

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS - ICE  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - DQ



VICTOR LIMA TANANTA

**Investigação das propriedades reativas e do potencial antiparkinson através de cálculos DFT e docking molecular de alcaloides protoberberínicos de *Guatteria friesiana***

MANAUS

2023

VICTOR LIMA TANANTA

**Investigação das propriedades reativas e do potencial antiparkinson através de cálculos DFT e docking molecular de alcaloides protoberberínicos de *Guatteria friesiana***

Monografia de curso submetida ao Departamento de Química - DQ do Instituto de Ciências Exatas - ICE da Universidade Federal do Amazonas - UFAM para a obtenção do título de bacharel em Química.

Orientador (a): Prof. Dr. Renyer Alves Costa

MANAUS

2023

T161i Tananta, Victor Lima  
Investigação das propriedades reativas e do potencial antiparkinson através de cálculos DFT e docking molecular de alcaloides protoberberínicos de Guatteria friesiana / Victor Lima Tananta . 2023  
55 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Renyer Alves Costa  
TCC de Graduação (Química - Bacharelado) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Alcaloides protoberberínicos . 2. Teoria do funcional de densidade. 3. Docking molecular. 4. Doença de Parkinson. 5. Monoamina oxidase. I. Costa, Renyer Alves. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

VICTOR LIMA TANANTA

**Investigação das propriedades reativas e do potencial antiparkinson através de cálculos DFT e docking molecular de alcaloides protoberberínicos de Guatteria friesiana**

Monografia de curso submetida ao Departamento de Química - DQ, do Instituto de Ciências Exatas - ICE da Universidade Federal do Amazonas - UFAM para a obtenção do título de bacharel em Química.

Aprovada em 07 de julho de 2023

BANCA EXAMINADORA

Assinatura:  \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Renyer Alves Costa  
Universidade Federal do Amazonas  
Orientador

Assinatura:  \_\_\_\_\_

Prof. Dr(a). Neila de Almeida Braga  
Universidade Federal do Amazonas

Membro da Comissão de Monografia, Estágio e Atividades Complementares

Assinatura:  \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Marcos Batista Machado  
Universidade Federal do Amazonas  
Coordenador do Curso Bacharelado em Química

Esta monografia é toda dedicada aos meus pais, pois foram eles que me deram forças para concluir o curso de Química (Bacharelado).

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente à Deus, pois sem ele nada disso seria possível de ser realizado;

Ao meu Orientador Renyer Alves Costa, por ter me aceitado como seu orientando e por todo o conhecimento transmitido a mim durante a jornada acadêmica;

Ao professor Emmanoel Vilaça Costa, por disponibilizar suas moléculas orgânicas inéditas para estudo;

Aos meus pais Eliomar Lima Tananta e Grete Guedes de Lima, por sempre acreditarem em mim e estarem ao meu lado nos momentos bons e ruins;

Ao Programa Institucional de Bolsa e Iniciação Científica (PIBIC), Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Instituto de Ciências Exatas (ICE) e ao Departamento de Química (DQ) que contribuíram com a execução do meu trabalho;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação (PROPESP) pelos serviços e auxílios financeiros;

Aos meus amigos Jheiffison Clemente, Matheus Marinho, José Guilherme, Victória Nardelli, Melissa Pires e Jéssica Auzier, pelos momentos de descontração e muito estudo durante o curso;

A todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho acadêmico.

*A vida é dez por cento o que acontece com você  
e noventa por cento como você reage a isso;*

*Charles Swindoll*

## RESUMO

O presente trabalho aborda o estudo teórico computacional dos alcaloides protoberberínicos 13-hidroxi-discretinina e 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina, precedentemente isolados da planta do gênero *Guatteria friesiana*, empregando a teoria do funcional de densidade (TFD) para analisar suas propriedades eletrônicas e farmacológicas. Utilizando o software Gaussian 09, os orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO, índices de reatividade global (dureza, potencial químico, eletronegatividade, e índice de eletrofilicidade), índices de reatividade local (índices de Fukui), assim como os mapas de potencial eletrostático (MPE) e energia de ionização média local (EIML) utilizando o programa Multiwfn obtidos em nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/6-311++G(2df, 2pd), revelaram que os alcaloides possuem reatividades distintas, onde os sítios nucleofílicos e eletrofílicos estavam sobre os anéis A, D (13-hidroxi-discretinina) e B, C (7,8-diidro-8-hidroxipalmatina). Através das energias livres de solvatação, calculadas para ambos os alcaloides utilizando os solventes: água, acetona, diclorometano e metanol; foi revelado que possuem maior solubilidade em diclorometano. Por fim, utilizando o software Autodock Vina, cálculos de docking molecular com a albumina sérica humana (ASH), responsável pelo transporte de drogas na corrente sanguínea, bem como as enzimas monoamina oxidases A (MAO-A) e B (MAO-B), enzimas alvo no tratamento da doença de Parkinson, foram realizados, indicando que os alcaloides inibem preferencialmente a MAO-B (-8,0 e 5,7 kcal/mol) e complexam com a ASH exibindo energias de docagem de -8,5 e -8,1 kcal/mol. Tais resultados sustentam que os alcaloides em questão são possíveis candidatos para o tratamento da doença de Parkinson.

**Palavras-chaves:** alcaloides protoberberínicos; teoria do funcional de densidade; docking molecular; doença de Parkinson; monoamina oxidase



## ABSTRACT

The present work addresses the computational theoretical study of the protoberberine alkaloids 13-hydroxy-discretinine and 7,8-dihydro-8-hydroxypalmatine, previously isolated from the plant of *Guatteria friesiana* genus, employing the density functional theory (DFT) to analyze their electronic and pharmacological properties. Using the Gaussian 09 software, the frontier molecular orbitals HOMO and LUMO, global reactivity indices (hardness, chemical potential, electronegativity, and electrophilicity index), local reactivity indices (Fukui indices), as well as the electrostatic potential maps (ESP) and average local ionization energy (ALIE) using the Multiwfn program were obtained at the B3LYP-D3(BJ)/6-311++G(2df, 2pd) revealed that the alkaloids exhibit distinct reactivities, with nucleophilic and electrophilic sites located on rings A, D (13-hydroxy-discretinine) and rings B, C (7,8-dihydro-8-hydroxypalmatine). Solvation free energies calculated for both alkaloids using: water, acetone, dichloromethane, and metanol; it was revealed that they have higher solubility in dichloromethane. Finally, using the Autodock Vina software, molecular docking calculations with human serum albumin (HSA), responsible for drug transport in the bloodstream, as well as the monoamine oxidase A (MAO-A) and B (MAO-B) enzymes, target enzymes in the treatment of Parkinson's disease, were evaluated, indicating that the alkaloids preferentially inhibit MAO-B (-8.0 and 5.7 kcal/mol) and form complexes with HSA, exhibiting docking energies of -8.5 and -8.1 kcal/mol. These results support that such alkaloids are potential candidates for the treatment of Parkinson's disease.

**Keyword:** protoberberine alkaloids; density functional theory; molecular docking; Parkinson's disease, monoamine oxidase

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura otimizada do alcaloide 13-hidroxi-discretinina .....	16
Figura 2 - Estrutura otimizada do alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxi-palmatina.....	17
Figura 3 - Orbitais moleculares de fronteira (HOMO, LUMO) da molécula de paracetamol (PCT) e seu derivado (D6).....	20
Figura 4 – Mapa de potencial eletrostático (MPE) do derivado da tiazolopirimidina (EAPC).....	21
Figura 5 - Energia de ionização média local (EIML) do derivado da tiazolopirimidina (EAPC).....	22
Figura 6 - Esquema da transferência de uma molécula de um estado gasoso para um estado solvatado .....	24
Figura 7 - Modelos de solvatação explícita e implícita .....	24
Figura 8 - Componentes do docking molecular.....	25
Figura 9 - Fluxograma das etapas mais comuns em todos os protocolos de docagem .....	27
Figura 10 – Isoformas da MAO .....	28
Figura 11 - Oxidação da dopamina metabolizada pela enzima MAO.....	29
Figura 12 - Albumina sérica humana (ASH).....	30
Figura 13 - Cálculo dos orbitais moleculares de fronteira para (a) 13-hidroxi-discretinina e (b) 7,8-diidro-8-hidroxi-palmatina.....	33
Figura 14 - Mapas de Potencial Eletrostático (MPE) e Energia de Ionização Média Local (EILM) do alcaloide 13-hidroxi-discretinina .....	34
Figura 15 - Mapas de Potencial Eletrostático (MPE) e Energia de Ionização Média Local (EIML) do alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxi-palmatina.....	34
Figura 16 - Superfícies dos índices de Fukui calculada para a 13-hidroxi-discretinina no nível B3LYP-D3(BJ)/6-311++G(2df,2pd): (a) função de Fukui nucleofílica $f + (r)$ ; (b) função de Fukui eletrofílica $f - (r)$ ; (c) função de Fukui de radical livre $f_0(r)$ e (d) descritor duplo $f_2(r)$ gerado pela aproximação das diferenças finitas (FDA), com densidade eletrônica da superfície em 0.004 a.u. A cor verde representa os lóbulos positivos e a vermelha representa os lóbulos negativos .....	35
Figura 17 - Superfícies dos índices de Fukui calculada para a 7,8-diidro-8-hidroxi-palmatina no nível B3LYP-D3(BJ)/6-311++G(2df,2pd): (a) função de Fukui nucleofílica $f + (r)$ ; (b) função de Fukui eletrofílica $f - (r)$ ; (c) função de Fukui de radical livre $f_0(r)$ e (d) descritor duplo $f_2(r)$ gerado pela aproximação das diferenças finitas (FDA), com densidade eletrônica da superfície em 0.004 a.u. A cor verde representa os lóbulos positivos e a vermelha representa os lóbulos negativos .....	36
Figura 18 - Sobreposição da harmina (roxo) com o alcaloide 13-hidroxi-discretinina (vermelho) no sítio ativo da MAO-A .....	38

Figura 19 - Interação do alcaloide 13-hidroxi-discretinina com o sítio ativo da MAO-A (3D) .....	39
Figura 20 - Interação do alcaloide 13-hidroxi-discretinina com o sítio ativo da MAO-A (2D) .....	39
Figura 21 - Sobreposição da harmina (roxo) com o alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina (laranja) no sítio ativo da MAO-A .....	40
Figura 22 - Interação do alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina com o sítio ativo da MAO-A (3D).....	41
Figura 23 - Interação do alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina com o sítio ativo da MAO-A (2D).....	41
Figura 24 - Sobreposição da safinamida (azul claro) com o alcaloide 13-hidroxi-discretinina (vermelho) no sítio ativo da MAO-B .....	42
Figura 25 - Interações do alcaloide 13-hidroxi-discretinina no sítio ativo da MAO-B (3D) .....	43
Figura 26 - Interações do alcaloide 13-hidroxi-discretinina no sítio ativo da MAO-B (2D) .....	43
Figura 27 - Sobreposição da safinamida (azul claro) com o alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina (laranja) no sítio ativo da MAO-B .....	44
Figura 28 - Interações do alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina no sítio ativo da MAO-B (3D) .....	45
Figura 29 - Interações do alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina no sítio ativo da MAO-B (2D) .....	45
Figura 30 - Sobreposição da camptotecina (azul) com o alcaloide 13-hidroxi-discretinina (vermelho) no sítio ativo da ASH.....	46
Figura 31 - Interações do alcaloide 13-hidroxi-discretinina no sítio ativo da ASH (3D) .....	47
Figura 32 - Interações do alcaloide 13-hidroxi-discretinina no sítio ativo da ASH (2D) .....	47
Figura 33 - Sobreposição da camptotecina (azul) com o alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina (laranja) no sítio ativo da ASH.....	48
Figura 34 - Interações do alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina no sítio ativo da ASH (3D) .....	49
Figura 35 - Interações do alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina no sítio ativo da ASH (2D) .....	49

