tabela 4.15 e na Figura 4.46.

**Tabela 4.13** Complexos de CA<sub>N</sub>τ com os peptídeos da Aβ(1-42) de 1-5, obtidos via *docking* molecular. O ΔG é a energia livre de Gibbs e K<sub>i</sub> é a constante de inibição.

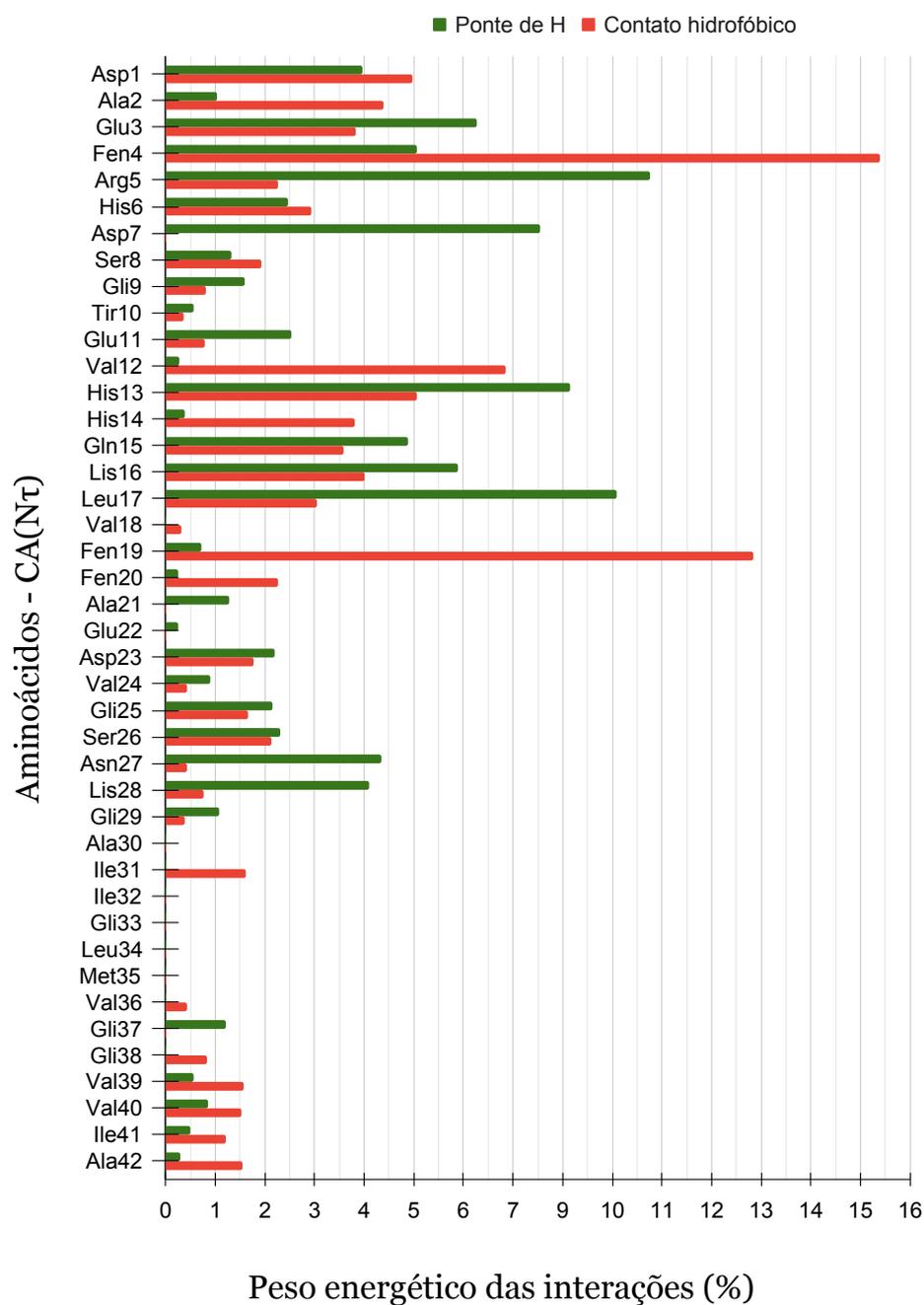
Complexos com Aβ(1-42) <sub>1</sub>	ΔG (kcal/mol)	K <sub>i</sub> (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-5,62	0,76	Asp1, Glu3, Arg5, His13, Gln15	Ala2, Fen4, Fen19
2	-5,58	0,81	Glu3, Arg5, His13, Gln15	Asp1, Ala2, Fen4, Fen19
3	-5,46	1,00	Glu3, Arg5, His13, Gln15	Asp1, Ala2, Fen4, Fen19
4	-5,21	1,53	Asp1, Glu3, Arg5, His13, Gln15	Ala2, Fen4, Fen19
5	-5,03	2,05	Asp1, Glu3, Arg5, His13, Gln15	Fen4
6	-4,78	3,12	Asp1, Ala2, Glu3, His13	Fen4, Fen19
7	-4,76	3,22	Glu3, Arg5, His13, Gln15	Asp1, Fen4, Val12
8	-4,67	3,77	Glu3	Asp1, Ala2, Arg5
9	-4,67	3,75	Asp1, Glu3, Arg5, Gln15	Fen4, His13, Fen19
10	-4,66	3,82	Glu3, Arg5	Asp1
Complexos com Aβ(1-42) <sub>2</sub>	ΔG (kcal/mol)	K <sub>i</sub> (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-3,61	2,25	Asp7, Leu17, Fen19	Fen4, Lis16
2	-2,79	8,95	Arg5, His6, Asp7	Leu17, Fen19
3	-2,69	10,74	Asp7	Leu17, Fen19, Fen20
4	-2,67	11,09	Asp7, Leu17, Fen19	Fen4, Lis16
5	-2,58	12,91	Asp23, Gli25, Asn27, Val40	Val24, Ile41
6	-2,58	12,90	Arg5, Asp7	Fen4, His14, Lis16
7	-2,44	16,41	Arg5, Leu17, Fen19	Arg5, leu17, Fen19
8	-2,31	20,23	Asp7, Leu17	Fen4, His14, Fen19
9	-2,30	20,58	Arg5, Asp7	Fen4, Fen19
10	-2,21	24,15	Arg5, Asp7	Leu17, Fen19
Complexos com Aβ(1-42) <sub>3</sub>	ΔG (kcal/mol)	K <sub>i</sub> (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,69	10,67	Arg5, Asp7	Leu17, Fen19
2	-2,22	23,45	Ala21, Asp23	Fen20
3	-2,18	25,03	Ala21, Asp23	Fen20
4	-2,16	26,03	Ala21, Asp23	Fen19, Fen20
5	-2,15	26,66	Asp7, Ser8, Glu11, His13	Fen4
6	-2,14	27,14	Ser8, Glu11, His13	Fen4
7	-2,11	28,52	Fen20, Glu22	-
8	-2,08	29,80	Asp7	Fen4
9	-1,96	36,84	Asp7, Ser8	-
10	-1,92	39,27	Gln15, Lis16	His14, Val18
Complexos com Aβ(1-42) <sub>4</sub>	ΔG (kcal/mol)	K <sub>i</sub> (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,48	15,28	Gli29, Ala42	Lis28, Val40, Ile41
2	-2,28	21,33	Ala21, Asp23	Fen20
3	-2,21	24,18	His6, Asp7	Glu3, Arg5
4	-2,19	24,87	Gli9, His13, Lis16	-
5	-2,17	25,87	Leu17	Ser8, Gli9, His13
6	-2,16	26,30	Ala21, Asp23	Fen4, Fen20
7	-2,11	28,58	Asp7, Gli9, Glu11, His13	Ser8
8	-2,10	29,12	Ile41	Val39, Ala42
9	-2,08	29,73	Gli9, Lis16	His13
10	-2,07	30,28	Leu17	Lis16, Leu17
Complexos com Aβ(1-42) <sub>5</sub>	ΔG (kcal/mol)	K <sub>i</sub> (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-3,22	4,36	Arg5, Leu17	Fen4, Val12
2	-3,11	5,26	Arg5, Leu17	Fen4, Val12, His13, Lis16
3	-3,07	5,66	Asp1, Gli25, Lis28	Asp23
4	-2,78	9,14	Arg5, Leu17	His6, Val12, His13
5	-2,69	10,64	Val24, Asn27, Lis28	Asp23
6	-2,65	11,50	Arg5, Ser8, Leu17	-
7	-2,53	14,04	Val24, Lis28	Asp1, Asp23, Gli25, Ser26, Asn27
8	-2,46	15,69	Arg5, Ser8, His13, Leu17	His6, Val12
9	-2,40	17,29	Arg5, Glu11, His13, Leu17	Ser8, Lis16
10	-2,36	18,75	Asp23, Ser26	Asp1, Gli25

**Tabela 4.14** Complexos de CA<sub>N $\tau$</sub>  com os peptídeos da A $\beta$ (1-42) de 6-10, obtidos via *docking* molecular. O  $\Delta G$  é a energia livre de Gibbs e  $K_i$  é a constante de inibição.

Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>6</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,23	23,20	Glu11, Val12	His14, Tir10
2	-2,17	25,80	Asn27, Gli29, Ile41	Lis28, Val40
3	-2,15	26,44	His6, Asp7	Fen4, Arg5
4	-2,14	26,91	His6, Lis16, Leu17	Fen4, His13
5	-2,12	27,83	Asp1, Ala2, Fen4	Glu3, Arg5
6	-2,10	28,64	His13, Leu17	His6, Gln15, Lis16
7	-2,06	30,97	Lis16, Leu17	Fen4, His13
8	-2,01	33,84	Ala2, His6, Asp7	Glu3, Fen4
9	-1,99	35,01	Lis16, Leu17	Fen4, His13
10	-1,99	34,93	His13, Lis16	Val12, Gln15
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>7</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,74	9,84	Asp23, Lis28	Gli25, Ser26
2	-2,71	10,37	Asp7, Glu11, His13	Ser8, Gli9, Val12
3	-2,70	10,57	Fen4, Arg5, Leu17	Fen19
4	-2,57	13,02	Ser26, Asn27, Lis28, Val39	Ile31, Ala42
5	-2,37	18,43	Val24, Ser26, Lis28	Ala23, Gli25
6	-2,34	19,26	Ser26, Asn27, Lis28, Val40	Ile31, Ala42
7	-2,32	19,85	Fen4, Arg5, Asp7, Gli9, Leu17	Val12, His13, Lis16
8	-2,31	20,19	Fen4, Asp7, Glu11	His13
9	-2,30	20,55	Ser26, Lis28, Val39, Val40	Gli29, Ile41, Ala42
10	-2,28	21,36	Asp7, Glu11	Ser8, His13
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>8</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-3,12	5,15	Asp1, Glu3, Arg5, Asp7	-
2	-2,84	8,27	Fen4, Asp7	Glu3, His6
3	-2,73	9,96	Asp1, Fen4, Asp7	Glu3
4	-2,67	11,08	Gli9, Lis16	His6, Val12, His13
5	-2,58	12,83	Asp1, Fen4, Arg5, Asp7	Glu3
6	-2,53	13,88	Fen4, Asp7	Glu3
7	-2,52	14,12	Fen4, Asp7	Glu3
8	-2,48	15,22	Lis16, Tir10	His6, Val12
9	-2,48	15,22	Fen4, His6, Lis16	Glu11
10	-2,32	19,33	Gli9, Tir10, His13, Lis16	His6, Glu11, Val12
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>9</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-3,83	1,56	Fen4, Lis16, Leu17	Fen19
2	-3,69	1,98	Fen4, His6, His13, Lis16, Leu17	Val12, Gln15
3	-3,60	2,29	Fen4, Lis16, Leu17	His14, Gln15, Fen19
4	-3,55	2,51	His6, Lis16, Leu17	Fen4, His13, Fen19
5	-3,55	2,48	Fen4, His13, Lis16	Leu17, Fen19
6	-3,45	2,94	Fen4, Leu17, Lis16	His14, Gln15
7	-3,45	2,94	His13, Gln15, Lis16, Leu17	Fen4, Val12, His14
8	-3,40	3,24	Lis16, Leu17	His14, Gln15
9	-3,36	3,46	His6, Glu11, Leu17	Val12, Fen19
10	-3,36	3,44	His14, Leu17	Gln15, Lis16
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>10</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,60	12,44	Ser26, Asn27, Gli25, Gli37	Val36
2	-2,59	12,66	Ser26, Asn27, Gli25, Gli37	-
3	-2,56	13,38	Gli25, Asn27, Gli37	Ser26, Ile31
4	-2,54	13,66	Ser26, Asn27, Lis28	Val39
5	-2,54	13,66	Asn27, Gli25	Ser26, Gli38, Val39
6	-2,51	14,37	Asn27, Lis28, Gli37	Gli38
7	-2,46	15,85	Asn27, Lis28, Gli25	Ser26
8	-2,36	18,72	Asn27, Lis28, Gli29	Val40
9	-2,27	21,77	Asn27, Lis28	Ile31, Val39
10	-2,25	22,58	Asn27, Gli29, Lis28	Val40

**Tabela 4.15** Peso energético das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, de cada aminoácido dos complexos de CA<sub>N $\tau$</sub>  com as 10 conformações do peptídeo da A $\beta$ (1-42), obtidas via *docking* molecular.