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Vantagens e aplicações da teoria do funcional da densidade (TFD) .....	19
Tabela 2 - Cálculo dos parâmetros para o alcaloide 13-hidroxi-discretinina em nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/6-311++G(2df, 2pd) .....	32
Tabela 3 - Cálculo dos parâmetros para o alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina em nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/6-311++G(2df, 2pd) .....	33
Tabela 4 - Energia livre de solvatação no estado padrão (kcal/mol) dos alcaloides 13-hidroxi-discretinina e 7,8-diidro-8- hidroxipalmatina em nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/6-311++G(2df, 2pd) usando o modelo de solvatação SMD de Truhlar .....	37

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASH – Albumina Sérica Humana

EIML – Energia de Ionização Média Local

FAD - Flavina-Adenosina-Dinucleotídeo

MAO – Monoamina Oxidase

MPE – Mapa de Potencial Eletrostático

PCT - Paracetamol

RMSD – Desvio Quadrático Médio

SMD – Modelo de Solvatação baseado na Densidade

TFD – Teoria do Funcional de Densidade

TOMF – Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>1. OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
1.1. Objetivo Geral .....	17
1.2. Objetivos Específicos.....	17
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>18</b>
2.1. Teoria do Funcional de Densidade (TFD) .....	18
2.2. Orbitais de Fronteira HOMO/LUMO e Descritores de Reatividade Global .....	19
2.3. Mapa de Potencial Eletrostático (MPE) e Energia de Ionização Média Local (EIML) .....	21
2.4. Descritores de Reatividade Local (Índices de Fukui) .....	22
2.5. Energia Livre de Solvatação .....	23
2.6. Docking Molecular .....	25
2.7. Monoamina Oxidase (MAO) .....	27
2.8. Albumina Sérica Humana (ASH).....	29
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	<b>30</b>
3.1. Cálculos quântico-teóricos.....	30
3.2. Cálculos de docking molecular .....	30
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>31</b>
4.1. Estudo dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO e descritores de reatividade global.....	31
4.2. Estudo dos Mapas de Potencial Eletrostático (MPE) e Energia de Ionização Média Local (EIML).....	33
4.3. Descritores de reatividade local (Índices de Fukui).....	35
4.4. Energia livre de solvatação.....	36
4.5. Análise do docking molecular .....	37
<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>50</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>51</b>

## INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson, descrita primeiramente em 1817 pelo médico inglês James Parkinson, é uma enfermidade degenerativa e progressiva do sistema nervoso central caracterizada pelo déficit de neurônios geradores de dopamina da substância negra, localizada no mesencéfalo (ALEXANDER, 2004). Estudos indicam que a enfermidade afeta aproximadamente 2% dos indivíduos com 65 anos e já possui mais de 6,3 milhões de casos em todo mundo, sendo considerada a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente entre idosos, logo após o mal de Alzheimer (ADAMS, 2017). Dentre seus sintomas, destacam-se os motores (distúrbios posturais, tremor postural e/ou de repouso, rigidez plástica e bradicinesia) bem como os autonômicos, mentais, sensitivos e sensoriais (WERNECK, 2010).

Atualmente, o tratamento da doença de Parkinson é predominantemente voltado para o alívio dos sintomas, ao invés da prevenção ou cura da doença. Isso abre caminho para a investigação de novos alvos moleculares e candidatos a fármacos, visando abordagens terapêuticas mais eficazes. Nesse contexto, as principais estratégias direcionadas para o tratamento da doença de Parkinson incluem a regulação dopaminérgica, a redução do estresse oxidativo, a interferência na fibrilação da  $\alpha$ -sinucleína e a inibição da monoamina oxidase B (MAO-B). Tais estratégias representam direcionamentos promissores para o desenvolvimento de terapias mais efetivas para a doença de Parkinson (RIZEK et al., 2016; GABA et al., 2021).

Encontradas em grande quantidade tanto na região amazônica do Brasil bem como na Colômbia, as plantas do gênero *Guatteria*, da família Annonaceae, são abundantemente compostas por alcaloides que exibem atividades biológicas promissoras (COSTA, 2009; COSTA et al., 2013), como inibir a enzima monoamina oxidase B (MAO-B), cuja concentração irregular está vinculada a doenças neurológicas, como a doença de Parkinson (FOLLMER & BEZERRA, 2013; GABA et al., 2021). Dentre eles, merecem destaque a molécula inédita 13-hidroxi-discretinina (Figura 1) e a já conhecida 7,8-diidro-8-hidroxi-palmitina (Figura 2), ambas derivadas da berberina e isoladas da *Guatteria friesiana* (COSTA et al., 2013). Ainda não há informações a respeito de suas atividades anti-Parkinson, portanto, são moléculas de estudo recorrentes.

Ensaio in vitro e in vivo, entretanto, podem ser custosos e inviáveis, além da possibilidade de tais moléculas não demonstrarem as atividades farmacológicas esperadas, por exemplo, caso elas não possuam uma interação aceitável com a proteína responsável pelo transporte de drogas no sistema circulatório (albumina sérica humana) (TAYYAB & FERROZ, 2021). Nesse contexto, uma alternativa para contornar essa limitação é o uso de métodos quântico-computacionais, que fazem uso de modelos teóricos de alta performance e precisão, como a teoria do funcional de densidade (TFD), além de cálculos de docking molecular, que avaliam a interação de pequenas moléculas com o sítio ativo de proteínas, não requerendo materiais físicos para serem realizados. Tais métodos oferecem uma solução viável, permitindo a avaliação e previsão de atividades biológicas por meio de simulações computacionais, reduzindo a necessidade de diversos experimentos laboratoriais convencionais e gastos desnecessários com reagentes.

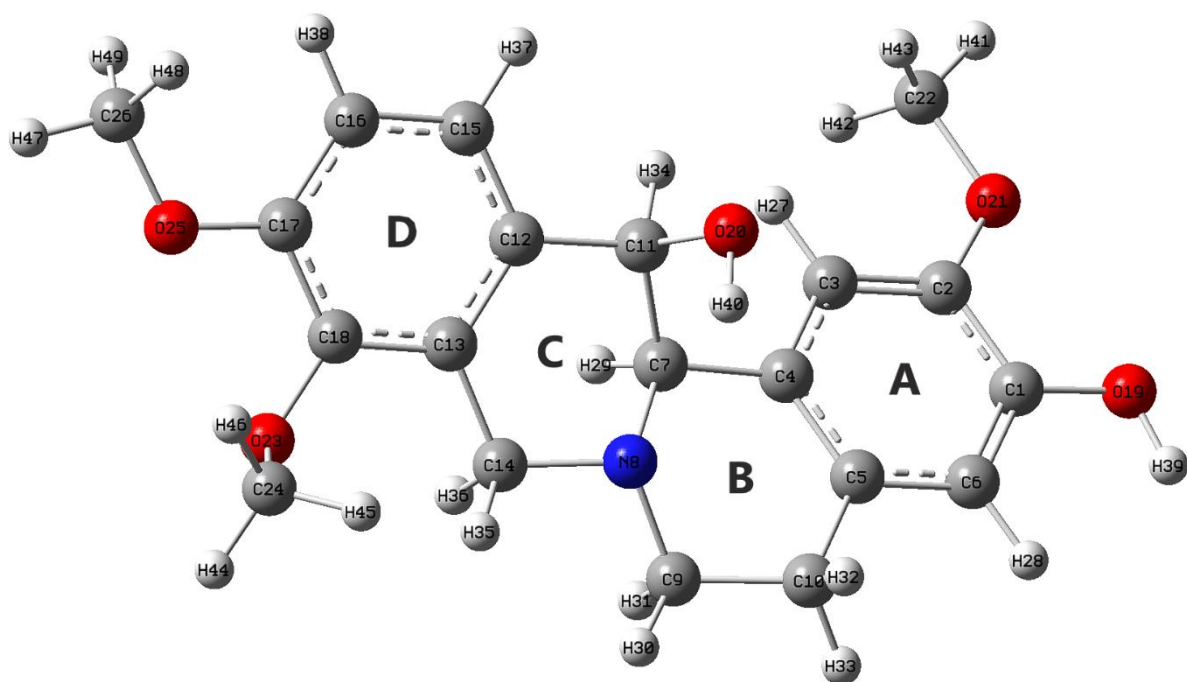


Figura 1 - Estrutura otimizada do alcaloide 13-hidroxi-discretinina



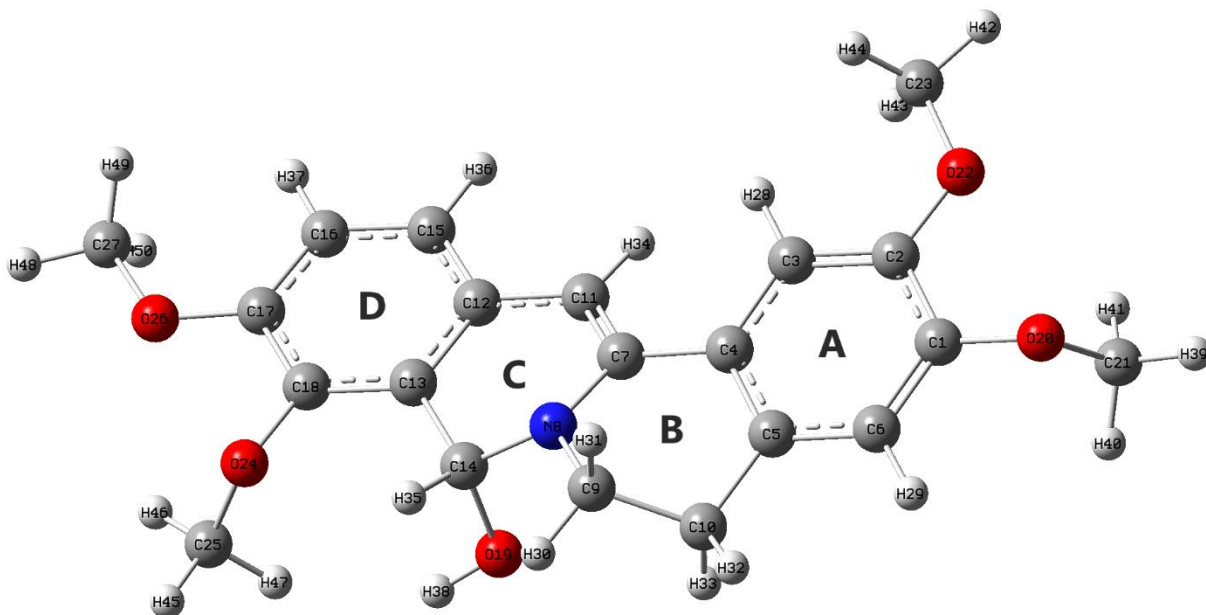


Figura 2 - Estrutura otimizada do alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina

## 1. OBJETIVOS

### 1.1. Objetivo Geral

Avaliar as propriedades eletrônicas dos alcaloides 13-hidroxi-discretinina e 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina através da teoria do funcional de densidade (TFD) bem como a interação de tais alcaloides com as enzimas monoamina oxidases A (MAO-A), B (MAO-B) e albumina sérica humana (ASH) via docking molecular.

### 1.2. Objetivos Específicos

- Determinar os orbitais HOMO e LUMO dos alcaloides 13-hidroxi-discretinina e 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina bem como seus índices de reatividade global;
- Calcular suas superfícies de potencial eletrostático e energia de ionização média local;
- Calcular seus descritores de reatividade local (índices de Fukui);
- Calcular a energia livre de solvatação dos alcaloides nos solventes: água, acetona, diclorometano e metanol;
- Determinar as energias de ligação e os tipos de interações formadas entre os alcaloides e as enzimas (MAO-A, MAO-B e ASH).

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1. Teoria do Funcional de Densidade (TFD)

A Teoria do Funcional de Densidade (TFD), formulada por Kohn e Sham em 1964, é uma abordagem mecânica quântica *ab initio* que emergiu como um modelo alternativo aos métodos convencionais *ab initio* e semiempíricos, para investigar as propriedades do estado fundamental de sistemas moleculares (GONÇALVES & BORGES, 2022).

A equação de Schrödinger (Equação 1), um método *ab initio*, possui solução analítica somente para o átomo de hidrogênio, requerendo frequentes aproximações no caso dos demais átomos. Em moléculas relativamente maiores, a equação enfrenta problemas em descrever suas funções de onda, devido a elevada complexidade associada aos sistemas com mais de um elétron. Portanto, é inviável descrever e armazenar suas funções de onda, pois demanda muito tempo de cálculo e capacidade de armazenamento, que não condiz com a realidade até mesmo com a de um supercomputador, além da interação de elétrons uns com os outros que leva ao problema de muitos corpos (MORGON & CUSTODIO, 1994; MAKKAR & GHOSH, 2021; GONÇALVES & BORGES, 2022).

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

A TFD, entretanto, contorna essa limitação, postulando que: a função de onda do estado fundamental bem como todas as propriedades deste estado são funcionais da densidade eletrônica  $\rho(r)$ ; a energia do estado fundamental de um sistema multieletrônico é um funcional exato da densidade eletrônica (MORGAN & CUSTODIO, 1994), como descrito pela equação 2:

$$E = E[\rho] \quad (\text{Equação 2})$$

A partir da densidade eletrônica, podem ser determinadas diversas outras propriedades da molécula no estado fundamental. Entretanto, sua expressão analítica exata é desconhecida, sendo necessário usar equações Hartree-Fock para determinar qual função  $\rho$  melhor minimizaria a energia total do sistema. Outras vantagens, desvantagens e aplicações da TFD podem ser encontradas na Tabela 1.

Tabela 1 - Vantagens e aplicações da teoria do funcional da densidade (TFD)

Vantagens	Desvantagens	Aplicações
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor custo operacional;</li> <li>- Maior velocidade de análise;</li> <li>- Menor espaço de memória requerido.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Depende da escolha de uma adequada função de base e apropriados funcionais;</li> <li>- Não é recomendada para predição de estados excitados de moléculas (podem apresentar resultados incorretos).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Descrição de sistemas moleculares (orgânicos, inorgânicos, metálicos, semicondutores);</li> <li>- Cálculos de propriedades espectroscópicas (ultravioleta, fotoeletrônica, ressonância magnética nuclear e ressonância paramagnética eletrônica);</li> <li>- Cálculos de otimização de estruturas.</li> </ul>

Fonte: Morgan & Custodio, 1994; Cohen et al., 2008; Gonçalves & Borges, 2021

## 2.2. Orbitais de Fronteira HOMO/LUMO e Descritores de Reatividade Global

De acordo com a teoria dos orbitais moleculares de fronteira (TOMF), os orbitais HOMO e LUMO representam o orbital molecular ocupado de maior energia e orbital molecular desocupado de menor energia, respectivamente (PEREIRA et al., 2016). Tais orbitais desempenham um papel crucial na determinação da localidade de ligações químicas que possuam maior reatividade, em virtude de suas energias orbitais correspondentes. Como resultado, servem como um parâmetro para descrever e estudar a reatividade de vários sistemas químicos (Yu et al., 2022).

Dentre as propriedades químicas que podem ser descritas mediante a determinação dos orbitais HOMO e LUMO, destacam-se: energia de ionização ( $I$ ), que mensura a energia necessária para remover um elétron de um átomo neutro e representa o módulo da energia calculada do orbital HOMO; afinidade eletrônica ( $A$ ), que mede a quantidade de energia liberada quando um átomo neutro recebe um elétron e representa o módulo da energia calculada do orbital LUMO; potencial químico ( $\mu$ ), um parâmetro que denota a reatividade global da molécula, no qual o fluxo de cargas ocorre de um sistema com maior potencial químico para outro com menor potencial químico; eletronegatividade ( $\chi$ ), que descreve a capacidade de um átomo em atrair elétrons para si; dureza ( $\eta$ ), uma propriedade que avalia a estabilidade e resistência de uma molécula à deformação, sendo inversamente proporcional à sua

polarizabilidade (POLITZER & MURRAY, 2018); e índice de eletrofilicidade ( $\omega$ ), que avalia o caráter eletrofílico da molécula. Uma molécula é considerada eletrólito forte, mediano ou fraco se apresentar, respectivamente,  $\omega > 1,5 \text{ eV}$ ,  $0,8 < \omega < 1,5 \text{ eV}$  e  $\omega < 0,8 \text{ eV}$  (DOMINGO & PÉREZ, 2011). Os parâmetros citados anteriormente podem ser calculados mediante as equações (PUCCI & ANGILELLA, 2022):

$$\mu = \frac{-(I+A)}{2} = -\chi \quad (\text{Equação 3})$$

$$\eta = \frac{(I-A)}{2} \quad (\text{Equação 4})$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{Equação 5})$$

A Figura 3 é um exemplo onde as propriedades químicas da molécula de paracetamol (PCT) e seu derivado (D6) foram avaliados. Nesse caso, Uzzaman et al. (2019) obteve as energias dos orbitais HOMO e LUMO bem como os seus gaps de energia, onde é possível notar que menores valores foram obtidos para D6. Ou seja, o derivado apresentou maior reatividade, menor dureza e, conseqüentemente, menor estabilidade que a própria molécula de paracetamol. As demais propriedades podem ser obtidas aplicando-se as Eqs. (3), (4) e (5).

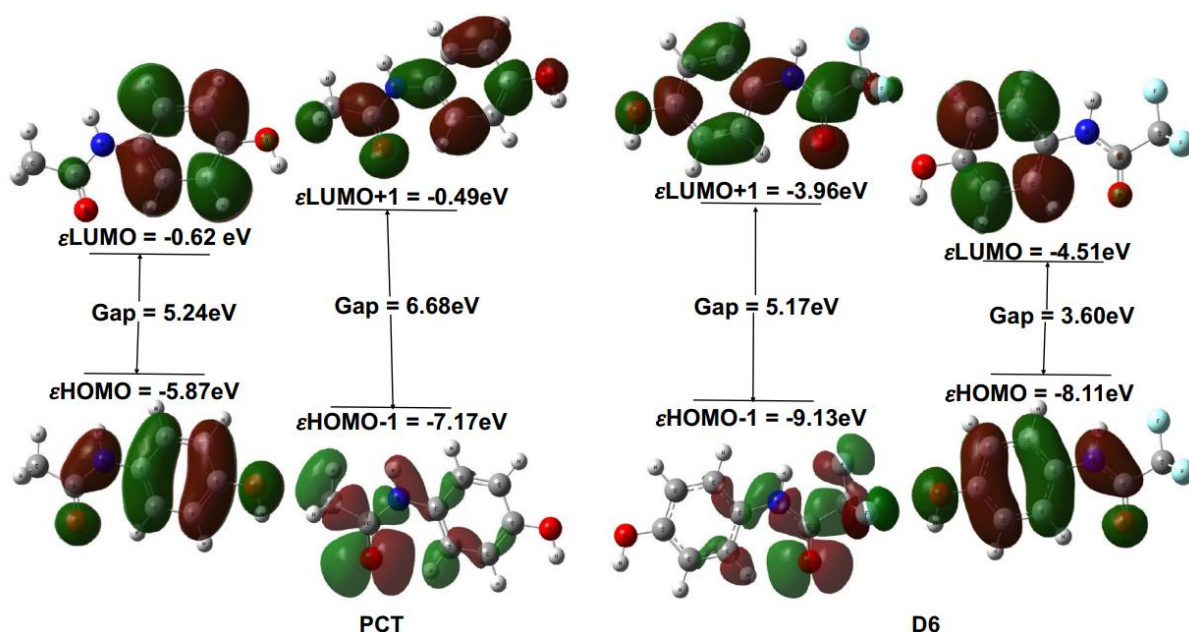


Figura 3 - Orbitais moleculares de fronteira (HOMO, LUMO) da molécula de paracetamol (PCT) e seu derivado (D6). Fonte: Uzzaman et al., 2019

### 2.3. Mapa de Potencial Eletrostático (MPE) e Energia de Ionização Média Local (EIML)

Os mapas de potencial eletrostático (MPE) (Figura 4) indicam a distribuição espacial de cargas em uma molécula tridimensionalmente, sendo úteis para estudar a reatividade química, mais especificamente os sítios nucleofílicos e eletrofílicos de um composto (PARR et al., 1978; GASTEIGER et al., 1994). As cores observadas na superfície variam de acordo com a densidade de elétrons na região, sendo as cores vermelho, verde e azul, regiões de elevada densidade, neutras e baixa densidade de elétrons, respectivamente.

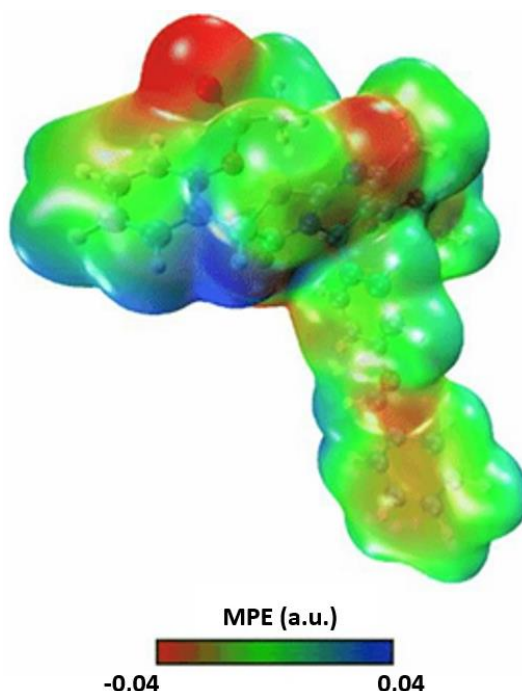


Figura 4 – Mapa de potencial eletrostático (MPE) do derivado da tiazolopirimidina (EAPC). Adaptado de: Al-Otaibi et al., 2022.