Aminoácido	Sigla	Peso energético (Ponte de H)		Peso energético (Contato hidrofóbico)	
		kcal/mol	%	kcal/mol	%
Aspartato	Asp1	-33,90	4,23	-30,02	5,31
Alanina	Ala2	-8,91	1,11	-26,54	4,69
Glutamato	Glu3	-53,56	6,69	-23,09	4,08
Fenilalanina	Fen4	-43,25	5,40	-86,80	15,34
Arginina	Arg5	-83,34	10,41	-13,59	2,40
Histidina	His6	-21,02	2,62	-17,65	3,12
Aspartato	Asp7	-64,46	8,05	0,00	0,00
Serina	Ser8	-11,36	1,42	-11,67	2,06
Glicina	Gli9	-13,69	1,71	-4,88	0,86
Tirosina	Tir10	-4,80	0,60	-2,23	0,39
Glutamato	Glu11	-21,69	2,71	-4,80	0,85
Valina	Val12	-2,23	0,28	-41,32	7,30
Histidina	His13	-69,70	8,70	-30,59	5,41
Histidina	His14	-3,36	0,42	-22,94	4,05
Glutamina	Gln15	-41,70	5,21	-21,59	3,82
Lisina	Lis16	-50,36	6,29	-24,22	4,28
Leucina	Leu17	-77,58	9,69	-18,44	3,26
Valina	Val18	0,00	0,00	-1,92	0,34
Fenilalanina	Fen19	-6,05	0,76	-71,50	12,64
Fenilalanina	Fen20	-2,11	0,26	-13,69	2,42
Alanina	Ala21	-11,00	1,37	0,00	0,00
Glutamato	Glu22	-2,11	0,26	0,00	0,00
Aspartato	Asp23	-18,68	2,33	-10,66	1,88
Valina	Val24	-7,59	0,95	-2,58	0,46
Glicina	Gli25	-18,40	2,30	-10,00	1,77
Serina	Ser26	-19,67	2,46	-12,83	2,27
Asparagina	Asn27	-37,03	4,62	-2,53	0,45
Lisina	Lis28	-35,00	4,37	-4,65	0,82
Glicina	Gli29	-9,26	1,16	-2,30	0,41
Alanina	Ala30	0,00	0,00	0,00	0,00
Isoleucina	Ile31	0,00	0,00	-9,74	1,72
Isoleucina	Ile32	0,00	0,00	0,00	0,00
Glicina	Gli33	0,00	0,00	0,00	0,00
Leucina	Leu34	0,00	0,00	0,00	0,00
Metionina	Met35	0,00	0,00	0,00	0,00
Valina	Val36	0,00	0,00	-2,60	0,46
Glicina	Gli37	-10,26	1,28	0,00	0,00
Glicina	Gli38	0,00	0,00	-5,05	0,89
Valina	Val39	-4,87	0,61	-9,45	1,67
Valina	Val40	-7,22	0,90	-9,26	1,64
Isoleucina	Ile41	-4,27	0,53	-7,36	1,30
Alanina	Ala42	-2,48	0,31	-9,31	1,65
Peso energético total		-800,91	-	-565,80	-



**Figura 4.46** Porcentagem do peso energético das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, de cada aminoácido dos complexos de CA<sub>N $\tau$</sub>  com as 10 conformações do peptídeo da A $\beta$ (1-42), obtidas via *docking* molecular.

Os resultados apresentados na [Tabela 4.13](#) e na [Tabela 4.14](#) demonstram que, no geral, as dez menores energias de cada complexo possuem uma variação de aproximadamente 1 kcal/mol, indicando que cada complexo de uma conformação da A $\beta$ (1-42)<sub>i</sub> são igualmente prováveis. Em relação a todos os complexos, o complexo com a A $\beta$ (1-42)<sub>1</sub>, de menor energia, apresenta uma diferença de energia de cerca de 3kcal/mol menor em relação ao complexo com a A $\beta$ (1-42)<sub>6</sub>, 2 kcal/mol menor em relação aos complexos com a A $\beta$ (1-42)<sub>2</sub> e a A $\beta$ (1-42)<sub>9</sub> e de 1 kcal/mol em relação aos demais complexos. Ademais, os complexos restantes, da A $\beta$ (1-42)<sub>3</sub> à A $\beta$ (1-42)<sub>8</sub> e a A $\beta$ (1-42)<sub>10</sub>, apresentam energias similares. A constante de inibição K<sub>i</sub> é um indicador da estabilidade dos complexos, representando a eficácia do ligante em inibir o receptor e a quantidade de fármaco necessária para realizar a inibição, quanto menor seu valor maior a estabilidade do complexo. O K<sub>i</sub> acompanha a energia e pode ser, igualmente, utilizado para ordenar as conformações a partir das mais prováveis, seus valores são exibidos aqui a título de informação.

Os resultados apresentados na [Tabela 4.15](#) e na [Figura 4.46](#) demonstram que a CA<sub>N $\tau$</sub>  interage por ponte de H, principalmente, com os aminoácidos, selecionando aqui os cinco primeiros, Arg5 (10,41%), Leu17 (9,69%), His13 (8,70%), Asp7 (8,05%) e Glu3 (6,69%). Por contato hidrofóbico, as principais interações foram dos aminoácidos Fen4 (15,34%), Fen19 (12,64%), Val12 (7,30%), His13 (5,41%) e Asp1 (5,31%). Tendo em vista o sítio de interação do cobre(II) com o peptídeo da A $\beta$ (1-42), previsto pela literatura, os resultados apresentados sugerem que a CA<sub>N $\tau$</sub>  poderia interagir com pelo menos dois dos aminoácidos responsáveis pela complexação do peptídeo da A $\beta$ (1-42) com o íon metálico, o aspartato Asp1, por contato hidrofóbico, e a histidina His13, por ponte de H e contato hidrofóbico.

Os resultados obtidos, via *docking* molecular, para a interação do ligante CA<sub>N $\tau$</sub>  e peptídeo da A $\beta$ (1-42)<sub>i</sub>, são apresentados na [Tabela 4.16](#) e [Tabela 4.17](#). A partir dos resultados obtidos foi calculado o peso energético com que cada aminoácido interage com o peptídeo da A $\beta$ (1-42), em relação a cada um dos tipos interações, ponte de H e contato hidrofóbico, e a respectiva porcentagem. Os resultados são apresentados na [Tabela 4.18](#) e na [Figura 4.47](#).

**Tabela 4.16** Complexos de CA<sub>N $\pi$</sub>  com os peptídeos da A $\beta$ (1-42) de 1-5, obtidos via *docking* molecular. O  $\Delta G$  é a energia livre de Gibbs e  $K_i$  é a constante de inibição.

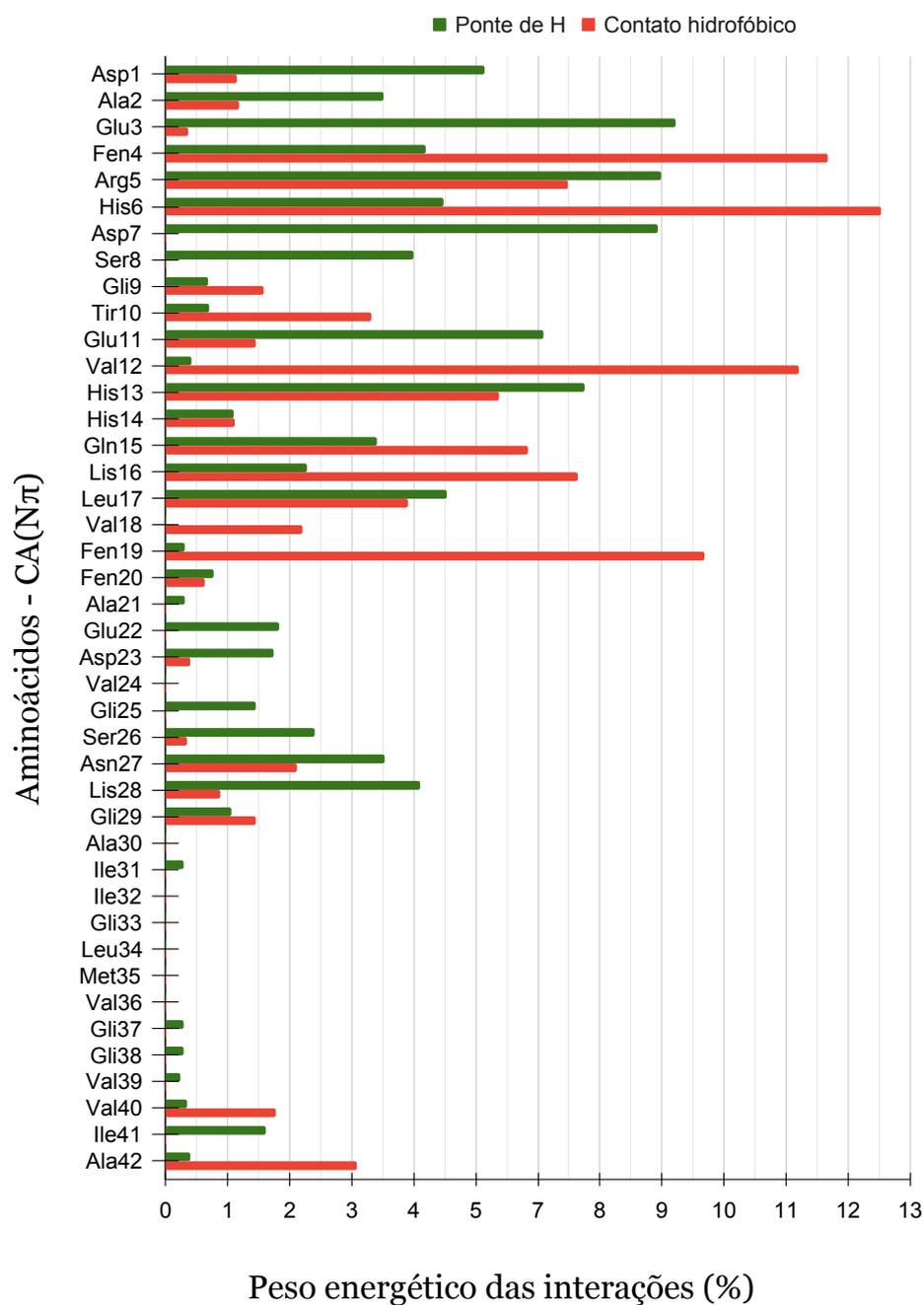
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>1</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-5,41	0,11	Ala2, Glu3, Arg5	Asp1, Ala42
2	-5,34	0,12	Asp1, Glu3, Arg5, Asp7	Fen4, His13
3	-5,15	0,17	Ala2, Glu3	Asp1, Arg5, Ala42
4	-5,07	0,19	Ala2, Glu3	Asp1, Arg5, Ala42
5	-4,67	0,38	Asp1, Glu3, Gln15	Ala2, Fen4, Arg5, Fen19
6	-4,61	0,42	Ala2, Glu3, Arg5	Asp1, Ala42
7	-4,58	0,44	Asp1, Arg5, His13	Ala2, Glu3, Fen4, Gln15, Fen19
8	-4,56	0,45	Asp1, Glu3, Gln15	Ala2, Fen4, Arg5, His13, Fen19
9	-4,55	0,46	Asp1, Glu3, Arg5, Gln15	Ala2, Fen4, His13, Fen19
10	-4,53	0,48	Glu3	Asp1, Ala2, Arg5, Ala42
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>2</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,91	7,39	Asp7, Fen20	Fen4, Leu17, Val18, Fen19
2	-2,88	7,73	Arg5, Asp7	Fen4, His6, His14, Fen19
3	-2,72	10,20	Asp7	Arg5, His6, Fen19, Fen20, Gln15
4	-2,52	14,20	Asp7, Gln15	Fen4, Arg5, His6, Lis16, His14, Leu17
5	-2,40	17,53	Asp7	Arg5, His14, Gln15, Lis16, Leu17, Val18
6	-2,26	22,19	Arg5, Asp7	His6, His14, Leu17, Val18, Fen19
7	-2,06	31,08	Asp7	Asp1, Arg5, His6
8	-2,00	34,40	Arg5, Leu17	Asp7, His14, Gln15, Lis16, Fen19, Val18, Fen4
9	-1,96	36,35	Arg5, Fen20	Fen4, Fen19, Val18
10	-1,95	36,99	Arg5	Fen4, His6, Asp7, His14, Fen19, Fen20
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>3</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,17	25,66	Gli25, Ser26	Asn27, Val40, Ile41, Ala42
2	-2,04	31,93	Gln15, Lis16	His14
3	-1,97	36,19	Fen19, Ala21, Asp23	Val18, Fen20
4	-1,90	40,76	Asp7, Ser8	His6, Gli9, Tir10
5	-1,87	42,68	Glu3	Fen4, His6, Ser8, Gli9, Tir10
6	-1,68	58,78	Asp1, Glu22	Arg5, Fen19, Fen20
7	-1,64	62,65	Asn27	Val40, Ala42
8	-1,52	77,18	Val39, Ile41	Val36, Glyn38, Val40
9	-1,50	79,32	Asp1, Glu22	Fen19, Fen20
10	-1,48	82,58	Asp1, Glu22	Arg5, Fen20
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>4</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,49	14,88	Ser8, Glu11, His13	Gli9, Tir10, Val12, Lis16
2	-2,47	15,48	Lis28, Ile41, Ala42	Asn27, Gli29, Val40
3	-2,32	19,85	Ile41	Asn27, Lis28, Val40, Ala42
4	-2,17	25,59	Ala2, Glu3, Arg5	Asp1
5	-1,99	34,78	Ala21, Asp23	Fen20, Glu22
6	-1,99	35,06	Ile41	Asn27, Lis28, Val40, Ala42
7	-1,95	36,96	Ile41	Asn27, Lis28, Gli29, Val40, Ala42
8	-1,94	37,79	Asn27	Lis28, Ile41, Ala42
9	-1,89	40,87	Glu11	Val12, His13
10	-1,85	43,76	Ile31, Gli37	Ala30, Met35, Val36, Val40
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>5</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,72	10,15	Arg5, Asp7, Leu17, His13	Fen4, His6, Val12, Lis16
2	-2,49	15,17	Asp1, Asp23, Lis28	-
3	-2,46	15,80	Glu22, Gli25	Asp23, Val24
4	-2,43	16,60	Asp23, Ser26, Lis28	Asn27, Gli29
5	-2,25	22,24	Asn27	Asp23, Val24, Lis28, Gli29, Ala30, Ala42
6	-2,21	23,85	Asn27, Lis28	Asp23, Ser26, Gli25, Val24
7	-2,20	24,45	Asp23, Gli25, Lis28	Glu22, Ser26, Asn27, Gli29
8	-2,12	27,77	Asp7, Gli9	His6, Ser8, Tir10, Glu11
9	-2,10	29,13	Asn27, Ser26, Lis28	Asp23, Val24, Gli25
10	-2,10	29,12	Lis28	Asp1, Asp23, Ser26, Asn27, Gli29

**Tabela 4.17** Complexos de CA<sub>N</sub>π com os peptídeos da Aβ(1-42) de 6-10, obtidos via *docking* molecular. O ΔG é a energia livre de Gibbs e K<sub>i</sub> é a constante de inibição.