Entretanto, a análise do MPE por si só não é conclusiva, podendo levar a erros referente as zonas reativas dos compostos. As superfícies de energia de ionização local média (EIML) (Figura 5) atuam de forma a eliminar esse erro, pois avaliam a energia necessária para remover elétrons de uma determinada região da molécula (VENKATESH et al., 2018). As cores variam de acordo com a energia requerida para remover elétrons em uma dada região, sendo as cores vermelho, verde e azul, regiões que necessitam de baixa, moderada e elevada energia, respectivamente.

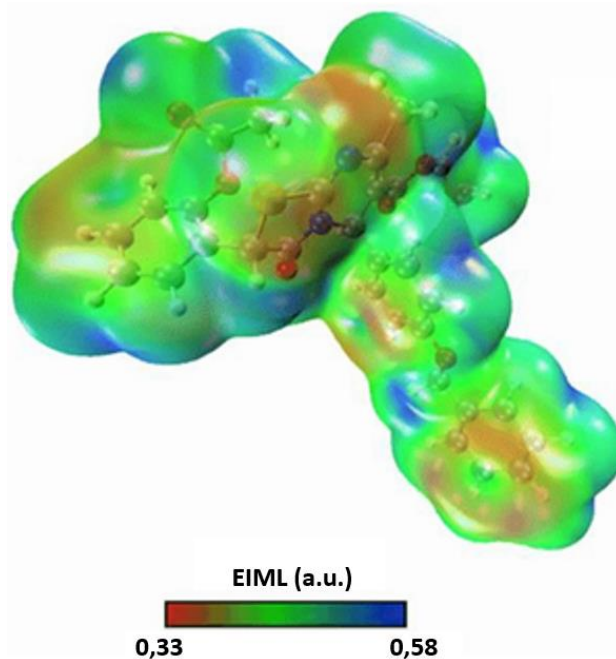


Figura 5 - Energia de ionização média local (EIML) do derivado da tiazolopirimidina (EAPC). Adaptado de: Al-Otaibi et al., 2022.

Portanto, para determinar as regiões com maior probabilidade de ataques nucleofílicos e eletrofílicos, a análise dos MPE e EIML devem ser feitas em conjunto. Regiões com elevada densidade eletrônica (cor vermelha) e baixa energia de ionização (cor vermelha) são características de um sítio nucleofílico, ou seja, são sujeitas a ataques eletrofílicos, ao mesmo tempo que regiões com maior densidade eletrônica (cor vermelha) e elevada energia de ionização (cor azul) correspondem a um sítio eletrofílico, logo, são mais propensas a ataques nucleofílicos. Uma alta energia de ionização torna a retirada do elétron da molécula mais difícil, pois o custo de energia para removê-lo é maior. Portanto, uma região com tal característica possui maior tendência a aceitar elétrons do que doá-los, oposto do que ocorre em regiões com baixa energia de ionização.

#### 2.4. Descritores de Reatividade Local (Índices de Fukui)

O termo “funções de Fukui”, utilizado pela primeira vez por Yang, Parr e Pucci, é definido como a variação na densidade eletrônica em virtude da variação do número de elétrons em potenciais externos fixos (Equação 6) (YANG et al., 1984).

$$f(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{V(r)} \quad \text{(Equação 6)}$$

Enquanto o MPE e EIML fornecem uma descrição geral da distribuição eletrônica nos compostos bem como as energias requeridas para remover os elétrons deles, os índices de Fukui, baseados na já conhecida TOMF, descrevem quantitativamente a reatividade química local de uma molécula. O cálculo dos descritores de reatividade local é feito a partir do chamado aproximação das diferenças finitas, resultando nas expressões que descrevem as funções de Fukui para um ataque nucleofílico (Equação 7), eletrofílico (Equação 8) e de radicais livres (Equação 9) (BULAT et al., 2004):

$$f^+(r) = \rho_{N+1}(r) - \rho_N(r) \quad (\text{Equação 7})$$

$$f^-(r) = \rho_N(r) - \rho_{N-1}(r) \quad (\text{Equação 8})$$

$$f^0(r) = \frac{\rho_{N+1}(r) - \rho_{N-1}(r)}{2} \quad (\text{Equação 9})$$

Onde  $\rho_{N+1}(r)$ ,  $\rho_N(r)$  e  $\rho_{N-1}(r)$  simbolizam as densidades eletrônicas das espécies químicas catiônicas, neutras e aniônicas, respectivamente. Geralmente, o descritor duplo  $f^2(r)$ , uma função que exhibe tanto os sítios nucleofílicos quanto os eletrofílicos de um composto, também é utilizado na determinação da reatividade local, pois exhibe um resultado mais confiável que os índices de Fukui (MARTINEZ, 2015). A diferença entre as Eqs. (7) e (8) leva a uma aproximação para  $f^2(r)$ , resultando na expressão:

$$f^2(r) \approx f^+(r) - f^-(r) = \rho_{N+1}(r) - 2\rho_N + \rho_{N-1} \quad (\text{Equação 10})$$

## 2.5. Energia Livre de Solvatação

A energia livre de solvatação refere-se à variação na energia livre quando uma molécula é transferida de um estado gasoso para um estado solvatado, em condições específicas de temperatura e pressão (Figura 6). Essa energia tem um impacto direto em várias propriedades químicas em fases condensadas e desempenha um papel primordial em diversas reações químicas, tais como reações eletroquímicas de oxidação-redução e síntese orgânica, entre outras (ZHANG et al., 2017).

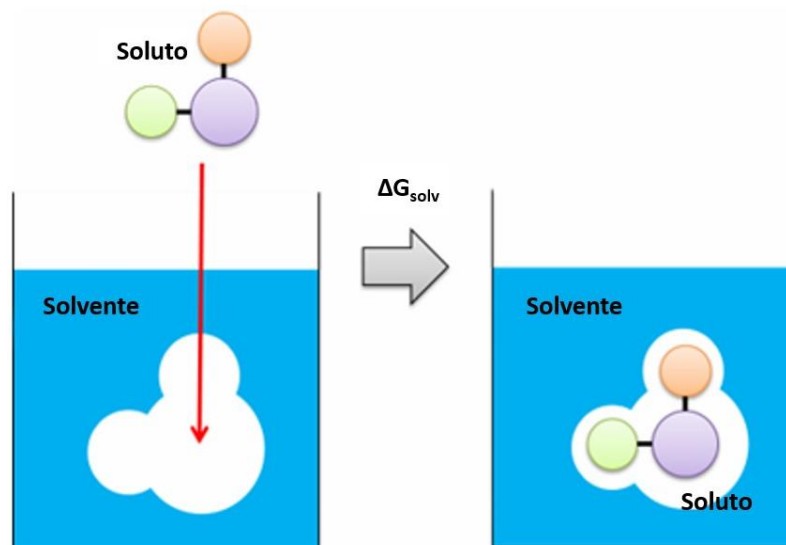


Figura 6 - Esquema da transferência de uma molécula de um estado gasoso para um estado solvatado. Fonte: Hyun-Gil, 2017.

Os modelos teóricos utilizados para avaliar a energia livre de solvatação geralmente são agrupados em dois principais grupos: modelos de solvatação explícita, que considera os efeitos e movimentos do solvente em uma dada região ao redor do soluto; e modelos de solvatação implícita; que trata o solvente como um meio contínuo, onde o soluto está localizado dentro de uma cavidade eletrostática com dimensões semelhantes as dele próprio (Figura 7). Embora o modelo de solvatação implícita tenha uma perda de detalhes em nível molecular, ele remove os problemas relacionados à amostragem estatística do espaço e configuração dos solventes (FEHÉR & STIRLING, 2019; LIM & JUNG, 2021; ALIBAKHSHI & HARTKE, 2021).

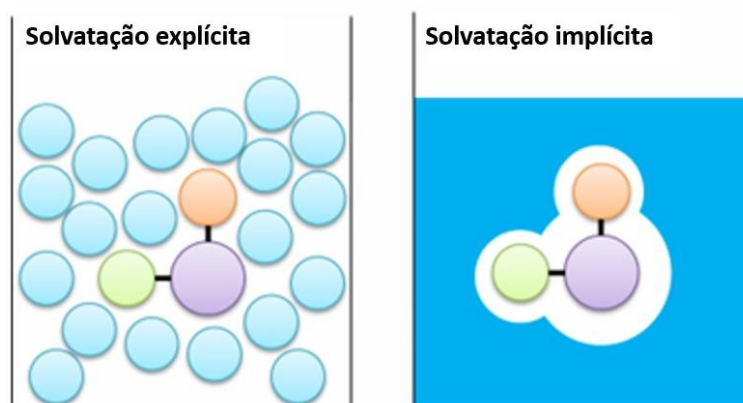


Figura 7 - Modelos de solvatação explícita e implícita. Fonte: Hyun-Gil, 2017.



Dentre os modelos de solvatação contínua, destaca-se o modelo de solvatação baseado na densidade (SMD), um modelo de solvatação universal, cuja energia livre de solvatação do estado padrão é expressa por (MARENICH et al., 2009):

$$\Delta G_S^0 = \Delta G_{ENP} + G_{CDS} + \Delta_{conc}^0 \quad (\text{Equação 11})$$

Onde, o termo  $\Delta G_{ENP}$  representa a variação de energia livre relacionada às interações eletrônicas (E), nucleares (N) e de polarização (P),  $G_{CDS}$  corresponde à variação de energia livre devido à formação de cavidade (C) do solvente, energia de dispersão (D) e alterações na estrutura (S) local do solvente (ALIBAKHSHI & HARTKE, 2021), e  $\Delta G_{conc}^0$  simboliza a variação da concentração.

## 2.6. Docking Molecular

O docking molecular é uma ferramenta poderosa utilizada para simular e prever, com eficiência, os tipos de interações entre uma pequena molécula com uma proteína (Figura 8). Interações essas que podem formar complexos estáveis e contribuir com diversos processos biológicos, como o transporte de drogas pela corrente sanguínea e a capacidade inibitória de certas moléculas para com uma enzima. A estrutura terciária das proteínas são fundamentais para avaliar a afinidade os modos de ligação entre as moléculas, porém, conseguir tais estruturas por métodos experimentais (ressonância magnética e nuclear ou cristalografia de raios X) é desafiador e dispendioso. Portanto, o docking molecular atua como uma alternativa eficiente e menos custosa de entender as interações do complexo ligante-proteína (HALPERIN et al., 2002; SOUSA et al., 2006; HUANG & ZOU, 2010).

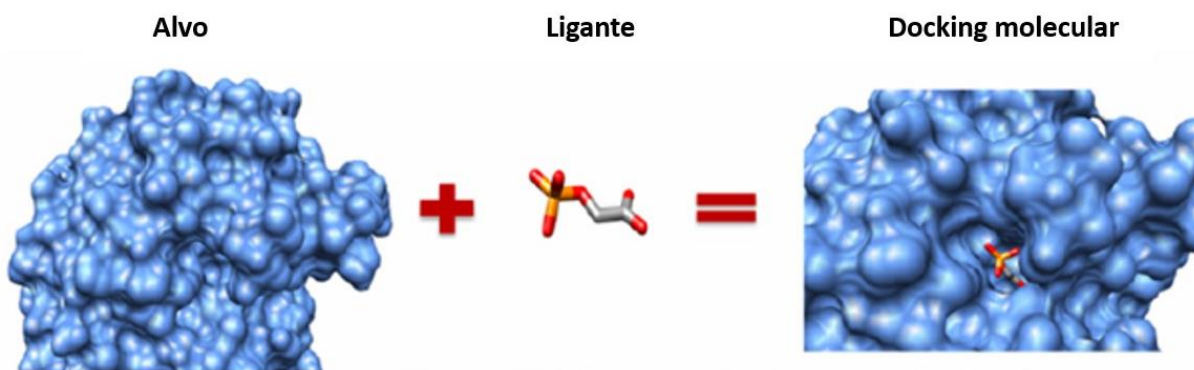


Figura 8 - Componentes do docking molecular. Fonte: Tenorio et al., 2013

Para simular a interação entre um ligante e uma proteína é necessário seguir algumas etapas, são elas: aquisição das estruturas alvo, preparação das estruturas, docking, validação do docking (Figura 9). A estrutura da proteína pode ser adquirida em bancos de dados de proteínas (protein data bank – PDB) e a estrutura do ligante pode ser encontrada em um banco de dados de ligantes como Pubchem (KIM et al., 2019) ou gerada utilizando programas especializados como o Chems sketch (DIAS, 2008). Adquiridas as estruturas, é necessário prepará-las. Em relação a estrutura da proteína, é realizado o chamado “re-docking”, onde o ligante original é removido da proteína que agora está na forma cristalizada e, em seguida, inserido novamente como um componente separado da proteína. Para tanto, vários programas de docagem como DOT (EYCK et al., 1995), GRAMM (VAKSER, 1997; TOVCHIGRECHKO & VAKSER, 2006), ZDOCK (CHEN & WENG, 2002) ou AutoDock Vina (TROTT & OLSON, 2010) podem ser utilizados para ajustar o ligante em uma cavidade de interesse ou sítio ativo de uma proteína. A validação do docking molecular geralmente é avaliada pelo valor do desvio médio quadrático (RMSD), onde valores menores que 2 Å são considerados como aceitáveis para prosseguir com o docking com a molécula de interesse (MORRIS & LIM-WILBY, 2008). Valores de RMSD inferiores a este indicam uma boa correspondência entre a estrutura prevista do docking molecular (ligante docado) e o ligante original, sendo de suma importância para o sucesso da simulação.

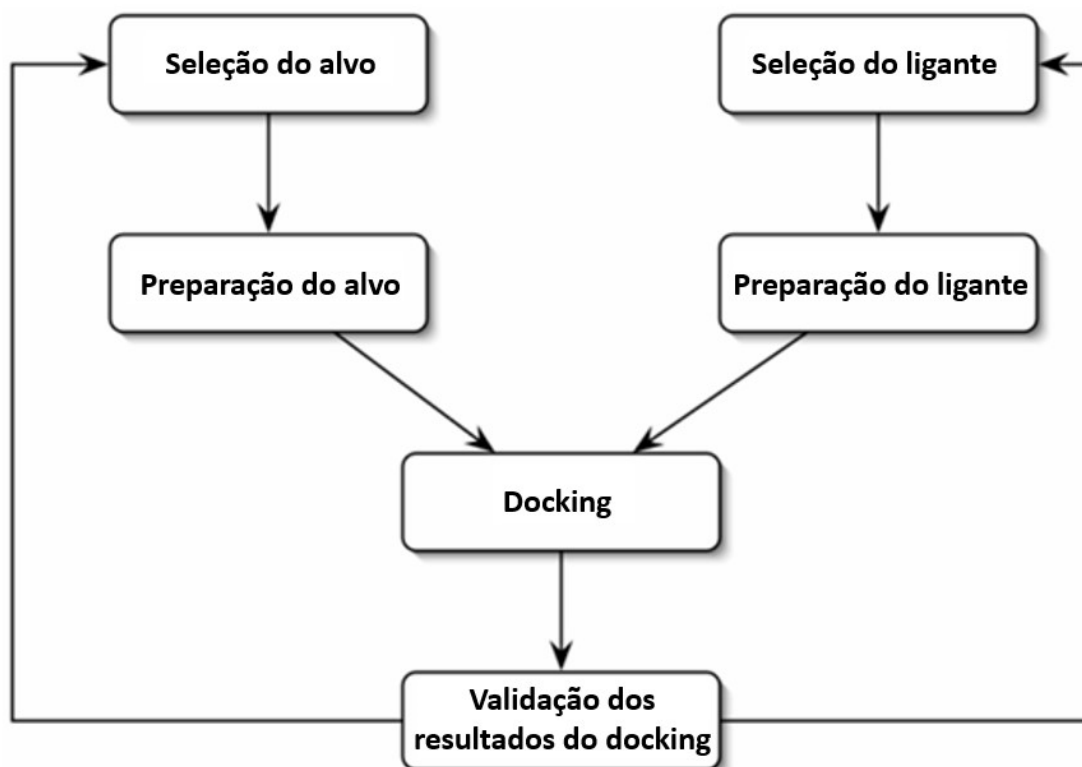
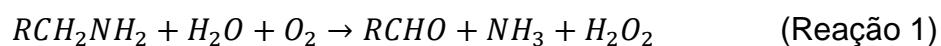


Figura 9 - Fluxograma das etapas mais comuns em todos os protocolos de docagem. Fonte: Morris & Lim-Wilby, 2008.

Os programas de docagem possuem um algoritmo de posicionamento e um sistema de classificação ou pontuação eficazes. Um procedimento de ancoragem demanda ampla coleta de exemplos de arranjo conformacional do composto para sua inserção no sítio ativo de uma proteína, o que resulta em um elevado número de diferentes orientações e conformações, denominadas *poses*. Um algoritmo de posicionamento eficaz abrange todas as possíveis formas de ligação, ao mesmo tempo que o sistema de pontuação avalia todas as soluções e exhibe o modo de ligação mais plausível do ligante (TRIPATHI, 2017).

## 2.7. Monoamina Oxidase (MAO)

A monoamina oxidase refere-se a uma enzima presente na membrana mitocondrial externa, que inclui o cofator flavina-adenosina-dinucleotídeo (FAD) em sua composição. Tal enzima é responsável por catalisar a desaminação oxidativa de monoaminas, tanto endógenas quanto exógenas (Reação 1).



A MAO tem como substratos neurotransmissores como a tiramina, serotonina, triptamina, norepinefrina e dopamina, além de amins exógenas (JAVITCH et al., 1985; BINDA et al., 2022; EDMONDSON et al., 2009). A enzima está presente em duas isoformas, são elas: monoamina oxidase A (MAO-A) e B (MAO-B) (Figura 10). Embora as isoformas possuam semelhanças em suas estruturais terciárias, diferem nos seus sítios ativos e, conseqüentemente, nas enfermidades associadas as suas atividades anormais no organismo. A atividade incomum da MAO-A está vinculada a condições psiquiátricas como ansiedade e depressão, ao passo que uma atividade incomum da MAO-B está vinculada a desordens neurológicas como o mal de Parkinson (YOUUDIM & BAKHLE, 2006).

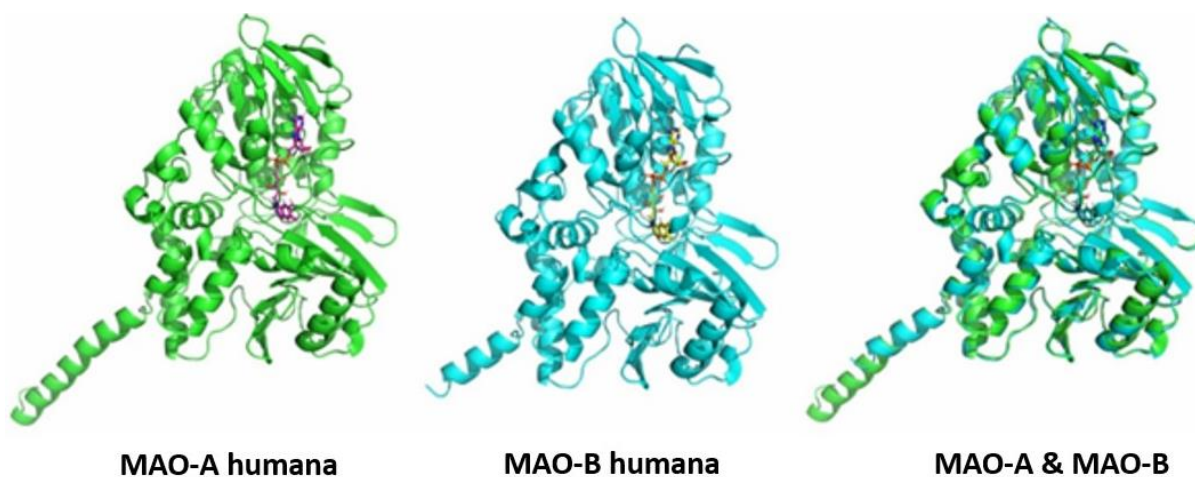


Figura 10 – Isoformas da MAO. Adaptado de: XU et al., 2020.

A Figura 11 ilustra a via de oxidação da dopamina, sendo metabolizada pela MAO. Durante a reação é produzido o aldeído DOPAL, um composto de elevada reatividade, com toxicidade muito superior àqueles produtos obtidos pela via de oxidação não enzimática da dopamina. Além disso, peróxido de oxigênio é liberado e, após entrar em contato com  $Fe^{2+}$ , presente em quantidades elevadas na substância negra (mesencéfalo), também produz radicais hidroxilas bastante reativos e citotóxicos (Reação 2). Tamaña produção de espécies reativas do oxigênio é um fator que contribui com a doença de Parkinson (JENNER, 2003). Portanto, a busca por inibidores capazes de diminuir a atividade de tais enzimas é um assunto pertinente para a produção de novos fármacos.

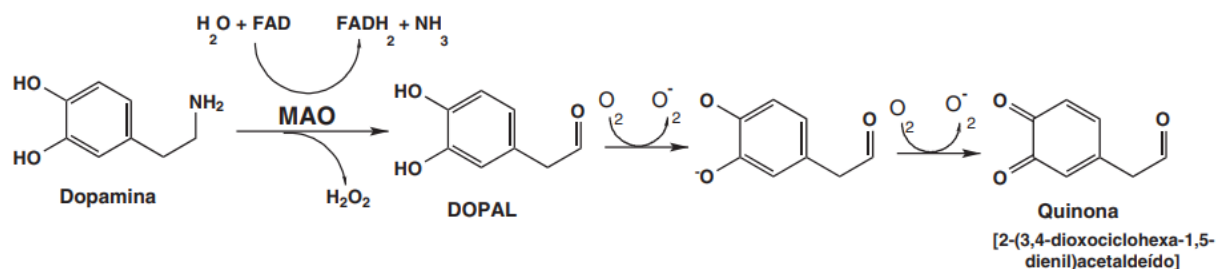
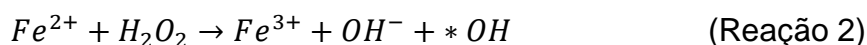


Figura 11 - Oxidação da dopamina metabolizada pela enzima MAO. Adaptado de: Follmer & Netto, 2013.



## 2.8. Albumina Sérica Humana (ASH)

A albumina é a proteína que está presente em maior quantidade no plasma sanguíneo de todos os vertebrados (PETERS, 1995). Além do plasma sanguíneo, também podem ser encontradas nas plantas, leite e na própria clara de ovo (ZILIC et al., 2011; ABEYRATHNE et al., 2013; KALRA et al., 2013; EL-FAKHARANY et al., 2018). A proteína tem sua origem no fígado, amadurece no retículo endoplasmático e nos corpos de Golgi para, por fim, ser secretada pelos hepatócitos (PETERS, 1995; FANALI et al., 2012). A ASH (Figura 12), que pode ser encontrada tanto no meio intravascular quanto no meio extravascular, possui uma variedade de funções no organismo, como regular o pH do sangue e da pressão oncótica assim como transporta várias moléculas com potencial biológico, como aminoácidos, hormônios e drogas (PETERS, 1995; GHUMAN et al., 2005; FANALI et al., 2012;). Portanto, estudar a interação de compostos com esta proteína em específico, é garantir que a atividade biológica da molécula de estudo seja favorecida.