Complexos com Aβ(1-42) <sub>6</sub>	ΔG (kcal/mol)	K <sub>i</sub> (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,72	10,11	His6, Asp7	Glu3, Fen4, Arg5
2	-2,70	10,57	His6, Asp7	Glu3, Fen4, Arg5
3	-2,21	24,00	His6, Asp7, Gli9	Ser8, Tir10, Glu11, His13
4	-2,11	28,88	His13, Leu17	His6, Val12, Gln15, Lis16
5	-2,07	30,54	Leu17	His6, His14, Gln15, Lis16
6	-1,96	36,68	Arg5, Asp7	Ala2, Glu3, Fen4, His6
7	-1,93	38,71	His6	Asp7, Gli9, Tir10, Val12, His13
8	-1,89	41,02	Leu17	His6, His13, Gln15, Lis16
9	-1,88	41,79	Leu17	His6, Gln15, Lis16
10	-1,85	43,86	-	Fen4, His6, Lis16, Leu17, Val18
Complexos com Aβ(1-42) <sub>7</sub>	ΔG (kcal/mol)	K <sub>i</sub> (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,71	10,28	Gli29	Asn27, Lis28, Ile31, Val39, Ala42
2	-2,70	10,41	Fen4, Arg5, Asp7	Glu11, Lis16
3	-2,65	11,48	Glu11, Val12, His14	His13
4	-2,40	17,28	Glu22, Lis28	Val24, Gli25, Ser26
5	-2,15	26,36	Glu11, His13, Leu17	Gli9, Tir10, Val12
6	-2,15	26,58	Ser26, Asn27, Gli29	Lis28, Ala30, Ile31, Val36
7	-2,14	27,17	Lis28, Val40	Asn27, Gli29, Ile31, Ala42
8	-2,13	27,37	Glu22, Ser26	Asp23, Gli25
9	-2,09	29,47	Fen4, Arg5, Asp7	Leu17, Val18, Fen19
10	-2,08	29,99	Asp7	Fen4, Ser8, Gli9, Glu11, Leu17
Complexos com Aβ(1-42) <sub>8</sub>	ΔG (kcal/mol)	K <sub>i</sub> (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,40	17,51	Fen4, Asp7	Glu3, His6
2	-2,32	20,00	Tir10, Glu11, His13	His6, Gli9, Val12
3	-2,22	23,71	-	Fen4, His6, Tir10, Glu11, Val12, His13, Lis16, Val18
4	-2,14	27,01	Tir10, Glu11	His6, Gli9, His13, Val12
5	-2,08	30,06	His13, Glu11	His6, Gli9, Tir10, Val12
6	-2,04	31,86	-	Fen4, His6, Tir10, Glu11, Val12, His13, Lis16, Val18
7	-2,04	31,74	His13	His6, Tir10, Glu11, Val12, Lis16
8	-1,96	36,49	-	Fen4, His6, Tir10, Glu11, Val12, His13, Lis16, Val18
9	-1,93	38,21	Fen4, Arg5, His6, Asp7	Glu3
10	-1,92	39,44	His13	Fen4, His6, Tir10, Glu11, Val12, Lis16
Complexos com Aβ(1-42) <sub>9</sub>	ΔG (kcal/mol)	K <sub>i</sub> (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-4,01	1,15	Fen4, Ser8, Glu11	Arg5, His6, Val12, His13, Gln15, Fen19
2	-3,68	2,02	Ser8, Glu11, His13	Arg5, His6, Val12, Gln15, Leu17, Fen19
3	-3,66	2,08	Fen4, Lis16, Leu17	Val12, His13, Gln15, Fen19
4	-3,58	2,37	Fen4, Lis16, Leu17	Val12, His13, Gln15, Fen19
5	-3,56	2,46	Glu11, His13	Fen4, Arg5, His6, Val12, Gln15, Leu17, Fen19
6	-3,40	3,24	His6, Ser8, His13, Leu17	Fen4, Val12, Gln15, Lis16
7	-3,40	3,24	Gln15, Lis16, Leu17	Fen4, His6, Val12, His13, Fen19
8	-3,36	3,45	His6, Ser8, Glu11, His13	Fen4, Arg5, Val12, Lis16, Leu17, Fen19
9	-3,35	3,53	His6, Ser8, Glu11, His13	Fen4, Val12, Lis16, Leu17, Fen19
10	-3,28	3,95	Ser8, Glu11, His13	Fen4, His6, Val12, Lis16, Leu17
Complexos com Aβ(1-42) <sub>10</sub>	ΔG (kcal/mol)	K <sub>i</sub> (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,67	11,10	Glu3, Fen4, His6	Arg5, Asp7
2	-2,47	15,52	His6, His14	Gln15, Lis16
3	-2,47	15,56	Gli25, Ser26, Asn27	Val39
4	-2,08	29,54	Asn27	Gli25, Ser26, Gli38, Val40
5	-1,92	39,05	Asn27, Lis28, Gli29	Ala30, Ile31
6	-1,85	43,96	Ser26, Asn27, Lis28	Gli29
7	-1,85	44,33	Asn27, Lis28, Gli38	Ser26, Gli29, Val40
8	-1,84	44,92	Glu11, His14	Tir10, Val12
9	-1,83	45,19	His6, His14, Lis16	Gln15
10	-1,82	46,31	Glu3, Fen4, Arg5	His6

**Tabela 4.18** Porcentagem do peso energético das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, de cada aminoácido dos complexos de CA<sub>N $\pi$</sub>  com as 10 conformações do peptídeo da A $\beta$ (1-42), obtidas via *docking* molecular.

Aminoácido	Sigla	Peso energético (Ponte de H)		Peso energético (Contato hidrofóbico)	
		kcal/mol	%	kcal/mol	%
Aspartato	Asp1	-32,84	5,58	-6,33	1,25
Alanina	Ala2	-22,41	3,81	-6,49	1,28
Glutamato	Glu3	-52,42	8,90	-1,93	0,38
Fenilalanina	Fene4	-26,69	4,53	-58,61	11,57
Arginina	Arg5	-50,93	8,65	-35,56	7,02
Histidina	His6	-28,57	4,85	-63,25	12,49
Aspartato	Asp7	-50,62	8,60	0,00	0,00
Serina	Ser8	-25,47	4,33	0,00	0,00
Glicina	Gli9	-4,33	0,74	-8,62	1,70
Tirosina	Tir10	-4,46	0,76	-18,18	3,59
Glutamato	Glu11	-38,80	6,59	-7,96	1,57
Valina	Val12	-2,65	0,45	-55,99	11,05
Histidina	His13	-43,04	7,31	-29,48	5,82
Histidina	His14	-6,96	1,18	-6,06	1,20
Glutamina	Gln15	-21,74	3,69	-32,03	6,32
Lisina	Lis16	-14,51	2,46	-36,43	7,19
Leucina	Leu17	-28,86	4,90	-21,40	4,22
Valina	Val18	0,00	0,00	-12,13	2,39
Fenilalanina	Fen19	-1,97	0,33	-47,64	9,40
Fenilalanina	Fen20	-4,87	0,83	-3,47	0,68
Alanina	Ala21	-1,97	0,33	0,00	0,00
Glutamato	Glu22	-11,65	1,98	0,00	0,00
Aspartato	Asp23	-11,08	1,88	-2,13	0,42
Valina	Val24	0,00	0,00	0,00	0,00
Glicina	Gli25	-9,30	1,58	0,00	0,00
Serina	Ser26	-15,30	2,60	-1,85	0,37
Asparagina	Asn27	-22,46	3,81	-11,58	2,29
Lisina	Lis28	-26,16	4,44	-4,86	0,96
Glicina	Gli29	-6,78	1,15	-7,94	1,57
Alanina	Ala30	0,00	0,00	0,00	0,00
Isoleucina	Ile31	-1,85	0,31	0,00	0,00
Isoleucina	Ile32	0,00	0,00	0,00	0,00
Glicina	Gli33	0,00	0,00	0,00	0,00
Leucina	Leu34	0,00	0,00	0,00	0,00
Metionina	Met35	0,00	0,00	0,00	0,00
Valina	Val36	0,00	0,00	0,00	0,00
Glicina	Gli37	-1,85	0,31	0,00	0,00
Glicina	Gli38	-1,85	0,31	0,00	0,00
Valina	Val39	-1,52	0,26	0,00	0,00
Valina	Val40	-2,14	0,36	-9,72	1,92
Isoleucina	Ile41	-10,25	1,74	0,00	0,00
Alanina	Ala42	-2,47	0,42	-16,94	3,34
Energia Total		-588,77	-	-506,58	-



**Figura 4.47** Porcentagem do peso energético das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, de cada aminoácido dos complexos da CA<sub>N $\pi$</sub>  com as 10 conformações do peptídeo da A $\beta$ (1-42), obtidas via *docking* molecular.

Os resultados apresentados na Tabela 4.16 e na Tabela 4.17 demonstram que, no geral, as dez menores energias de cada complexo possuem uma variação de aproximadamente 1 kcal/mol, indicando que cada uma das dez conformações de cada complexo são igualmente prováveis. Em relação a todos os complexos o complexo com a A $\beta$ (1-42)<sub>1</sub> de menor energia apresenta uma diferença de energia de cerca de 1,5 kcal/mol menor em relação aos demais complexos, enquanto que o complexo com a A $\beta$ (1-42)<sub>9</sub> apresentou uma diferença de 1 kcal/mol. Ademais, os complexos restantes, da A $\beta$ (1-42)<sub>2</sub> à A $\beta$ (1-42)<sub>8</sub> e a A $\beta$ (1-42)<sub>10</sub>, apresentam energias similares. Conforme os resultados anteriores, o K<sub>i</sub> acompanha a energia e pode ser, igualmente, utilizado para ordenar as conformações a partir das mais prováveis.

Os resultados apresentados na Tabela 4.18 e na Figura 4.47 demonstram que a CA<sub>N $\pi$</sub>  interage por ponte de H, principalmente, com os aminoácidos, selecionando aqui os cinco primeiros, Glu3 (8,90%), Arg5 (8,65%), Asp7 (8,60%), His13 (7,31%) e Glu11 (6,59%). Por contato hidrofóbico, as principais interações foram dos aminoácidos His6 (12,49%), Fen4 (11,57%), Val12 (11,05%), Fen19 (9,40%) e Lis16 (7,19%). Tendo em vista o sítio de interação do cobre(II) com a A $\beta$ (1-42) previsto pela literatura, os resultados apresentados sugerem que a CA<sub>N $\pi$</sub>  poderia interagir com, pelo menos, dois dos aminoácidos responsáveis pela complexação com o peptídeo da A $\beta$ (1-42) com o íon metálico, a histidina His13, por ponte de H, e a histidina His6, por contato hidrofóbico.

Os resultados apresentados para as Carnosinas em suas duas formas tautoméricas indicam que a CA<sub>N $\pi$</sub>  apresenta mais interações com as histidinas His6 e His13 (12,49% das interações por contato hidrofóbico e 7,31% das interações por ponte de H, respectivamente), enquanto que a CA<sub>N $\tau$</sub>  apresenta mais interações com o aspartato Asp1 (5,31% das interações contato hidrofóbico) e a histidina His13 (8,70% das interações por ponte de H e 5,41% por contato hidrofóbico). Dessa forma, e tendo em vista que a interação por ponte de H é uma interação mais forte do que por contato hidrofóbico, a CA<sub>N $\tau$</sub>  é indicada como sendo mais efetiva, do que a CA<sub>N $\pi$</sub> , no impedimento estérico dos aminoácidos que participam da complexação do íon metálico cobre(II) e que podem ser responsáveis, segundo a hipótese metálica, por desencadear a oligomerização dos peptídeos da A $\beta$ (1-42).

#### 4.3.2 Homocarnosinas e monômero de A $\beta$ (1-42)

Os resultados obtidos, via *docking* molecular, para a interação do ligante HCA<sub>N $\tau$</sub>  com o peptídeo da A $\beta$ (1-42)<sub>i</sub>, são apresentados na Tabela 4.19 e Tabela 4.20. A partir dos resultados obtidos, foi calculado o peso energético com que cada aminoácido interage com o peptídeo da A $\beta$ (1-42), em relação a cada um dos tipos interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, e a respectiva porcentagem. Os resultados são apresentados na Tabela 4.21 e na Figura 4.48.

**Tabela 4.19** Complexos de HCA<sub>NT</sub> com os peptídeos da A $\beta$ (1-42) de 1-5, obtidos via *docking* molecular. O  $\Delta G$  é a energia livre de Gibbs e  $K_i$  é a constante de inibição.