Figura 12 - Albumina sérica humana (ASH). Fonte: Protein Data Bank - PDB.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. Cálculos quântico-teóricos

Os cálculos quântico-teóricos foram executados usando o software Gaussian 09 (FRISCH, 2009) no sistema operacional Ubuntu empregando a abordagem TFD em nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/6-311++G(2df, 2pd). Para o cálculo das energias de solvatação em água, acetona, diclorometano e metanol (solventes comumente utilizados em laboratório com distintas polaridades) foi usado o modelo de solvatação baseado na densidade (SMD) de Truhlar, parametrizado usando o protocolo IEF-PCM (MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009). Os mapas de potencial eletrostático (MPE) e as energias de ionização média local (EIML) foram feitos com o programa Multiwfn (LU; CHEN, 2012). Conciza

#### 3.2. Cálculos de docking molecular

Os cálculos de docking molecular foram realizados usando o software Autodock Vina (TROTT; OLSON, 2010). As estruturas 3D das proteínas foram retiradas do site Protein Data Bank (PDB) sob os códigos 2Z5X (MAO-A) (SON et al., 2008), 2V5Z

(MAO-B) (BINDA et al., 2007) e 4L9K (ASH) (WANG et al., 2013). O protocolo de docagem foi baseado na eliminação das moléculas de água assim como do inibidor, seguido pela demarcação de um grid box com dimensões 14Å x 12Å x 12Å centrada no sítio ativo da enzima, com coordenadas X = 40,607, Y = 26,961, Z = -14,379 (MAO-A) e um grid box de 16Å x 16Å x 14Å, com coordenadas X = 52,098, Y = 155,600 e Z = 28,220 (MAO-B). Para avaliar a interação de tais alcaloides com a albumina sérica humana (ASH) foi demarcado um grid box de 16Å x 16Å x 16Å, com coordenadas X = -8,477, Y = -8,007 e Z = 8,904.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Estudo dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO e descritores de reatividade global

Os parâmetros de reatividade global calculados para os alcaloides 13-hidroxi-discretinina e 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina foram inseridos nas Tabela 2 e Tabela 3.

Observando a Figura 13, foi verificado que, apesar da similaridade estrutural existente entre os dois alcaloides em questão, as superfícies obtidas dos orbitais HOMO e LUMO para ambas as moléculas exibem divergências, o que indica a presença de zonas de reatividade distintas. No caso do alcaloide 13-hidroxi-discretinina, o orbital HOMO encontra-se localizado no anel A, ao passo que o orbital LUMO está presente nos anéis A e D. Por outro lado, no alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina, tanto o orbital HOMO quanto o LUMO estão distribuídos por toda a estrutura molecular. A análise dos valores das lacunas energéticas (gaps de energia) entre os orbitais HOMO e LUMO, obtidos para os alcaloides 13-hidroxi-discretinina e 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina, revelou que esses valores foram de 5,375 e 3,720 eV, respectivamente. Tais resultados sugerem que o alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina, que apresenta um maior número de ligações  $\pi$ , exibiu uma maior reatividade, haja vista que uma menor lacuna energética indica que os elétrons necessitam de menores quantidades de energia para realizarem as transições entre os orbitais de fronteira. No que se refere aos diferentes ambientes de solvatação testados, pôde-se verificar que, em meio aquoso, ambas as moléculas apresentaram valores ligeiramente maiores para a lacuna energética HOMO-LUMO, o que indica uma leve diminuição na reatividade das estruturas nesse meio. Em contrapartida,

quando avaliadas em diclorometano, um solvente com menor caráter polar dentre os avaliados, as lacunas energéticas HOMO-LUMO foram ligeiramente menores para ambas as moléculas, evidenciando uma maior reatividade dessas substâncias nesse solvente específico. Ao comparar os parâmetros calculados nas Tabela 2 e Tabela 3 com os obtidos por Costa et al. (2021) e Lone et al. (2018) para outras moléculas naturais bioativas, foi observado que tanto o alcaloide 13-hidroxi-discretinina quanto o alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina são moléculas moles e polarizáveis, uma vez que apresentam valores baixos de dureza ( $\eta$ ). Além disso, seus valores de eletronegatividade e eletrofilicidade também revelam que possuem uma capacidade moderada de receber elétrons.

Tabela 2 - Cálculo dos parâmetros para o alcaloide 13-hidroxi-discretinina em nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/6-311++G(2df, 2pd)

Parâmetros	Água	Acetona	Diclorometano	Metanol
$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	-5,799	-5,667	-5,658	-5,771
$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	-0,424	-0,343	-0,345	-0,410
$E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)	5,375	5,324	5,313	5,361
Energia de Ionização (eV)	5,799	5,667	5,658	5,771
Afinidade Eletrônica (eV)	0,424	0,343	0,345	0,410
Potencial Químico ( $\mu$ )	-3,112	-3,005	-3,002	-3,091
Eletronegatividade ( $\chi$ )	3,112	3,005	3,002	3,091
Dureza ( $\eta$ )	2,688	2,662	2,656	2,681
Índice de Eletrofilicidade ( $\omega$ )	1,801	1,696	1,697	1,782



Tabela 3 - Cálculo dos parâmetros para o alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxi-palmitina em nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/6-311++G(2df, 2pd)

Parâmetros	Água	Acetona	Diclorometano	Metanol
$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	-5,011	-4,875	-4,865	-4,975
$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	-1,296	-1,204	-1,190	-1,278
$E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)	3,720	3,671	3,675	3,697
Energia de Ionização (eV)	5,011	4,875	4,865	4,975
Afinidade Eletrônica (eV)	1,296	1,204	1,190	1,278
Potencial Químico ( $\mu$ )	-3,154	-3,040	-3,028	-3,127
Eletronegatividade ( $\chi$ )	3,154	3,040	3,028	3,127
Dureza ( $\eta$ )	1,858	1,836	1,836	1,849
Índice de Eletrofilicidade ( $\omega$ )	2,676	2,517	2,497	2,644

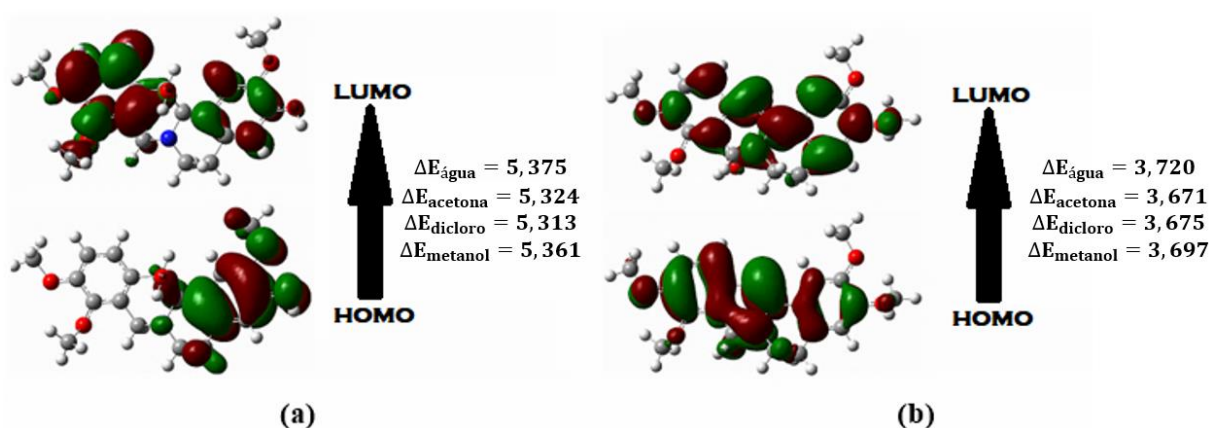


Figura 13 - Cálculo dos orbitais moleculares de fronteira para (a) 13-hidroxi-discretinina e (b) 7,8-diidro-8-hidroxi-palmitina

#### 4.2. Estudo dos Mapas de Potencial Eletrostático (MPE) e Energia de Ionização Média Local (EIML)

Para 13-hidroxi-discretinina (Figura 14), a análise do MPE demonstrou que as regiões de menor densidade eletrônica (potenciais mais positivos) se encontram sobre os átomos H47 (0,021 a.u.), H45 (0,022 a.u.), H48 (0,022 a.u.), H49 (0,025 a.u.), H38 (0,033 a.u.), H28 (0,034 a.u.), e H39 (0,071 a.u.), enquanto os locais com maior densidade de elétrons (potenciais mais negativos) estão sobre os átomos O23 (-0,047

a.u.), O25 (-0,049 a.u.), O19 (-0,059 a.u.), O20 (-0,063 a.u.) e O21 (-0,069 a.u.). Por outro lado, análise da superfície EIML evidenciou que ataques eletrofílicos são mais propensos sobre o átomo N8 (~0,032) e os anéis A, B, C, D (~0,33 a.u.), ao passo que a região que compreende os átomos O19 e O21 (~0,35 a.u.), é menos propensa.

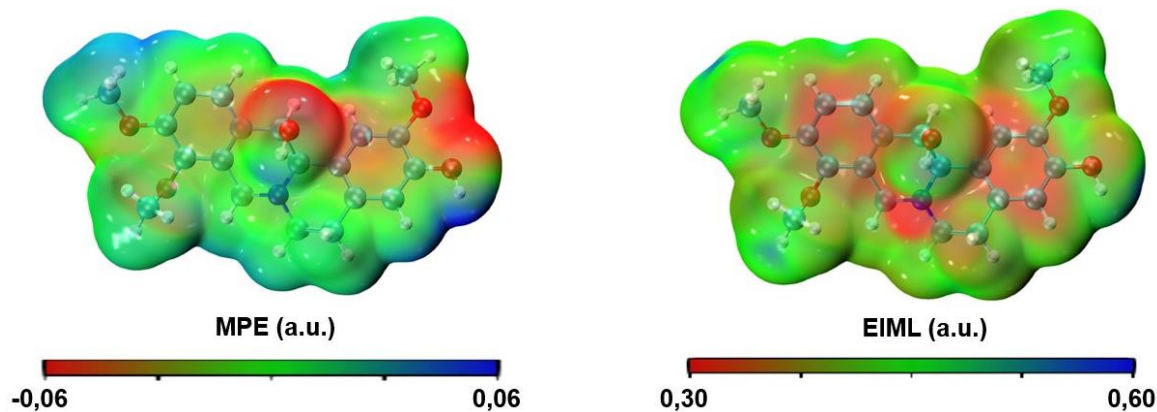


Figura 14 - Mapas de Potencial Eletrostático (MPE) e Energia de Ionização Média Local (EIML) do alcaloide 13-hidroxi-discretinina

Para 7,8-diidro-8-hidroxi-palmatina (Figura 15), o MPE revelou que as locais de menor densidade eletrônica se encontram sobre H36 (0,020 a.u.), H49 (0,022 a.u.), H43 (0,023 a.u.), H48 (0,023 a.u.), H50 (0,025 a.u.), H28 (0,028 a.u.), H37 (0,034 a.u.), H47 (0,034 a.u.), e as regiões com maior densidade eletrônica estão sobre O22 (-0,042 a.u.), O24 (-0,049 a.u.), O25 (-0,051 a.u.), O20 (-0,057 a.u.) e O19 (-0,060 a.u.). Avaliando-se a EIML, foi observado que ataques eletrofílicos são mais sujeitos nos anéis A, B e D (~0,33 a.u.), enquanto as regiões sobre os oxigênios são ligeiramente menos sujeitas.