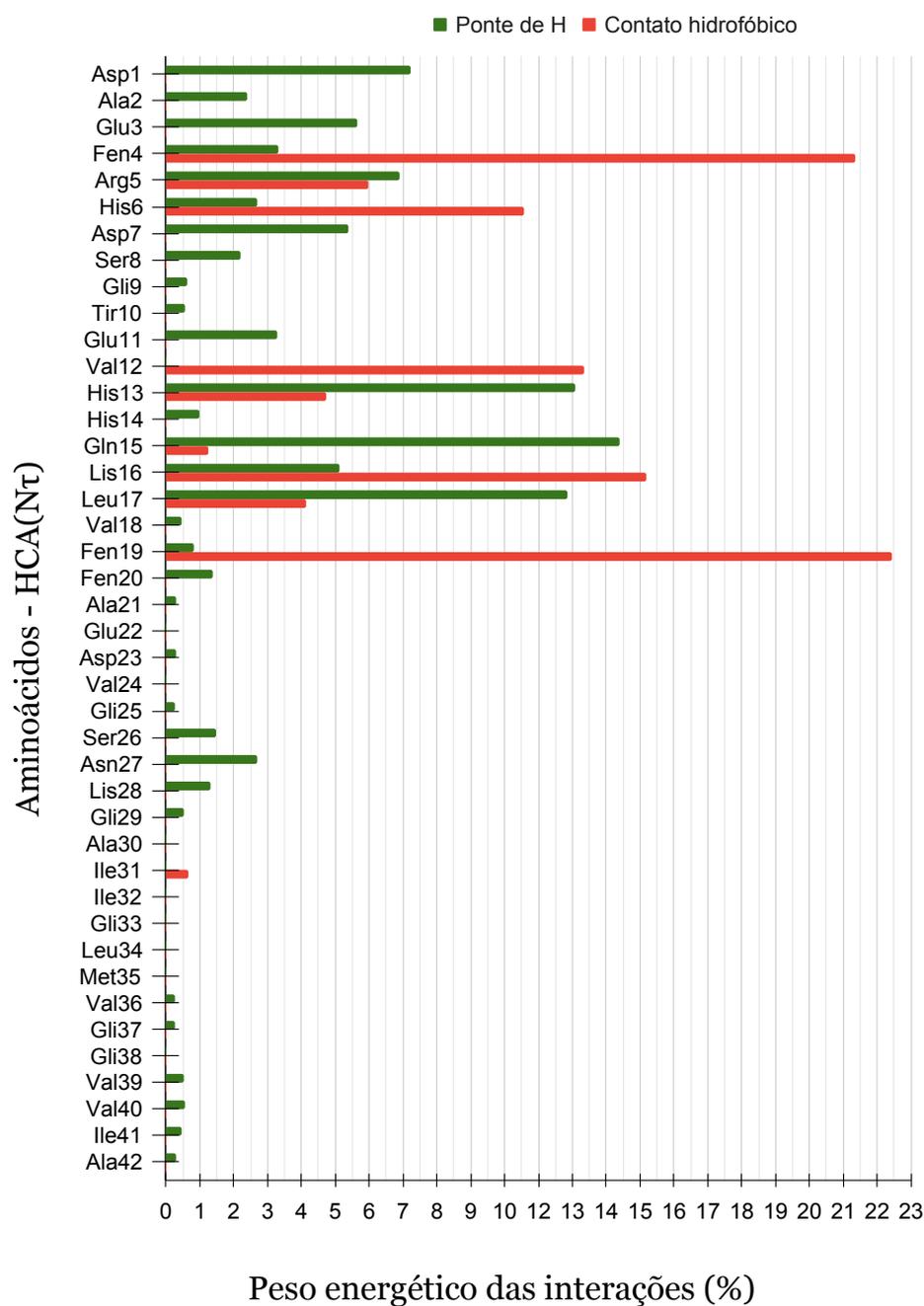
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>1</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-5,95	0,44	Asp1, Glu3, Arg5, His13, Gln15	Fen19
2	-5,64	0,73	His13, Gln15, Leu17	Glu3
3	-5,45	1,01	Asp1, Arg5, His13, Gln15, Leu17, Fen19	Fen4
4	-5,44	1,03	Asp1, Glu3, Gln15	Ala2, Fen4, Fen19
5	-5,27	1,37	Asp1, Glu3, Gln15	Fen4, Arg5, His13, Fen19
6	-5,11	1,81	Asp1, Glu, Arg5, His13	Fen4, Fen19
7	-5,04	2,02	Gln15, Leu17	Asp1, Ala2, Glu3, Fen4, Fen19
8	-5,00	2,17	Asp1, Glu3, His13, Gln15	Fen4, Fen19
9	-4,79	3,08	Asp1, Ala2, Gln15	Glu3, Fen19
10	-4,70	3,61	Asp1, Ala2, Fen4, Gln15	Glu3, Fen19
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>2</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,94	7,03	Arg5, Asp7, Gln15	His14, Lis16
2	-2,39	17,56	Arg5	Fen19, Fen20
3	-2,39	17,74	Asp7, Fen20	Fen19
4	-2,33	19,74	Fen20	Fen4, Arg5, Fen19, Glu22
5	-2,26	22,16	Arg5	Fen4, Fen19, Fen20
6	-2,25	22,36	Arg5, Fen20	Asp7, Fen19
7	-2,23	23,16	Arg5, Gln15	Fen4, His14, Lis16, Fen19
8	-2,22	23,71	Arg5, Asp7	Fen20
9	-2,20	24,37	Gln15, Asp7	Fen4, His14
10	-2,20	24,41	Arg5, Asp7, Fen20	Fen19
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>3</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,13	27,65	Glu11, His13, Gln15	-
2	-2,00	34,38	Ala21, Asp23	Fen20
3	-1,98	35,39	Ala2, Glu3	His6, Arg5
4	-1,78	49,60	His13	Asp7
5	-1,77	50,62	Asp7, His13	Fen4, Val12, His14
6	-1,70	56,66	Val18	Leu17, Fen19, Fen20
7	-1,70	56,84	His13	-
8	-1,65	61,83	His13, Gln15	Asp7
9	-1,58	68,98	His13	Asp7
10	-1,49	80,27	Gln15, Val18	Fen4, Leu17, Fen19
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>4</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,26	22,05	Val40	Ile31, Met35, Gli37, Ile41
2	-2,15	26,73	Glu11, Lis16	Gli9, Val12
3	-2,13	27,26	His13, Leu17	Lis16
4	-1,95	37,44	His13, Lis16	Val12
5	-1,93	38,44	Lis28, Val39, Ala42	Val40, Ile41
6	-1,90	40,49	Glu3, Arg5, Asp7	His6
7	-1,73	53,62	Glu3, Fen4	His6
8	-1,72	55,04	Lis28	Val40, Ile41, Ala42
9	-1,64	62,79	Asp7, Ser8, Glu11, His13, Leu17	-
10	-1,58	69,27	Asn27, Val39, Ile41	-
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>5</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,79	8,94	Glu11, His13, Leu17	Fen4, Lis16
2	-2,62	12,10	Glu11, His13, Leu17	Fen4, His6, Val12
3	-2,55	13,54	Glu11, His13	His6, Val12
4	-2,32	19,85	Gln15, Leu17	His13, Lis16
5	-2,25	22,33	His13, Gln15	Glu11
6	-2,25	22,57	His13, Gln15, Leu17	Val12
7	-2,23	23,20	His13, Gln15, Leu17	His6, Val12
8	-2,21	24,10	Gln15, Leu17	Arg5, Val12, Lis16, Fen19
9	-2,17	25,61	Arg5, Leu17	Fen4, Lis16
10	-2,12	27,71	Ser8, His13, Gln15	Val12

**Tabela 4.20** Complexos de HCA<sub>N $\tau$</sub>  com os peptídeos da A $\beta$ (1-42) de 6-10, obtidos via *docking* molecular. O  $\Delta G$  é a energia livre de Gibbs e  $K_i$  é a constante de inibição.

Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>6</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-1,89	41,23	Lis16	Gln15, Leu17
2	-1,83	45,73	Val36, Gli37	Met35
3	-1,78	49,23	Lis16, Leu17	Fen4, His6, His13
4	-1,68	58,80	Lis16	His6, His14, Gln15
5	-1,68	58,45	Glu3, His6, Asp7	Arg5
6	-1,62	65,19	His13, Lis16	Gln15
7	-1,62	65,16	Ser26, Asn27, Lis28, Ile41	Val40
8	-1,53	75,93	His13, Lis16, Leu17	Fen4, His6, Gln15
9	-1,48	82,87	Glu3, Asp7	Arg5, His6
10	-1,45	87,07	Lis16, Leu17	Fen4, His6, His13, Gln15
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>7</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,40	17,40	Fen4, Asp7, Ser8, His13, Leu17	Lis16
2	-2,24	22,83	Arg5, Gli9, Glu11, His13	Fen4, Leu17
3	-2,20	24,41	Ser8	His13, Leu17
4	-2,19	24,87	Fen4, Gln15, Leu17	His13, Lis16
5	-2,18	25,11	Fen4, Ser8, Gli9, Leu17	Glu11, Val12, Lis16
6	-2,10	29,11	His13, Leu17	Lis16
7	-2,09	29,60	Gln15, Leu17	His13, Lis16
8	-2,07	30,20	Ser8, Leu17	His13
9	-2,03	32,51	Gli9, Leu17	His13
10	-1,99	34,97	Asp7, Leu17	Ser8, Gli9, Lis16
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>8</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,36	18,71	Ala2, Fen4, Arg5, His6	Glu3
2	-2,29	20,98	Asp1, Fen4, Arg5, Asp7	-
3	-2,28	21,35	Asp1, Ala2, Fen4, Arg5, Asp7	-
4	-2,25	22,27	Arg5, Asp7, Ser8	His13
5	-2,22	23,78	Glu3, His6, Asp7	Fen4
6	-2,16	26,03	Asp1, Fen4, Asp7	-
7	-1,94	37,85	His13, Lis16	His6, Val18
8	-1,92	39,37	Glu11, Lis16	His6
9	-1,91	39,76	Tir10, His13, Lis16	His6
10	-1,86	43,17	Tir10, Lis16	His6, Val12
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>9</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-3,84	1,54	His14, Lis16, Leu17	Fen19
2	-3,28	3,93	Glu11, His13, Gln15	Arg5, His6, Ser8, Val12, Leu17
3	-3,18	4,65	His6, Gln15, Lis16	Fen4, Leu17
4	-3,01	6,23	His6, His13, Leu17	Fen4, Arg5, Val12, Lis16
5	-2,99	6,38	Gln15, Leu17	Val12, Lis16
6	-2,94	6,98	Leu17	Lis16, Fen19
7	-2,90	7,53	His6, Glu11, His13	Arg5, Ser8, Val12, Lis16, Leu17
8	-2,82	8,50	His6, Lis16, Leu17	Fen4, Gln15, Fen19
9	-2,81	8,68	Gln15, Leu17	Val12, Lis16
10	-2,79	8,99	His14, Lis16, Leu17	Fen4, His6, Gln15, Fen19
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>10</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-1,88	41,74	Ser26, Asn27, Lis28	-
2	-1,82	46,45	Asn27, Gli29	Ala30, Ile31, Val39
3	-1,70	56,99	Gli25, Ser26, Asn27, Gli29	Ile31
4	-1,69	57,45	Ser26, Asn27	Gli38, Ile31
5	-1,68	58,56	Asn27, Lis28	Val40
6	-1,63	63,95	Asn27	Gli38, Val39, Val40
7	-1,55	73,17	-	Lis28, Gli29
8	-1,54	74,47	Ser26, Asn27	Ile31
9	-1,52	76,29	Asn27, Val40	Lis28, Gli29, Ile31, Val39
10	-1,51	77,99	Ser26, Asn27	Val39

**Tabela 4.21** Peso energético das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, de cada aminoácido dos complexos de HCA<sub>N $\tau$</sub>  com as 10 conformações do peptídeo da A $\beta$ (1-42) obtidas via *docking* molecular.

Aminoácido	Sigla	Peso energético (Ponte de H)		Peso energético (Contato hidrofóbico)	
		kcal/mol	%	kcal/mol	%
Aspartato	Asp1	-48,44	7,56	0,00	0,00
Alanina	Ala2	-16,11	2,51	0,00	0,00
Glutamato	Glu3	-37,76	5,89	0,00	0,00
Fenilalanina	Fene4	-22,29	3,48	-45,88	21,27
Arginina	Arg5	-46,25	7,21	-13,49	6,25
Histidina	His6	-18,17	2,83	-23,85	11,06
Aspartato	Asp7	-36,01	5,62	0,00	0,00
Serina	Ser8	-14,86	2,32	0,00	0,00
Glicina	Gli9	-4,21	0,66	0,00	0,00
Tirosina	Tir10	-3,77	0,59	0,00	0,00
Glutamato	Glu11	-21,98	3,43	0,00	0,00
Valina	Val12	0,00	0,00	-27,84	12,91
Histidina	His13	-80,98	12,63	-10,63	4,93
Histidina	His14	-6,63	1,03	0,00	0,00
Glutamina	Gln15	-89,84	14,01	-2,79	1,29
Lisina	Lis16	-34,31	5,35	-31,98	14,83
Leucina	Leu17	-79,50	12,40	-9,36	4,34
Valina	Val18	-3,19	0,50	0,00	0,00
Fenilalanina	Fen19	-5,45	0,85	-48,33	22,41
Fenilalanina	Fen20	-9,17	1,43	0,00	0,00
Alanina	Ala21	-2,00	0,31	0,00	0,00
Glutamato	Glu22	0,00	0,00	0,00	0,00
Aspartato	Asp23	-2,00	0,31	0,00	0,00
Valina	Val24	0,00	0,00	0,00	0,00
Glicina	Gli25	-1,70	0,27	0,00	0,00
Serina	Ser26	-9,94	1,55	0,00	0,00
Asparagina	Asn27	-18,17	2,83	0,00	0,00
Lisina	Lis28	-8,83	1,38	0,00	0,00
Glicina	Gli29	-3,52	0,55	0,00	0,00
Alanina	Ala30	0,00	0,00	0,00	0,00
Isoleucina	Ile31	0,00	0,00	-1,52	0,70
Isoleucina	Ile32	0,00	0,00	0,00	0,00
Glicina	Gli33	0,00	0,00	0,00	0,00
Leucina	Leu34	0,00	0,00	0,00	0,00
Metionina	Met35	0,00	0,00	0,00	0,00
Valina	Val36	-1,83	0,29	0,00	0,00
Glicina	Gli37	-1,83	0,29	0,00	0,00
Glicina	Gli38	0,00	0,00	0,00	0,00
Valina	Val39	-3,51	0,55	0,00	0,00
Valina	Val40	-3,78	0,59	0,00	0,00
Isoleucina	Ile41	-3,20	0,50	0,00	0,00
Alanina	Ala42	-1,93	0,30	0,00	0,00
Energia Total		-641,16	-	-215,67	-



**Figura 4.48** Porcentagem do peso energético das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, de cada aminoácido dos complexos da HCA<sub>N $\tau$</sub>  com as 10 conformações do peptídeo da A $\beta$ (1-42), obtidas via *docking* molecular.

Os resultados apresentados na [Tabela 4.19](#) e na [Tabela 4.20](#) demonstram que, no geral, as dez menores energias de cada complexo possuem uma variação de aproximadamente 1 kcal/mol, indicando que cada uma das dez conformações de cada complexo são também igualmente prováveis. Em relação a todos os complexos, o complexo com a A $\beta$ (1-42)<sub>1</sub>, de menor energia, apresenta uma energia menor de aproximadamente 2 kcal/mol em relação ao complexo com a A $\beta$ (1-42)<sub>9</sub>, 3 kcal/mol em relação aos complexos com a A $\beta$ (1-42)<sub>2</sub> e a A $\beta$ (1-42)<sub>5</sub> e 4 kcal/mol em relação aos complexos com a A $\beta$ (1-42)<sub>3</sub>, A $\beta$ (1-42)<sub>4</sub>, A $\beta$ (1-42)<sub>6</sub>, A $\beta$ (1-42)<sub>7</sub>, A $\beta$ (1-42)<sub>8</sub> e a A $\beta$ (1-42)<sub>10</sub>. Conforme os resultados anteriores o  $K_i$ , também acompanha a energia.

Os resultados apresentados na [Tabela 4.21](#) e na [Figura 4.48](#) demonstram que a HCA<sub>N $\tau$</sub>  interage por ponte de H principalmente com os aminoácidos, selecionando aqui os cinco primeiros, Gln15 (14,01%), His13 (12,63%), Leu17 (12,40%), Asp1 (7,56%) e Arg5 (7,21%). Por contato hidrofóbico, as principais interações foram dos aminoácidos Fen19 (22,41%), Fen4 (21,27%), Lis16 (14,83%), Val12 (12,91%) e His6 (11,06%). Tendo em vista o sítio de interação do cobre(II) com o peptídeo da A $\beta$ (1-42), previsto pela literatura, os resultados apresentados sugerem que a HCA<sub>N $\tau$</sub>  poderia interagir com, pelo menos, três dos aminoácidos responsáveis pela complexação com o peptídeo da A $\beta$ (1-42) com o íon metálico, a histidina His13 e o aspartato Asp1, por ponte de H, e a histidina His6, por contato hidrofóbico.

Os resultados obtidos, via *docking* molecular, para a interação do ligante HCA<sub>N $\pi$</sub>  com o peptídeo da A $\beta$ (1-42)<sub>i</sub>, são apresentados em duas partes, na [Tabela 4.22](#) e [Tabela 4.23](#). A partir dos resultados obtidos foi calculado o peso energético com que cada aminoácido interage com o peptídeo da A $\beta$ (1-42), em relação a cada um dos tipos interações, ponte de H e contato hidrofóbico, e a respectiva porcentagem. Os resultados são apresentados na [Tabela 4.24](#). Para facilitar a visualização estes mesmos resultados, em porcentagem, são também dispostos na [Figura 4.48](#).

**Tabela 4.22** Complexos de HCA<sub>N $\pi$</sub>  com os peptídeos da A $\beta$ (1-42) de 1-5, obtidos via *docking* molecular. O  $\Delta G$  é a energia livre de Gibbs e  $K_i$  é a constante de inibição.

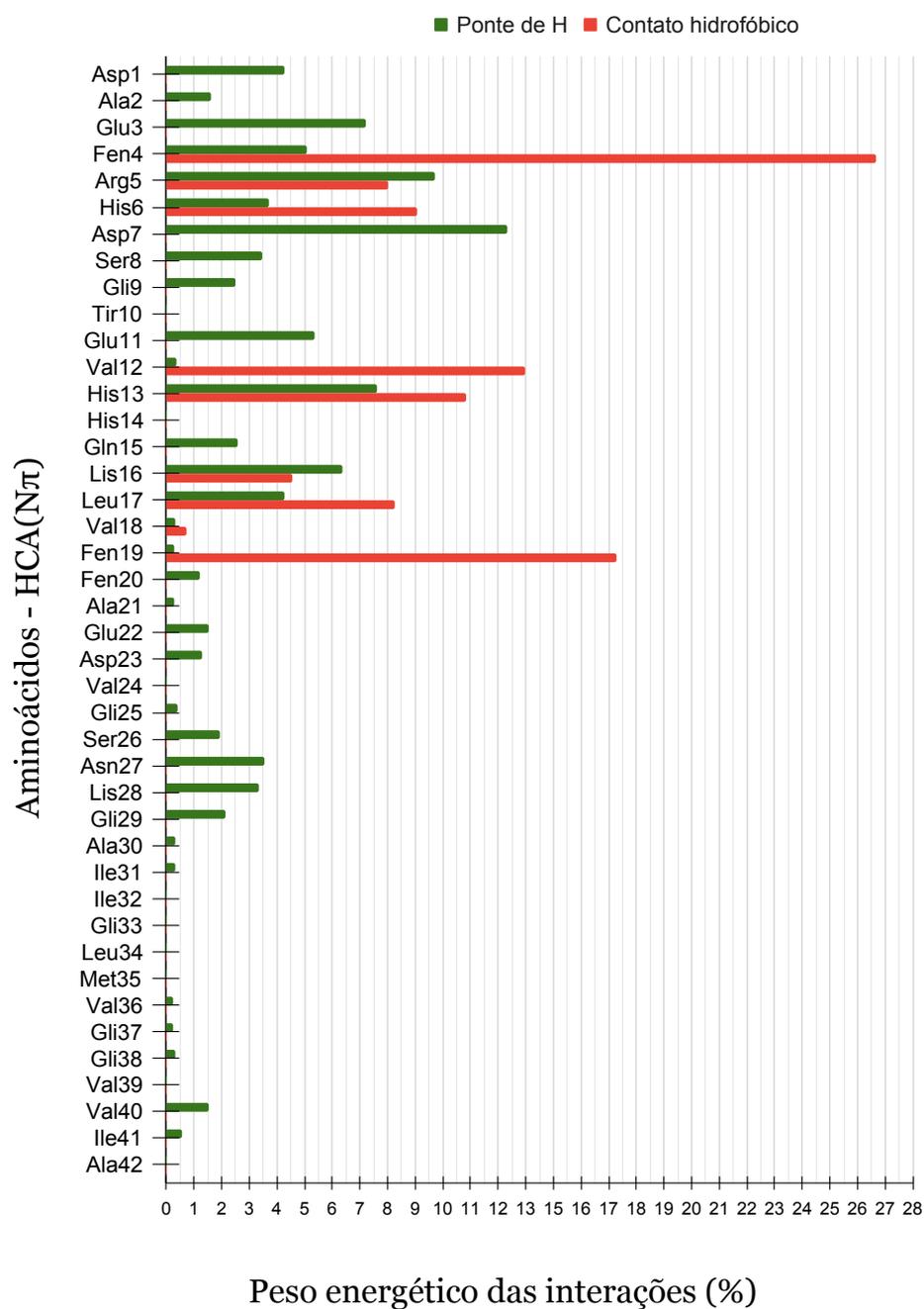
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>1</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-5,60	0,79	Asp1, Glu3, Arg5, Asp7	Fen4, His13
2	-5,53	0,88	Asp1, Glu3, Arg5, Asp7	His13
3	-5,23	1,46	Glu3, Gln15	Ala2, Fen4, Fen19
4	-5,22	1,50	Asp1, Glu3, Arg5, Asp7	His13
5	-5,20	1,54	Glu3, Arg5, Asp7	His13
6	-5,19	1,57	Arg5	Asp1, Ala2, Glu3, Fen4, Fen19
7	-4,91	2,52	Glu3, Fen4, Arg5, His6	Val12
8	-4,90	2,55	Asp1, Glu3, Asp7	Fen4, Arg5
9	-4,74	3,33	Asp1, Ala2	Glu3, Fen4, His13, Fen19
10	-4,68	3,74	Glu3, Fen4, Gln15	Ala2, Fen19
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>2</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-3,35	3,48	Arg5, Asp7	-
2	-2,96	6,74	Arg5	Fen4, Fen19
3	-2,75	9,59	Arg5, Asp7	Fen4, His6, Fen19
4	-2,61	12,17	Leu17	Fen4, Asp7, His14, Fen19
5	-2,58	12,89	Arg5, Asp7, Fen20	Fen4, Fen19
6	-2,57	13,01	Asp7	Fen19
7	-2,56	13,38	Gln15, Leu17	Fen4, Val18
8	-2,47	15,34	Arg5, Asp7	Fen4, VLeu17, Val18
9	-2,34	19,11	Asp7, Fen20	Arg5, Fen19
10	-2,33	19,50	Arg5, Asp7	Leu17, Fen19, Fen20
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>3</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,75	9,61	Asp7, His13, Lis16	His14, Gln15
2	-2,35	19,04	Asp7, Glu11, His13	-
3	-2,19	24,84	Asp7, His13, Lis16	Fen4, Val12, Gln15
4	-2,03	32,60	His13, Lis16	Fen4, Asp7, Val12, Gln15
5	-1,99	34,71	Asp7, Ser8, His13, Glu11	Gli9
6	-1,63	63,37	His6, Asp7, Ser8	Arg5
7	-1,59	68,33	Fen20	Asp1, Arg5, Fen19
8	-1,52	77,20	Asp23	Val24
9	-1,50	79,93	Asp23	Fen20
10	-1,49	80,23	Asp7	Arg5
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>4</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,26	22,12	Gln9, Lis16	Val12, His13
2	-2,26	22,03	Ile31, Val40	Ala30, Met35
3	-2,10	28,85	Gln38, Val30, Ile41	Gln37
4	-2,05	31,46	Ser8, Glu11, His13, Lis16	Val12
5	-1,96	36,56	Fen19, Ala21	Fen4, Val18, Fen20
6	-1,85	44,24	Lis16, Glu11	Val12
7	-1,81	47,45	Ala2, Asp23, Glu22	Fen4, Ala21
8	-1,77	50,44	Asn27	Val40
9	-1,77	50,65	Glu11, Lis16	Tir10, Val12
10	-1,66	60,72	Ile41	Lis28, Gln29, Ala42
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>5</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-3,56	2,44	Asp23, Lis28, Gln29	Ser26, Asn27
2	-3,24	4,21	Lis28, Glu22	Asp23
3	-3,08	5,53	Glu22, Ser26, Lis28	Asp23
4	-2,86	7,99	Glu11, His13, Leu17	Fen4, His6, Val12, Lis16
5	-2,68	10,92	Gln25, Ser26, Lis28	Asp23, Glu22
6	-2,64	11,54	Arg5, His13	Gln9, Glu11, Lis16
7	-2,49	14,83	His13	Fen4, Arg5, His6, Lis16
8	-2,44	16,23	Arg5	His6, Fen19, Lis16
9	-2,42	16,92	Asn27	Val24, Gln29
10	-2,38	17,94	Arg5, Asp7	-

**Tabela 4.23** Complexos de HCA<sub>N $\pi$</sub>  com os peptídeos da A $\beta$ (1-42) de 6-10, obtidos via *docking* molecular. O  $\Delta G$  é a energia livre de Gibbs e  $K_i$  é a constante de inibição.

Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>6</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,08	29,75	Lis16, Val18	Leu17, Fen19
2	-2,07	30,21	Glu3, Arg5, Asp7	His6
3	-1,77	50,29	Lis16, Leu17	His14, His6
4	-1,75	52,06	Asn27, Gli29	Lis28, Ile31, Val36, Val40
5	-1,71	56,17	Lis16, Leu17	Fen4, Val18
6	-1,68	58,79	Asp7	Fen4, Arg5
7	-1,66	60,20	Val36, Gli37	Val40
8	-1,64	62,61	Lis16	Fen4, Leu17, Val18
9	-1,64	63,14	Lis16	Fen4, Leu17, Val18
10	-1,64	63,06	Lis16, Leu17	Fen4
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>7</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,73	10,03	Ser26, Asn27, Val40	Lis28, Gli29, Ala30, Ile31
2	-2,68	10,89	Gli9, Glu11, His13	-
3	-2,60	12,52	Asp7, Gli9, Glu11	His13, Lis16
4	-2,54	13,77	Asp7, Ser8, Gli9	His13
5	-2,51	14,44	Fen4, Leu17	-
6	-2,35	19,08	Gli9	His13, Leu17
7	-2,16	26,29	Asp1, Fen4	Glu3
8	-2,09	29,56	Asp7, Gli9	His13, Lis16
9	-2,05	31,19	Asp7, Gli9	Ser8, Val12, His13, Lis16, Leu17
10	-2,05	31,65		
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>8</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,54	13,84	Fen4, Asp7	His6
2	-2,28	21,35	Ala2, Glu3, Fen4	Ala21
3	-2,02	33,12	Lis16	Fen4, His6
4	-1,99	34,85	Fen4, Asp7	Glu3
5	-1,92	39,38	His13, Lis16	His6, Val12
6	-1,85	43,74	His13, Lis16	His6, Val12
7	-1,84	45,07	Leu17	Arg5, His6, Fen19
8	-1,83	45,79	Lis16	Fen4, His6, Val12, His13
9	-1,82	46,61	Glu3, Arg5, Asp7	Fen4, His6
10	-1,81	47,03	Ala2, Fen4	-
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>9</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-4,51	0,49	Fen4, Arg5, His13, Lis16	His6, Val12, Gln15, Leu17
2	-4,48	0,52	Gln15, Lis16, Leu17	Fen4, Fen19
3	-4,03	1,11	Fen4, His6, Ser8, Glu11, His13	Val12, Lis16
4	-3,68	2,00	Ser8, Glu11, His13	-
5	-3,57	2,43	Ser8, Glu11, His13	Arg5, Leu17, Fen19
6	-3,35	3,49	Ser8, Glu11, His13	Fen4, Arg5
7	-3,15	4,91	His6, His13, Leu17	Val12, Fen19
8	-2,91	7,38	His6	Leu17, Fen19
9	-2,88	7,80	His6	Fen4, Val12, His13, Leu17
10	-2,85	8,15	His6, Leu17	Fen4, Arg5, His13
Complexos com A $\beta$ (1-42) <sub>10</sub>	$\Delta G$ (kcal/mol)	$K_i$ (mM)	Aminoácidos (ponte de H)	Aminoácidos (Contato Hidrofóbica)
1	-2,85	8,16	Asn27, Gli29, Val40	Lis28, Ile31
2	-2,51	14,43	Glu11, Val12	His13, His14
3	-2,36	18,69	Ser26, Asn27	Gli38, Gli29
4	-2,13	27,62	Asn27, Lis28, Gli29, Val40	Val39
5	-1,95	37,21	Fen4, His6, Asp7	Arg5, Lis16
6	-1,91	40,07	Ser26, Asn27	Gli38
7	-1,85	44,40	Asn27, Lis28, Gli29	-
8	-1,79	48,54	Asn27, Lis28, Gli29	-
9	-1,67	59,40	Asn27, Lis28	Gli29, Ala30, Ile31, Ile32
10	-1,50	80,15	Fen20	Glu3, Fen19, Ala21

**Tabela 4.24** Peso energético das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, de cada aminoácido dos complexos de HCA<sub>N $\pi$</sub>  com as 10 conformações do peptídeo da A $\beta$ (1-42) obtidas via *docking* molecular.