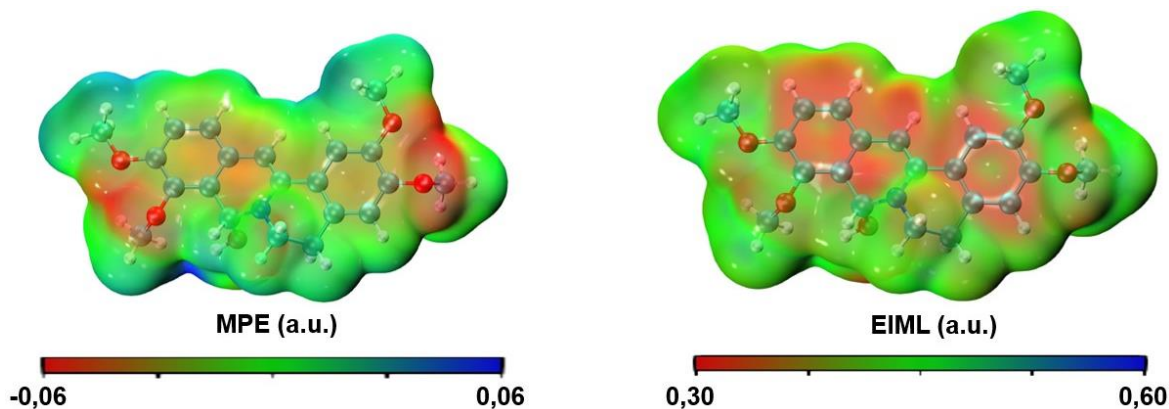


Figura 15 - Mapas de Potencial Eletrostático (MPE) e Energia de Ionização Média Local (EIML) do alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxi-palmatina

### 4.3. Descritores de reatividade local (Índices de Fukui)

Para a 13-hidroxi-discretinina, as regiões sobre os átomos C15, C18, bem como as ligações C12=C13 e C16=C17 são eletrofílicas, portanto, são mais sujeitas a ataques nucleofílicos (Figura 16a). O19 e O21 tal como as ligações C1=C2 e C3=C5, são regiões nucleofílicas, ou seja, são mais propensas a ataques eletrofílicos (Figura 16b). C13, C15, C16, C18, O19 e O21, assim como as ligações C1=C2 e C4=C5 são regiões suscetíveis a ataques de radicais livres (Figura 16c). Para confirmar as regiões nucleofílicas e eletrofílicas da molécula, utilizou-se o descritor duplo  $f^2(r)$  (Figura 16d), que demonstrou que ambas se encontram em locais distintos. A região que compreende o anel D possui uma característica eletrofílica, o que significa que é mais suscetível a receber ataques nucleofílicos. Por outro lado, o anel A, assim como os oxigênios O19 e O21, apresentam características nucleofílicas e tendem a ser alvos de ataques eletrofílicos.

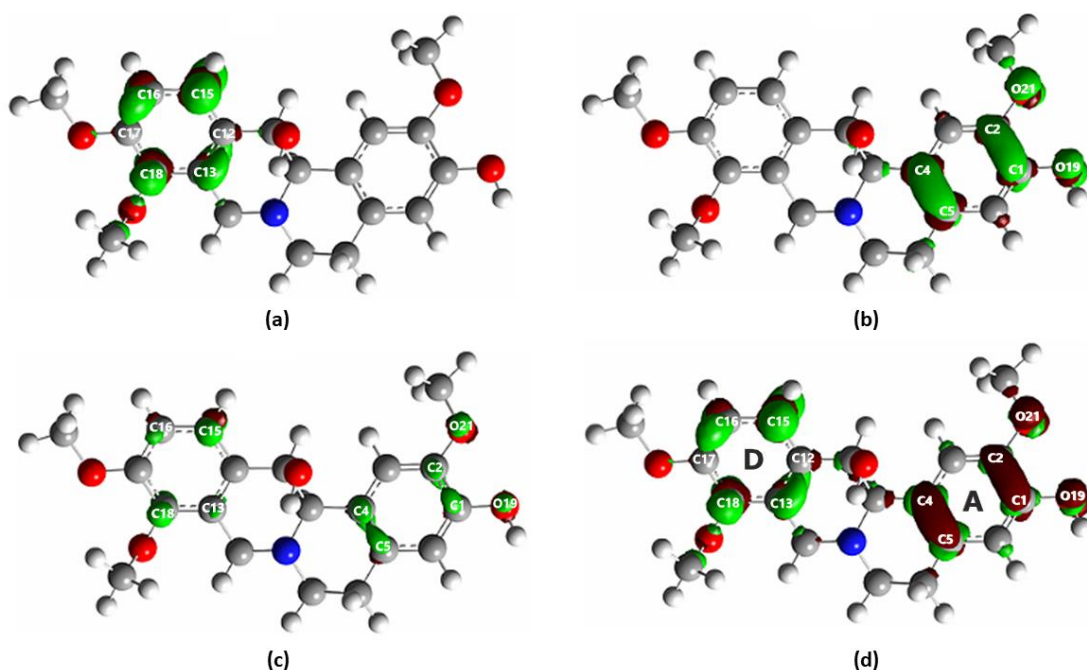


Figura 16 - Superfícies dos índices de Fukui calculada para a 13-hidroxi-discretinina no nível B3LYP-D3(BJ)/6-311++G(2df,2pd): (a) função de Fukui nucleofílica  $f^+(r)$ ; (b) função de Fukui eletrofílica  $f^-(r)$ ; (c) função de Fukui de radical livre  $f^0(r)$  e (d) descritor duplo  $f^2(r)$  gerado pela aproximação das diferenças finitas (FDA), com densidade eletrônica da superfície em 0.004 a.u. A cor verde representa os lóbulos positivos e a vermelha representa os lóbulos negativos

Para 7,8-diidro-8-hidroxiipalmatina, seu sítio eletrofílico compreende os átomos C1, C3, C11, assim como a ligação C4---C7, logo, são locais mais propensos a sofrerem ataques nucleofílicos (Figura 17a). N8, C15, C17, O26 tal como a ligação C7=C11 representam o sítio nucleofílico da molécula, ou seja, são regiões susceptíveis a ataques eletrofílicos (Figura 17b). C1, C7, C11, C17 e N8 são regiões sujeitas a ataques de radicais livres (Figura 17c) e, por fim, o descritor duplo  $f^2(r)$  confirmou as afirmações feitas a respeito dos sítios eletrofílico e nucleofílico da molécula (Figura 17d).

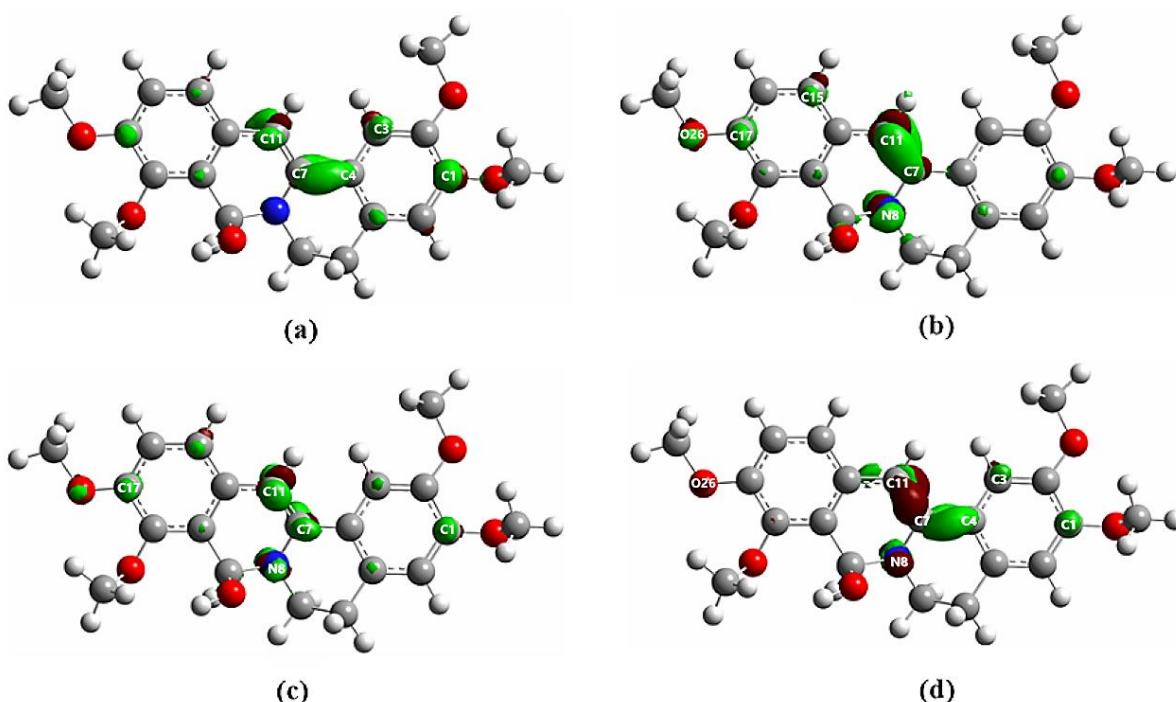


Figura 17 - Superfícies dos índices de Fukui calculada para a 7,8-diidro-8-hidroxiipalmatina no nível B3LYP-D3(BJ)/6-311++G(2df,2pd): (a) função de Fukui nucleofílica  $f^+(r)$ ; (b) função de Fukui eletrofílica  $f^-(r)$ ; (c) função de Fukui de radical livre  $f^0(r)$  e (d) descritor duplo  $f^2(r)$  gerado pela aproximação das diferenças finitas (FDA), com densidade eletrônica da superfície em 0.004 a.u. A cor verde representa os lóbulos positivos e a vermelha representa os lóbulos negativos

#### 4.4. Energia livre de solvatação

As energias livres de solvatação foram determinadas por meio de um cálculo single point para os dois alcaloides através das estruturas otimizadas nos solventes: água, acetona, diclorometano e metanol; usando o modelo de solvatação baseado na densidade (SMD) de Truhlar e utilizando as estruturas já otimizadas em meio aquoso através do modelo padrão de solvatação do software Gaussian como ponto de partida. Os resultados encontrados foram inseridos na Tabela 4.