Aminoácido	Sigla	Peso energético (Ponte de H)		Peso energético (Contato hidrofóbico)	
		kcal/mol	%	kcal/mol	%
Aspartato	Asp1	-28,15	4,44	0,00	0,00
Alanina	Ala2	-10,64	1,68	0,00	0,00
Glutamato	Glu3	-47,44	7,49	0,00	0,00
Fenilalanina	Fene4	-33,37	5,27	-56,81	26,63
Arginina	Arg5	-63,95	10,09	-17,73	8,31
Histidina	His6	-24,31	3,84	-20,10	9,42
Aspartato	Asp7	-80,95	12,77	0,00	0,00
Serina	Ser8	-22,84	3,60	0,00	0,00
Glicina	Gli9	-16,57	2,61	0,00	0,00
Tirosina	Tir10	0,00	0,00	0,00	0,00
Glutamato	Glu11	-35,29	5,57	0,00	0,00
Valina	Val12	-2,51	0,40	-28,70	13,45
Histidina	His13	-50,09	7,90	-23,96	11,23
Histidina	His14	0,00	0,00	0,00	0,00
Glutamina	Gln15	-16,95	2,67	0,00	0,00
Lisina	Lis16	-41,99	6,63	-10,12	4,74
Leucina	Leu17	-27,98	4,41	-18,27	8,56
Valina	Val18	-2,08	0,33	-1,64	0,77
Fenilalanina	Fen19	-1,96	0,31	-35,99	16,87
Fenilalanina	Fen20	-8,01	1,26	0,00	0,00
Alanina	Ala21	-1,96	0,31	0,00	0,00
Glutamato	Glu22	-10,18	1,61	0,00	0,00
Aspartato	Asp23	-8,39	1,32	0,00	0,00
Valina	Val24	0,00	0,00	0,00	0,00
Glicina	Gli25	-2,68	0,42	0,00	0,00
Serina	Ser26	-12,76	2,01	0,00	0,00
Asparagina	Asn27	-23,23	3,67	0,00	0,00
Lisina	Lis28	-22,05	3,48	0,00	0,00
Glicina	Gli29	-13,93	2,20	0,00	0,00
Alanina	Ala30	-2,10	0,33	0,00	0,00
Isoleucina	Ile31	-2,26	0,36	0,00	0,00
Isoleucina	Ile32	0,00	0,00	0,00	0,00
Glicina	Gli33	0,00	0,00	0,00	0,00
Leucina	Leu34	0,00	0,00	0,00	0,00
Metionina	Met35	0,00	0,00	0,00	0,00
Valina	Val36	-1,66	0,26	0,00	0,00
Glicina	Gli37	-1,66	0,26	0,00	0,00
Glicina	Gli38	-2,10	0,33	0,00	0,00
Valina	Val39	0,00	0,00	0,00	0,00
Valina	Val40	-9,97	1,57	0,00	0,00
Isoleucina	Ile41	-3,76	0,59	0,00	0,00
Alanina	Ala42	0,00	0,00	0,00	0,00
Energia Total		-633,77	-	-213,32	-



**Figura 4.49** Porcentagem do peso energético das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, de cada aminoácido dos complexos da HCA<sub>N $\pi$</sub>  com as 10 conformações do peptídeo da A $\beta$ (1-42), obtidas via *docking* molecular.

Os resultados apresentados na [Tabela 4.19](#) e na [Tabela 4.20](#) demonstram que, no geral, as dez menores energias de cada complexo possuem uma variação de aproximadamente 1 kcal/mol, indicando que cada uma das dez conformações de cada complexo são igualmente prováveis. Em relação a todos os complexos, o complexo com a A $\beta$ (1-42)<sub>1</sub>, de menor energia, apresenta uma diferença de energia de cerca de 1 kcal/mol em relação ao complexo com a A $\beta$ (1-42)<sub>9</sub>, 2,5 kcal/mol em relação aos complexos com a A $\beta$ (1-42)<sub>2</sub> e a A $\beta$ (1-42)<sub>5</sub>, 3,0 kcal/mol em relação aos complexos com a A $\beta$ (1-42)<sub>3</sub>, A $\beta$ (1-42)<sub>7</sub>, A $\beta$ (1-42)<sub>8</sub> e a A $\beta$ (1-42)<sub>10</sub> e 3,5 kcal/mol em relação aos complexos com a A $\beta$ (1-42)<sub>4</sub> e a A $\beta$ (1-42)<sub>6</sub>. Novamente, o K<sub>i</sub> acompanha a energia.

Os resultados apresentados na [Tabela 4.21](#) e na [Figura 4.48](#) demonstram que a HCA<sub>N $\pi$</sub>  interage por ponte de H principalmente com os aminoácidos, selecionando aqui os cinco primeiros, Asp7 (12,77%), Arg5 (10,09%), His13 (7,90%), Glu3 (7,49%) e Lis16 (6,63%). Por contato hidrofóbico, as principais interações foram dos aminoácidos Fen4 (26,63%), Fen19 (16,87%), Val12 (13,45%), His13 (11,23%) e His6 (9,42%). Tendo em vista o sítio de interação do cobre(II) com a A $\beta$ (1-42), previsto pela literatura, os resultados apresentados sugerem que a HCA<sub>N $\pi$</sub>  poderia interagir com, pelo menos, dois dos aminoácidos responsáveis pela complexação do peptídeo da A $\beta$ (1-42) com o íon metálico, a histidina His13, por ponte de H e contato hidrofóbico, e a histidina His6, por contato hidrofóbico.

Os resultados apresentados para as HCA, em suas duas formas tautoméricas, indicam que a HCA<sub>N $\pi$</sub>  apresenta mais interações com a histidina His6 (9,42% das interações por contato hidrofóbico) e a histidina His13 (7,90% das interações por ponte de H e 11,23% das interações por contato hidrofóbico), enquanto que a HCA<sub>N $\tau$</sub>  apresenta mais interações com o aspartato Asp1 (7,56% das interações contato ponte de H), a histidina His6 (11,06% das interações contato hidrofóbico) e a histidina His13 (12,63% das interações por ponte de H). Dessa forma, e tendo em vista que a interação por ponte de H é uma interação mais forte do que por contato hidrofóbico e a porcentagem das interações, a HCA<sub>N $\tau$</sub>  é indicada como sendo mais efetiva, do que a HCA<sub>N $\pi$</sub> , no impedimento estérico dos aminoácidos que participam da complexação do íon metálico cobre(II) e que podem ser responsáveis, segundo a hipótese metálica, por desencadear a oligomerização dos peptídeos da A $\beta$ (1-42).

Os principais resultados obtidos são sintetizados na [Tabela 4.25](#). Nota-se que as principais interações, por ponte de H, ocorreram com a histidina His13, enquanto que, por contato hidrofóbico, ocorreram com a histidina His6. Por ponte de H, tanto a CA quanto a HCA apresentaram mais interações com o tautômero N $\tau$ . Os valores obtidos também indicam que a HCA<sub>N $\tau$</sub>  é o ligante mais efetivo, isto é, é aquele que apresentou maior porcentagem das interações com o peptídeo da A $\beta$ (1-42), considerando que as interações por ponte de H são mais fortes do que as por contato hidrofóbico.

**Tabela 4.25** Porcentagem das interações, por ponte de H e contato hidrofóbico, obtidas via *docking* molecular, da  $CA_{N\tau}$ ,  $CA_{N\pi}$ ,  $HCA_{N\tau}$  e  $HCA_{N\pi}$ , com os principais aminoácidos previstos para realizar a complexação do peptídeo da  $A\beta(1-42)$  com o íon metálico cobre(II).

Ligante	Ponte de H			Contato hidrofóbico		
	Aspartato 1	Histidina 6	Histidina 13	Aspartato 1	Histidina 6	Histidina 13
$CA_{N\tau}$	5,31 %	-	8,70%	-	-	5,41%
$CA_{N\pi}$	-	-	7,31%	-	12,49%	-
$HCA_{N\tau}$	7,56%	-	12,63%	-	11,06%	-
$HCA_{N\pi}$	-	-	7,90%	-	9,42%	11,23%

---

## Considerações finais e perspectivas

---

Em relação ao estudo da atividade antioxidante do Trolox, Carnosina, Homocarnosina e moléculas similares (STL1-STL5 e SCH1-SCH5), concluiu-se que as ferramentas SWISS-similaridade e SWISS-ADME para realização de triagem virtual mostraram-se satisfatórias na investigação da atividade antioxidante. Os cálculos de estrutura eletrônica permitiram a obtenção das entalpias associadas à cada molécula escolhida via triagem virtual, permitindo determinar as propriedades associadas aos descritores de capacidade antioxidante pelo mecanismo HAT, descrito pela BDE, e SET, descrito pelo AIP. Para todas as moléculas investigadas, o mecanismo HAT de atuação antioxidante se mostrou como sendo mais provável em relação ao mecanismo SET. Esse fato sugere que as moléculas preferem doar um radical hidrogênio ao invés de um elétron na forma de estabilização de um radical livre. As superfícies de densidade de *spin*, HOMO e LUMO, em conjunto com os cálculos realizados da energia do GAP permitiram uma análise mais profunda da região mais provável de abstração do radical de hidrogênio em todos os sistemas estudados. Os resultados obtidos permitiram uma compreensão maior da capacidade antioxidante das moléculas e de como os fatores estruturais, associados à conformação de grupos fenóis, quinolinas, ligação de hidrogênio e estruturas secundárias, estão relacionados com essa capacidade.

Como um dos objetivos primários deste estudo, verificou-se, a partir do *docking* molecular da Carnosina e da Homocarnosina, em suas formas tautoméricas  $N_\tau$  e  $N_\pi$ , com o peptídeo da  $A\beta(1-42)$ , que essas moléculas multialvo podem vir a interagir com alguns dos aminoácidos responsáveis pela complexação desse peptídeo com o íon metálico cobre(II), como o aspartato Asp1 e as histidinas His6 e His13. Essa interação, pode promover um impedimento estérico que pode ocasionar a diminuição da velocidade com que os peptídeos da beta amiloide se aglutinam e formam oligômeros, o que leva, posteriormente, com base hipótese metálica da AD, à formação das placas amiloide.

Devido ao caráter multifatorial da AD e a vasta área que engloba a investigação realizada nesse trabalho, diversos novos estudos podem ser realizados. Dentre eles, pode-se citar, a utilização do *docking* molecular para determinação da capacidade antioxidante, dinâmica molecular envolvendo os ligantes, o peptídeo da  $A\beta(1-42)$  e os íons metálicos associados a oligomerização, consideração do pH do meio e a sua influência nas doenças neurodegenerativas, investigação do papel do íon metálico cálcio(II) na AD, entre outros.

A caracterização dos antioxidantes, via métodos apresentados neste estudo, estabeleceu um protocolo apropriado para a escolha de novos agentes terapêuticos capazes de revelar novas moléculas com potencial atividade antioxidante semelhante ou melhor às de moléculas modelos. Estudos de moléculas multialvo ganham, a cada dia, um maior interesse da comunidade científica. As metodologias, aqui apresentadas, podem servir como uma rota para caracterização e descoberta de novos antioxidantes, além de potenciais moléculas multialvo-dirigidos para o tratamento da doença de Alzheimer, com capacidades antioxidantes e de interação com os aminoácidos dos peptídeos da  $A\beta(1-42)$  responsáveis pela complexação com o íon metálico cobre(II), promovendo, assim, o desenvolvimento de novos tratamentos para essa patologia e outras doenças neurodegenerativas.

---

## Referências Bibliográficas

---

- AKAIKE, T. Role of free radicals in viral pathogenesis and mutation. *Reviews in Medical Virology*, v. 11, n. 2, p. 87–101, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/rmv.303>>. Citado na página 13.
- ARRUDA, P. M. *Algumas Considerações Sobre Conjuntos de Base para Cálculos de Propriedades Elétricas*. Dissertação — Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2009. Disponível em: <<http://repositorio.ufes.br/handle/10/4773>>. Citado 4 vezes nas páginas 44 and 45.
- ASSAF, S. Y.; CHUNG, S.-H. Release of endogenous  $zn^{2+}$  from brain tissue during activity. *Nature*, v. 308, n. 5961, p. 734–736, 1984. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/308734a0>>. Citado na página 8.
- ATKINS, P.; PAULA, J. de; FRIEDMAN, R. *Physical Chemistry: Quanta, Matter, and Change*. 2. ed. Oxônia, Reino Unido: Oxford University Press, 2013. Citado 9 vezes nas páginas 27, 32, 34, 35, 36, and 43.
- BACHRACH, S. M. *Computational Organic Chemistry*. 2. ed. Texas, Trinity University: Wiley, 2014. Citado 6 vezes nas páginas 26, 29, 30, and 43.
- BAJDA, M. et al. Multi-target-directed ligands in alzheimer's disease treatment. *Current medicinal chemistry*, v. 18, p. 4949–4975, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.2174/092986711797535245>>. Citado na página 9.
- BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de Nutrição*, v. 23, n. 4, p. 629–643, 2010. ISSN 1678-9865. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>>. Citado na página 15.
- BARNHAM, K. J.; MASTERS, C. L.; BUSH, A. I. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nature reviews Drug discovery*, Nature Publishing Group, v. 3, n. 3, p. 205–214, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrd1330>>. Citado na página 2.
- BARREIROS, A. L.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Química nova*, SciELO Brasil, v. 29, p. 113–123, 2006. ISSN 1678-7064. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000100021>>. Citado 5 vezes nas páginas 13 and 14.
- BARTMESS, J. E. Thermodynamics of the electron and the proton. *The Journal of Physical Chemistry*, v. 98, n. 25, p. 6420–6424, 1994. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/j100076a029>>. Citado 4 vezes nas páginas 51 and 70.
- BECKE, A. D. A new mixing of hartree–fock and local density-functional theories. *The Journal of Chemical Physics*, v. 98, n. 2, p. 1372–1377, 1993. Disponível em: <<https://doi.org/10.1063/1.464304>>. Citado 4 vezes nas páginas 42 and 43.
- BLANKSBY, S. J.; ELLISON, G. B. Bond dissociation energies of organic molecules. *Accounts of Chemical Research*, v. 36, n. 4, p. 255–263, 2003. PMID: 12693923. Disponível

- em: <<https://doi.org/10.1021/ar020230d>>. Citado 10 vezes nas páginas 48, 49, and 50.
- BOLDYREV, A. A.; ALDINI, G.; DERAIVE, W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiological Reviews*, v. 93, n. 4, p. 1803–1845, 2013. PMID: 24137022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2012>>. Citado 4 vezes nas páginas 10, 11, and 12.
- BOLOGNESI, M. L.; CAVALLI, A.; MELCHIORRE, C. Memoquin: a multi-target-directed ligand as an innovative therapeutic opportunity for alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, v. 6, n. 1, p. 152–162, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.nurt.2008.10.042>>. Citado na página 9.
- BORN, M.; OPPENHEIMER, R. Zur quantentheorie der molekeln. *Annalen der Physik*, v. 389, n. 20, p. 457–484, 1927. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/andp.19273892002>>. Citado na página 22.
- BURKE, K.; WAGNER, L. O. Dft in a nutshell. *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 113, n. 2, p. 96–101, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/qua.24259>>. Citado 3 vezes nas páginas 41 and 42.
- BUSH, A. I. Drug development based on the metals hypothesis of alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, v. 15, p. 223–240, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.3233/JAD-2008-15208>>. Citado na página 5.
- BUSH, A. I.; TANZI, R. E. Therapeutics for alzheimer's disease based on the metal hypothesis. *Neurotherapeutics*, v. 5, n. 3, p. 421–432, 2008. ISSN 1933-7213. Novel Therapeutics for Alzheimer's Disease. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.nurt.2008.05.001>>. Citado na página 1.
- CADENAS, E.; DAVIES, K. J. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging11this article is dedicated to the memory of our dear friend, colleague, and mentor lars ernster (1920–1998), in gratitude for all he gave to us. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 29, n. 3, p. 222–230, 2000. ISSN 0891-5849. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00317-8](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00317-8)>. Citado na página 14.
- CERQUEIRA, F. M.; MEDEIROS, M. H. G. de; AUGUSTO, O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. *Química Nova*, v. 30, n. 2, p. 441–449, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000200036>>. Citado na página 15.
- CHANDLER, D. Interfaces and the driving force of hydrophobic assembly. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 437, n. 7059, p. 640–647, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nature04162>>. Citado na página 62.
- CHEESEMAN, K. H.; SLATER, T. F. An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, v. 49, n. 3, p. 481–493, 1993. ISSN 0007-1420. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625>>. Citado na página 13.
- CHEIGNON, C. et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in alzheimer's disease. *Redox Biology*, v. 14, p. 450–464, 2018. ISSN 2213-2317. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.014>>. Citado 12 vezes nas páginas 7, 15, and 17.
- CHRISTEN, Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 71, n. 2, p. 621S–629S, 2000. ISSN 0002-9165. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/ajcn/71.2.621s>>. Citado na página 7.
- CUBINKOVA, V. et al. Alternative hypotheses related to alzheimer's disease. *Bratislava*

*Medical Journal*, v. 119, p. 210–216, 2018. Disponível em: <[https://doi.org/10.4149/bll\\_2018\\_039](https://doi.org/10.4149/bll_2018_039)>. Citado 11 vezes nas páginas 7 and 17.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. Swissadme: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, v. 7, n. 2, p. 42717, 2017. PMID: 27391578. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/srep42717>>. Citado 12 vezes nas páginas 55, 57, 58, 59, and 60.

DAINA, A.; ZOETE, V. A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *ChemMedChem*, v. 11, n. 11, p. 1117–1121, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>>. Citado na página 60.

DEIBEL, M.; EHMANN, W.; MARKESBERY, W. Copper, iron, and zinc imbalances in severely degenerated brain regions in alzheimer's disease: possible relation to oxidative stress. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 143, n. 1, p. 137–142, 1996. ISSN 0022-510X. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(96\)00203-1](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(96)00203-1)>. Citado na página 1.

DITCHFIELD, R.; HEHRE, W. J.; POPLER, J. A. Self-consistent molecular-orbital methods. ix. an extended gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. *The Journal of Chemical Physics*, v. 54, n. 2, p. 724–728, 1971. Citado na página 45.

DOMENICO, F. D. et al. Strategy to reduce free radical species in alzheimer's disease: an update of selected antioxidants. *Expert Review of Neurotherapeutics*, Taylor & Francis, v. 15, n. 1, p. 19–40, 2015. PMID: 25243342. Disponível em: <<https://doi.org/10.1586/14737175.2015.955853>>. Citado 11 vezes nas páginas 7 and 17.

DREW, S. C.; MASTERS, C. L.; BARNHAM, K. J. Alanine-2 carbonyl is an oxygen ligand in  $\text{Cu}^{2+}$  coordination of alzheimer's disease amyloid- $\beta$  peptide - relevance to n-terminally truncated forms. *Journal of the American Chemical Society*, v. 131, n. 25, p. 8760–8761, 2009. PMID: 19496610. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja903669a>>. Citado 6 vezes nas páginas 9 and 109.

EVANS, D. A. et al. Prevalence of Alzheimer's Disease in a Community Population of Older Persons: Higher Than Previously Reported. *JAMA*, v. 262, n. 18, p. 2551–2556, 1989. ISSN 0098-7484. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.1989.03430180093036>>. Citado na página 1.

FADDEEV, L. D.; KHALFIN, L. .; KOMAROV, I. V. *VA Fock-selected works: Quantum mechanics and quantum field theory*. 1. ed. Boca Raton: CRC Press, 2004. Citado na página 24.

FALCO, A. D. et al. Doença de alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. v. 39, n. 1, p. 63–80, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>>. Citado 21 vezes nas páginas 3, 4, 5, 6, 7, and 17.

FALLER, P.; HUREAU, C. Bioinorganic chemistry of copper and zinc ions coordinated to amyloid- $\beta$  peptide. *Dalton Trans.*, The Royal Society of Chemistry, p. 1080–1094, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/B813398K>>. Citado 6 vezes nas páginas 9 and 109.

FALLER, P.; HUREAU, C.; BERTHOUMIEU, O. Role of metal ions in the self-assembly of the alzheimer's amyloid- $\beta$  peptide. *Inorganic Chemistry*, v. 52, n. 21, p. 12193–12206, 2013. PMID: 23607830. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ic4003059>>. Citado 6 vezes nas páginas 9 and 109.

- FANG, Y.-Z.; YANG, S.; WU, G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*, v. 18, n. 10, p. 872–879, 2002. ISSN 0899-9007. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(02\)00916-4](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(02)00916-4)>. Citado na página 16.
- FERREIRA, A.; MATSUBARA, L. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Revista da associação médica brasileira*, SciELO Brasil, v. 43, n. 1, p. 61–68, 1997. ISSN 1806-9282. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-42301997000100014>>. Citado 5 vezes nas páginas 13, 16, and 17.
- FORLENZA, O. V. Transtornos depressivos na doença de alzheimer: diagnóstico e tratamento. *Brazilian Journal of Psychiatry*, SciELO Brasil, v. 22, p. 87–95, 2000. ISSN 1809-452X. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-4446200000200010>>. Citado na página 1.
- FRANCIS, P. T. et al. The cholinergic hypothesis of alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, BMJ Publishing Group Ltd, v. 66, n. 2, p. 137–147, 1999. ISSN 0022-3050. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/jnmp.66.2.137>>. Citado 2 vezes nas páginas 1 and 4.
- FRISCH, M. J. et al. *Gaussian 09, Revision B.01*. 2009. Citado na página 60.
- GILES, G. I.; TASKER, K. M.; JACOB, C. Hypothesis: the role of reactive sulfur species in oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 31, n. 10, p. 1279–1283, 2001. ISSN 0891-5849. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(01\)00710-9](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00710-9)>. Citado na página 14.
- GOEDERT, M.; SPILLANTINI, M. G.; CROWTHER, R. A. Tau proteins and neurofibrillary degeneration. *Brain Pathology*, v. 1, n. 4, p. 279–286, 1991. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1991.tb00671.x>>. Citado na página 4.
- GUTTERIDGE, J. M.; HALLIWELL, B. *Free radicals in biology and medicine*. 5. ed. United Kingdom: Oxford University Press, 1985. Citado 7 vezes nas páginas 16, 17, and 18.
- HALL, G. G. The molecular orbital theory of chemical valency viii. a method of calculating ionization potentials. *Proceedings of the Royal Society of London A*, v. 205, n. 1083, p. 541–552, 1951. Disponível em: <<https://doi.org/10.1098/rspa.1951.0048>>. Citado na página 34.
- HARDY, J.; ALLSOP, D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 12, p. 383–388, 1991. ISSN 0165-6147. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90609-V](https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90609-V)>. Citado 4 vezes nas páginas 4 and 5.
- HARDY, J. A.; HIGGINS, G. A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 256, n. 5054, p. 184–186, 1992. Disponível em: <<https://doi.org/10.3233/JAD-2006-9S317>>. Citado na página 1.
- HARTREE, D. R. The calculation of atomic structures. IOP Publishing, v. 11, n. 1, p. 113–143, 1947. Disponível em: <<https://doi.org/10.1088/0034-4885/11/1/305>>. Citado na página 24.
- HEBERT, L. E. et al. Age-Specific Incidence of Alzheimer's Disease in a Community Population. *JAMA*, v. 273, n. 17, p. 1354–1359, 1995. ISSN 0098-7484. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520410048025>>. Citado na página 1.

HERNÁNDEZ-GARCÍA, L. et al. Theoretical study of ferulic acid dimer derivatives: bond dissociation enthalpy, spin density, and homo-lumo analysis. *Structural Chemistry*, v. 29, n. 5, p. 1265–1272, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11224-018-1107-3>>. Citado 16 vezes nas páginas 48 and 52.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev.*, American Physical Society, v. 136, p. B864–B871, 1964. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>>. Citado 8 vezes nas páginas 36, 37, 38, and 39.

HUY, P. D. Q. et al. Impact of cu(ii) binding on structures and dynamics of a $\beta$ 42 monomer and dimer: Molecular dynamics study. *ACS Chemical Neuroscience*, v. 7, n. 10, p. 1348–1363, 2016. PMID: 27454036. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acschemneuro.6b00109>>. Citado 6 vezes nas páginas 9 and 109.

IRWIN, J. J.; SHOICHET, B. K. Zinc - a free database of commercially available compounds for virtual screening. *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 45, n. 1, p. 177–182, 2005. PMID: 15667143. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ci049714+>>. Citado na página 53.

IWATSUBO, T. et al. Amyloid  $\beta$  protein (a $\beta$ ) deposition: A $\beta$ 42(43) precedes a $\beta$ 40 in down syndrome. *Annals of Neurology*, v. 37, n. 3, p. 294–299, 1995. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ana.410370305>>. Citado na página 5.

JACKSON, J. D. *Classical electrodynamics*. 3. ed. New York: Wiley, 1999. Citado na página 20.

KALRA, J.; CHAUDHARY, A.; PRASAD, K. Increased production of oxygen free radicals in cigarette smokers. *International journal of experimental pathology*, Wiley-Blackwell, v. 72, n. 1, p. 1, 1991. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1888662/>>. Citado na página 13.

KNIGHT, J. Review: Free radicals, antioxidants, and the immune system. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, v. 30, n. 2, p. 145–158, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10807157/>>. Citado na página 13.

KOCH, W.; HOLTHAUSEN, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. John Wiley & Sons, Ltd, 2001. ISBN 9783527600045. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/3527600043.biblio>>. Citado 6 vezes nas páginas 37 and 38.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys. Rev.*, American Physical Society, v. 140, p. A1133–A1138, 1965. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>>. Citado 2 vezes nas páginas 40 and 41.

KOZLOWSKI, H. et al. Copper, zinc and iron in neurodegenerative diseases (alzheimer's, parkinson's and prion diseases). *Coordination Chemistry Reviews*, v. 256, n. 19, p. 2129–2141, 2012. ISSN 0010-8545. Metal Ions in Neurodegenerative Diseases. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.03.013>>. Citado na página 1.

KOISOS, W. Adiabatic approximation and its accuracy. In: LÖWDIN, P.-O. (Ed.). *Academic Press*, 1970, (Advances in Quantum Chemistry, v. 5). p. 99–133. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0065-3276\(08\)60337-8](https://doi.org/10.1016/S0065-3276(08)60337-8)>. Citado na página 21.

KUMAR, K. S.; KUMARESAN, R. A quantum chemical study on the antioxidant properties of aureusidin and bracteatin. *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 111,

n. 15, p. 4483–4496, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/qua.22964>>. Citado 24 vezes nas páginas 48, 50, 51, and 52.

KURIAN, P.; OBISESAN, T.; CRADDOCK, T. Oxidative species-induced excitonic transport in tubulin aromatic networks: Potential implications for neurodegenerative disease. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 175, p. 109–124, 2017. ISSN 1011-1344. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.08.033>>. Citado 11 vezes nas páginas 7 and 17.

KÜMMEL, H. G. A biography of the coupled cluster method. *International Journal of Modern Physics B*, v. 17, n. 28, p. 5311–5325, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1142/S0217979203020442>>. Citado na página 36.

LASKOWSKI, R. A.; SWINDELLS, M. B. Ligplot+: multiple ligand–protein interaction diagrams for drug discovery. *J Chem Inf Model*, v. 51, n. 10, p. 2778–2786, 2011. PMID: 21919503. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ci200227u>>. Citado na página 62.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B*, American Physical Society, v. 37, p. 785–789, 1988. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>>. Citado na página 42.

LIN, M. T.; BEAL, M. F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 443, n. 7113, p. 787–795, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nature05292>>. Citado na página 1.

LIU, G. et al. Nanoparticle–chelator conjugates as inhibitors of amyloid- $\beta$  aggregation and neurotoxicity: A novel therapeutic approach for alzheimer disease. *Neuroscience Letters*, v. 455, n. 3, p. 187–190, 2009. ISSN 0304-3940. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.03.064>>. Citado na página 5.

LIU, Z. et al. The ambiguous relationship of oxidative stress, tau hyperphosphorylation, and autophagy dysfunction in alzheimer’s disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, v. 2015, p. 12, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2015/352723>>. Citado na página 5.

LLORET, A. et al. Molecular mechanisms linking amyloid  $\beta$  toxicity and tau hyperphosphorylation in alzheimer’s disease. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 83, p. 186–191, 2015. ISSN 0891-5849. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.028>>. Citado na página 6.

LOVELL, M. et al. Copper, iron and zinc in alzheimer’s disease senile plaques. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 158, n. 1, p. 47–52, 1998. ISSN 0022-510X. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(98\)00092-6](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(98)00092-6)>. Citado 9 vezes nas páginas 1 and 5.

MACCIONI, R. B. et al. The revitalized tau hypothesis on alzheimer’s disease. *Archives of Medical Research*, v. 41, n. 3, p. 226–231, 2010. ISSN 0188-4409. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2010.03.007>>. Citado na página 1.

MACHADO, A. B. M. *Neuroanatomia Funcional*. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2013. Citado na página 4.

MAGGIORA, G. et al. Molecular similarity in medicinal chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 57, n. 8, p. 3186–3204, 2014. PMID: 24151987. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jm401411z>>. Citado 12 vezes nas páginas 55 and 56.

- MARAGOS, W. F. et al. Glutamate dysfunction in alzheimer's disease: an hypothesis. *Trends in Neurosciences*, v. 10, n. 2, p. 65–68, 1987. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0166-2236\(87\)90025-7](https://doi.org/10.1016/0166-2236(87)90025-7)>. Citado na página 5.
- MARKESBERY, W. R. Oxidative stress hypothesis in alzheimer's disease. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 23, n. 1, p. 134–147, 1997. ISSN 0891-5849. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(96\)00629-6](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(96)00629-6)>. Citado na página 1.
- MAYNARD, C. J. et al. Metals and amyloid- $\beta$  in alzheimer's disease. *International Journal of Experimental Pathology*, v. 86, n. 3, p. 147–159, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.0959-9673.2005.00434.x>>. Citado na página 5.
- MAYNARD, C. J. et al. Overexpression of alzheimer's disease amyloid- $\beta$  opposes the age-dependent elevations of brain copper and iron. *Journal of Biological Chemistry*, ASBMB, v. 277, n. 47, p. 44670–44676, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1074/jbc.M204379200>>. Citado na página 1.
- MAYNE, S. T. Antioxidant Nutrients and Chronic Disease: Use of Biomarkers of Exposure and Oxidative Stress Status in Epidemiologic Research. *The Journal of Nutrition*, v. 133, n. 3, p. 933S–940S, 2003. ISSN 0022-3166. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/jn/133.3.933S>>. Citado 5 vezes nas páginas 17 and 18.
- MCCORD, J. M. The evolution of free radicals and oxidative stress. *The American Journal of Medicine*, v. 108, n. 8, p. 652–659, 2000. ISSN 0002-9343. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00412-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00412-5)>. Citado na página 13.
- MCDONALD, I. K.; THORNTON, J. M. Satisfying hydrogen bonding potential in proteins. *Journal of molecular biology*, Elsevier, v. 238, n. 5, p. 777–793, 1994. Disponível em: <<https://doi.org/10.1006/jmbi.1994.1334>>. Citado na página 62.
- MENG, X.-Y. et al. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current computer-aided drug design*, Bentham Science Publishers, v. 7, n. 2, p. 146–157, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.2174/157340911795677602>>. Citado 4 vezes nas páginas 46 and 47.
- MØLLER, C.; PLESSET, M. S. Note on an approximation treatment for many-electron systems. *Phys. Rev.*, American Physical Society, v. 46, p. 618–622, 1934. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/PhysRev.46.618>>. Citado na página 36.
- MONTE, S. M. de la; WANDS, J. R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes - evidence reviewed. *Journal of Diabetes Science and Technology*, v. 2, n. 6, p. 1101–1113, 2008. PMID: 19885299. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/193229680800200619>>. Citado 2 vezes nas páginas 1 and 5.
- MORGON, N.; CUSTODIO, R. Teoria do funcional de densidade. *Química Nova*, v. 18, p. 44–55, 1995. Disponível em: <[http://quimicanova.sbq.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=4792](http://quimicanova.sbq.org.br/detalhe_artigo.asp?id=4792)>. Citado na página 37.
- MORGON, N.; CUSTODIO, R. Funções de base: O ajuste variacional. *Chemkeys*, v. 2, p. 1–11, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.20396/chemkeys.v0i2.9636>>. Citado na página 44.
- MORRIS, G. M. et al. Automated docking using a lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of Computational Chemistry*, v. 19, n. 14, p. 1639–1662, 1998. Disponível em: <[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19981115\)19:](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19981115)19:)

14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B>. Citado na página 47.

NENADIS, N.; STAVRA, K. Effect of  $\alpha$ - $\beta$  bond type on the radical scavenging activity of hydroxy stilbenes: Theoretical insights in the gas and liquid phase. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 121, n. 9, p. 2014–2021, 2017. PMID: 28218848. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.jpca.6b11814>>. Citado 4 vezes nas páginas 51 and 70.

PARKINSON, C. J.; MAYER, P. M.; RADOM, L. An assessment of theoretical procedures for the calculation of reliable radical stabilization energies. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, The Royal Society of Chemistry, p. 2305–2313, 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.1039/A905476F>>. Citado na página 51.

PERDEW, J. P. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev. B*, American Physical Society, v. 33, p. 8822–8824, 1986. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/PhysRevB.33.8822>>. Citado 3 vezes nas páginas 42 and 43.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.*, American Physical Society, v. 77, p. 3865–3868, 1996. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865>>. Citado na página 42.

PERDEW, J. P. et al. Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. *Phys. Rev. B*, American Physical Society, v. 46, p. 6671–6687, 1992. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/PhysRevB.46.6671>>. Citado na página 42.

PHAM-HUY, L. A.; HE, H.; PHAM-HUY, C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*, Master Publishing Group, v. 4, n. 2, p. 89, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23675073/>>. Citado 7 vezes nas páginas 13 and 17.

PIELA, L. *Ideas of Quantum Chemistry*. 1. ed. Amsterdã, Países Baixos: Elsevier Science, 2006. Citado na página 32.

POLJŠAK, B.; DAHMANE, R. Free radicals and extrinsic skin aging. *Dermatology research and practice*, Hindawi, v. 2012, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2012/135206>>. Citado na página 13.

REITZ, C.; BRAYNE, C.; MAYEUX, R. Epidemiology of alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, v. 7, n. 3, p. 137, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.2>>. Citado na página 1.

RICE-EVANS, C. et al. Ultraviolet radiation and free radical damage to skin. *Biochemical Society Symposia*, v. 61, p. 47–53, 1995. ISSN 0067-8694. Disponível em: <<https://doi.org/10.1042/bss0610047>>. Citado na página 13.

RODRIGUES, R. P. et al. Estratégias de triagem virtual no planejamento de fármacos. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, The Royal Society of Chemistry, v. 4, n. 6, p. 739–776, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/1984-6835.20120055>>. Citado na página 53.

ROOTHAAN, C. C. J. New developments in molecular orbital theory. *Rev. Mod. Phys.*, American Physical Society, v. 23, p. 69–89, 1951. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/RevModPhys.23.69>>. Citado 2 vezes nas páginas 34 and 35.

ROSINI, M. et al. Inhibition of acetylcholinesterase,  $\beta$ -amyloid aggregation, and nmda

- receptors in alzheimer's disease: A promising direction for the multi-target-directed ligands gold rush. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 51, n. 15, p. 4381–4384, 2008. PMID: 18605718. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jm800577j>>. Citado na página 9.
- SAKURAI, J.; NAPOLITANO, J. *Modern Quantum Mechanics*. 2. ed. Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press, 2014. Citado na página 20.
- SERRANO-POZO, A. et al. Neuropathological alterations in alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 1, n. 1, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006189>>. Citado na página 1.
- SETTE, C. D. B. *Reconhecimento molecular dos compostos naturais cinamaldeído, curcuma e ácido rosmarínico pelo peptídeo  $\beta$ -amilóide(1-42)*. Tese (Doutorado) — Universidade de Brasília, Distrito Federal, 2020. Disponível em: <<https://repositorio.unb.br/handle/10482/39481>>. Citado na página 61.
- SHERRILL, C. D.; SCHAEFER, H. F. The configuration interaction method: Advances in highly correlated approaches. In: LÖWDIN, P.-O. et al. (Ed.). *Academic Press*, 1999, (Advances in Quantum Chemistry, v. 34). p. 143–269. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0065-3276\(08\)60532-8](https://doi.org/10.1016/S0065-3276(08)60532-8)>. Citado na página 36.
- SIEGEL, G. J. *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. 8. ed. Cambridge, Massachusetts: Academic Press, 2011. Citado na página 7.
- SIES, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*, v. 82, n. 2, p. 291–295, 1997. Disponível em: <<https://doi.org/10.1113/expphysiol.1997.sp004024>>. Citado na página 1.
- SLATER, J. C. The theory of complex spectra. *Phys. Rev.*, American Physical Society, v. 34, p. 1293–1322, Nov 1929. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/PhysRev.34.1293>>. Citado na página 25.
- SLATER, J. C. Analytic atomic wave functions. *Phys. Rev.*, American Physical Society, v. 42, p. 33–43, 1932. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/PhysRev.42.33>>. Citado na página 34.
- SLATER, J. C. A simplification of the hartree-fock method. *Phys. Rev.*, American Physical Society, v. 81, p. 385–390, 1951. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/PhysRev.81.385>>. Citado na página 42.
- SMALL, G. W. et al. Diagnosis and Treatment of Alzheimer Disease and Related Disorders: Consensus Statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA*, v. 278, n. 16, p. 1363–1371, 1997. ISSN 0098-7484. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550160083043>>. Citado na página 1.
- SMIDT, K.; RUNGBY, J. Znt3: a zinc transporter active in several organs. *Biometals*, v. 25, n. 1, p. 1–8, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10534-011-9490-x>>. Citado na página 8.
- SMITH, M. A. et al. Oxidative stress in alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, v. 1502, n. 1, p. 139–144, 2000. ISSN 0925-4439. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0925-4439\(00\)00040-5](https://doi.org/10.1016/S0925-4439(00)00040-5)>. Citado 3 vezes nas páginas 7 and 9.
- SU, B. et al. Oxidative stress signaling in alzheimers disease. *Current Alzheimer*

*Research*, v. 5, n. 6, p. 525–532, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.2174/156720508786898451>>. Citado na página 5.

SWERDLOW, R. H.; BURNS, J. M.; KHAN, S. M. The alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: Progress and perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, v. 1842, n. 8, p. 1219–1231, 2014. ISSN 0925-4439. Misfolded Proteins, Mitochondrial Dysfunction, and Neurodegenerative Diseases. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.09.010>>. Citado na página 5.

SZABO, A.; OSTLUND, N. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. 1. ed. New York, McGraw Hill: Dover Publications, 1996. Citado 38 vezes nas páginas 19, 20, 23, 24, 25, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 36, 42, 43, 45, 48, and 52.

SZEWCZYK, B. Zinc homeostasis and neurodegenerative disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 5, p. 33, 2013. ISSN 1663-4365. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00033>>. Citado na página 8.

TIRABOSCHI, P. et al. The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of ad. *Neurology*, Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology, v. 62, n. 11, p. 1984–1989, 2004. ISSN 0028-3878. Disponível em: <<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000129697.01779.0A>>. Citado na página 5.

TROUILLAS, P. et al. A dft study of the reactivity of oh groups in quercetin and taxifolin antioxidants: The specificity of the 3-oh site. *Food Chemistry*, v. 97, n. 4, p. 679–688, 2006. ISSN 0308-8146. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.05.042>>. Citado 14 vezes nas páginas 48, 50, 51, and 60.

URBANIAK, A.; MOLSKI, M.; SZELĄG, M. Quantum-chemical calculations of the antioxidant properties of trans-p-coumaric acid and trans-sinapinic acid. *Computational Methods in Science and Technology*, v. 18, p. 117–128, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.12921/cmst.2012.18.02.117-128>>. Citado 28 vezes nas páginas 48, 51, and 52.

VASCONCELOS, S. M. L. et al. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Química nova*, SciELO Brasil, v. 30, n. 5, p. 1323–1338, 2007. ISSN 1678-7064. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000500046>>. Citado na página 14.

VOS, T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *The Lancet*, v. 388, n. 10053, p. 1545–1602, 2016. ISSN 0140-6736. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)>. Citado na página 1.

VOSKO, S. H.; WILK, L.; NUSAIR, M. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Canadian Journal of Physics*, v. 58, n. 8, p. 1200–1211, 1980. Disponível em: <<https://doi.org/10.1139/p80-159>>. Citado na página 42.

WENK, G. L. Neuropathologic changes in alzheimer's disease. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 64, p. 7–10, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12934968/>>. Citado na página 5.

WISEMAN, H.; HALLIWELL, B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochemical Journal*, v. 313, n. 1, p. 17–29, 1996. ISSN 0264-6021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1042/bj3130017>>. Citado na página 18.

WOLFE, M. S.  $\gamma$ -secretase as a target for alzheimer's disease. In: MICHAELIS, E. K.; MICHAELIS, M. L. (Ed.). *Current State of Alzheimer's Disease Research and Therapeutics*. Academic Press, 2012, (Advances in Pharmacology, v. 64). p. 127–153. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394816-8.00004-0>>. Citado na página 6.

ZHENG, W.-H. et al. Amyloid  $\beta$  peptide induces tau phosphorylation and loss of cholinergic neurons in rat primary septal cultures. *Neuroscience*, v. 115, n. 1, p. 201–211, 2002. ISSN 0306-4522. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00404-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00404-9)>. Citado na página 6.

ZILKA, N.; NOVAK, M. The tangled story of alois alzheimer. *Bratislavske lekarske listy*, v. 107, n. 9-10, p. 343–345, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17262985/>>. Citado na página 3.

ZOETE, V. et al. Swisssimilarity: A web tool for low to ultra high throughput ligand-based virtual screening. *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 56, n. 8, p. 1399–1404, 2016. PMID: 27391578. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00174>>. Citado 21 vezes nas páginas 53, 54, 55, and 56.