Tabela 4 - Energia livre de solvatação no estado padrão (kcal/mol) dos alcaloides 13-hidroxi-discretinina e 7,8-diidro-8- hidroxipalmatina em nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/6-311++G(2df, 2pd) usando o modelo de solvatação SMD de Truhlar

<b>Solvente</b>	<b>13-hidroxi-discretinina</b>	<b>7,8-diidro-8-hidroxipalmatina</b>
Água	-18,29	-13,73
Acetona	-20,36	-18,03
Diclorometano	-17,78	-16,06
Metanol	-22,66	-18,98

A análise dos valores de energia livre de solvatação obtidos para os dois alcaloides demonstrou que o alcaloide 13-hidroxi-discretinina apresentou valores inferiores em todos os solventes testados, sugerindo que este é ligeiramente mais solúvel que o alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina. Essa discrepância na energia pode estar relacionada ao número de grupos hidroxila presentes nas moléculas dos alcaloides. Enquanto o alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina possui apenas um grupo hidroxila, o alcaloide 13-hidroxi-discretinina possui dois grupos hidroxila, possibilitando interações através de ligações de hidrogênio com os solventes avaliados. Em relação aos solventes investigados, todos os valores de energia livre de solvatação foram negativos, sendo que o metanol apresentou o menor valor, indicando ser o solvente mais adequado para a solubilização dos dois alcaloides. Os valores de energia livre de solvatação registrados para a água indicam uma boa capacidade de solubilidade das moléculas estudadas em meio aquoso, o que é relevante para a atividade biológica desses compostos. É importante ressaltar que a energia livre de hidratação, quando a água é o solvente, desempenha um papel fundamental nas ciências biológicas e farmacêuticas, uma vez que afeta diretamente a bioatividade desses compostos, visto que os processos biológicos, em sua maioria, ocorrem em meio aquoso.

#### **4.5. Análise do docking molecular**

O valor de RMSD encontrado para o grid box delimitado foi de 1,1097 Å para harmina (inibidor co-cristalizado da MAO-A), 1,2820 Å para safinamida (inibidor co-cristalizado da MAO-B) e 0,6225 Å para camptotecina (inibidor co-cristalizado da ASH).

A interação da 13-hidroxi-discretinina com o sítio ativo da enzima MAO-A exibiu uma energia de ligação de -2,4 kcal/mol (Figura 18), enquanto o seu ligante co-cristalizado (harmina), após o redocking, expôs uma energia de ligação de -8,5 kcal/mol. A partir da avaliação dos modos de ligação (Figura 19 e Figura 20), verificou-se que o alcaloide interagiu com os aminoácidos: ALA111, ASN181, CYS323, ILE180, ILE335, PHE208, TYR407 e TYR444. O anel aromático A formou uma interação empilhada  $\pi$ - $\pi$  (4,51 Å). O anel aromático D apresentou interações  $\pi$ -alquil,  $\pi$ - $\sigma$ ,  $\pi$ - $\pi$  em forma de T e  $\pi$ -enxofre com ILE180 (5,17 Å), ILE335 (3,15 Å), PHE208 (4,45 Å) e CYS323 (5,20 Å), respectivamente. C22 formou interações  $\pi$ -alquil com TYR407 (4,47 Å) e TYR 444 (4,77 Å), assim como duas ligações C---H com ASN181 (3,29 e 3,40 Å). Uma ligação C---H foi formada entre C26 e ALA111 (3,31 Å).

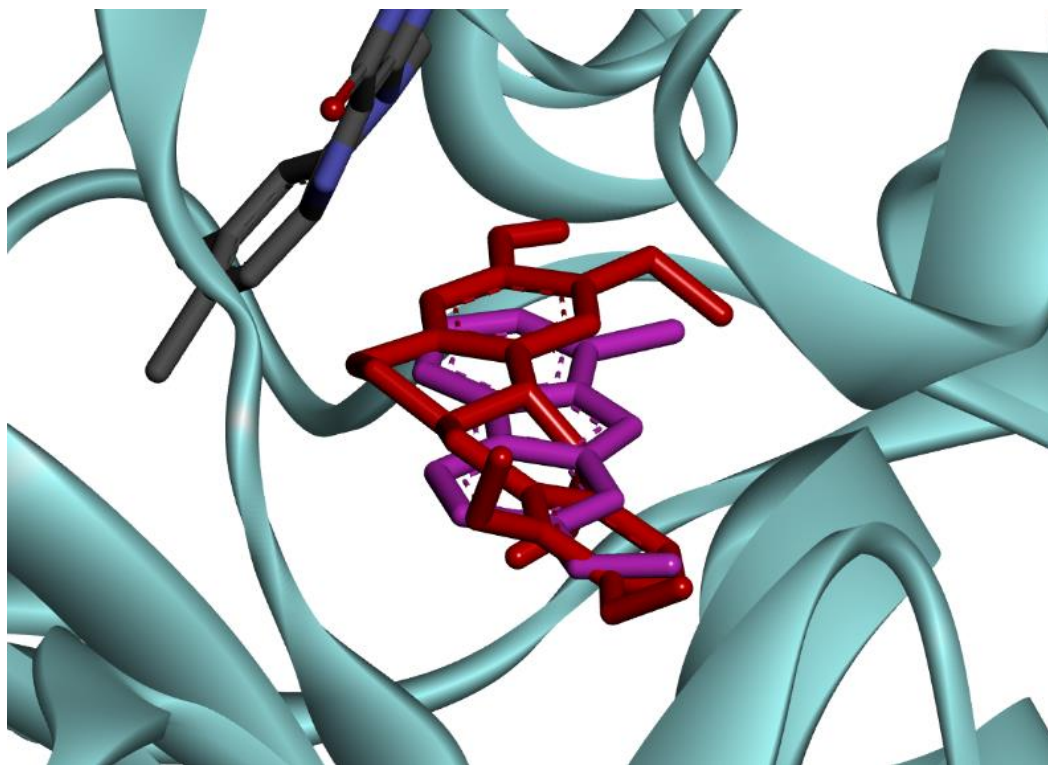


Figura 18 - Sobreposição da harmina (roxo) com o alcaloide 13-hidroxi-discretinina (vermelho) no sítio ativo da MAO-A

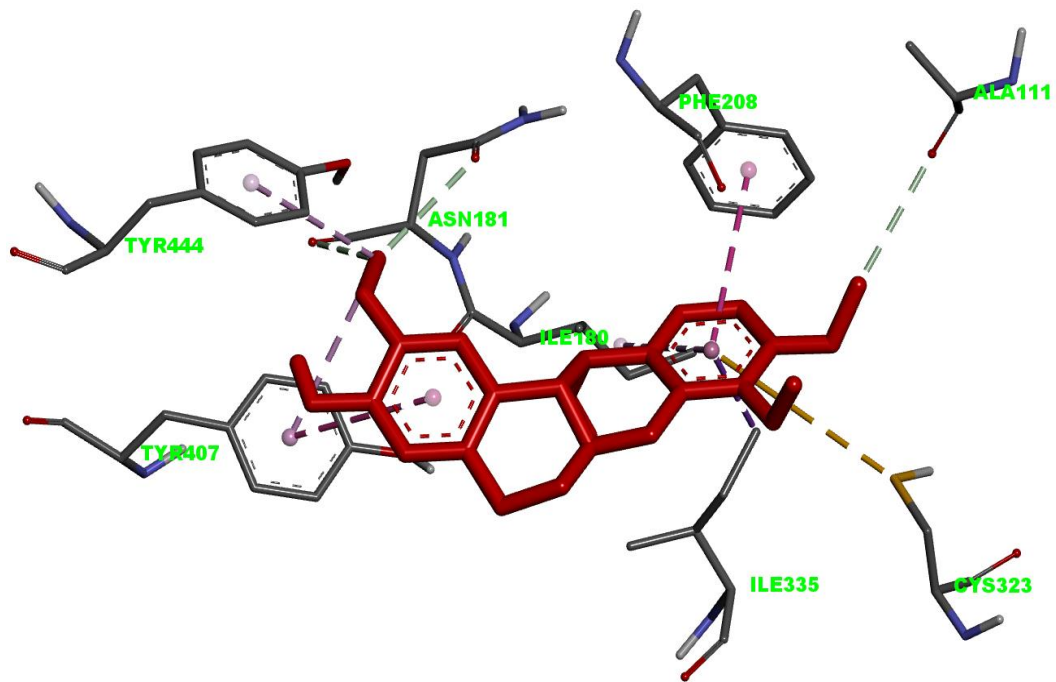


Figura 19 - Interação do alcaloide 13-hidroxi-discretinina com o sítio ativo da MAO-A (3D)

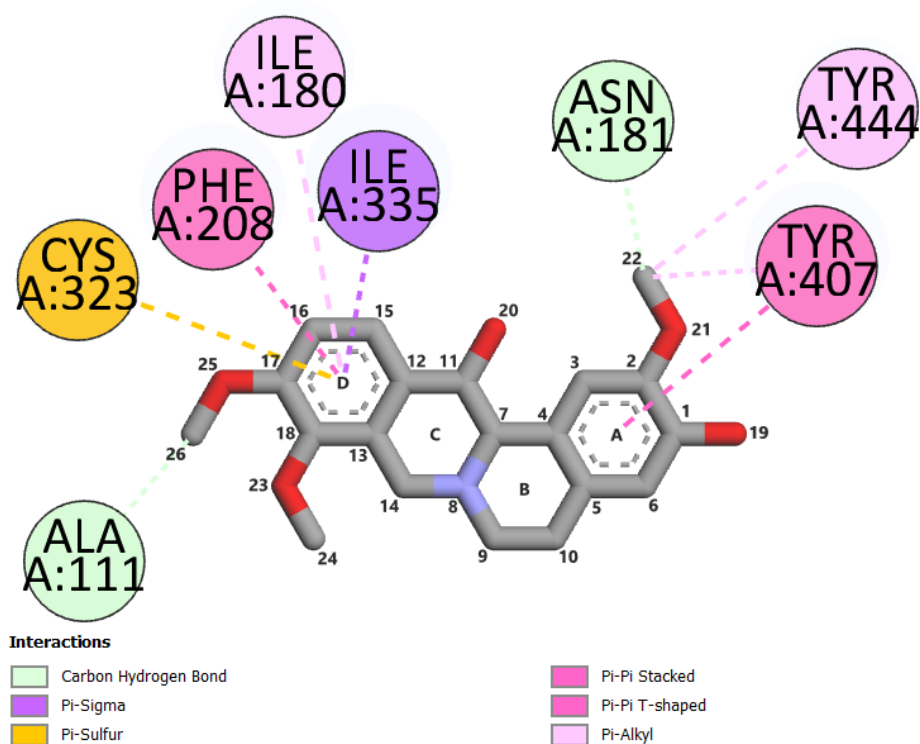


Figura 20 - Interação do alcaloide 13-hidroxi-discretinina com o sítio ativo da MAO-A (2D)

A interação da 7,8-didro-8-hidroxi-palmatina com o sítio ativo da enzima MAO-A demonstrou uma energia de ligação de -3,6 kcal/mol (Figura 21). O estudo dos modos de ligação (Figura 22 e Figura 23) revelou que o alcaloide interagiu com a

coenzima FAD600 (3,20 Å) e com os aminoácidos: ALA111, CYS323, ILE335, PHE208, TYR407 e VAL210. O anel aromático A formou interações  $\pi$ - $\sigma$  com ILE335 (3,71 Å) e  $\pi$ -enxofre com CYS323 (4,17 Å). Uma ligação C---H foi formada entre C21 e ALA111 (3,56 Å). C23 apresentou interações alquil com ALA111 (4,12 Å) e VAL210 (4,98 Å), bem como uma interação  $\pi$ -alquil com PHE208 (5,06 Å). Duas ligações de hidrogênio forte foram formadas entre O19, TYR407 (3,00 Å) e O24, TYR407 (3,20 Å).

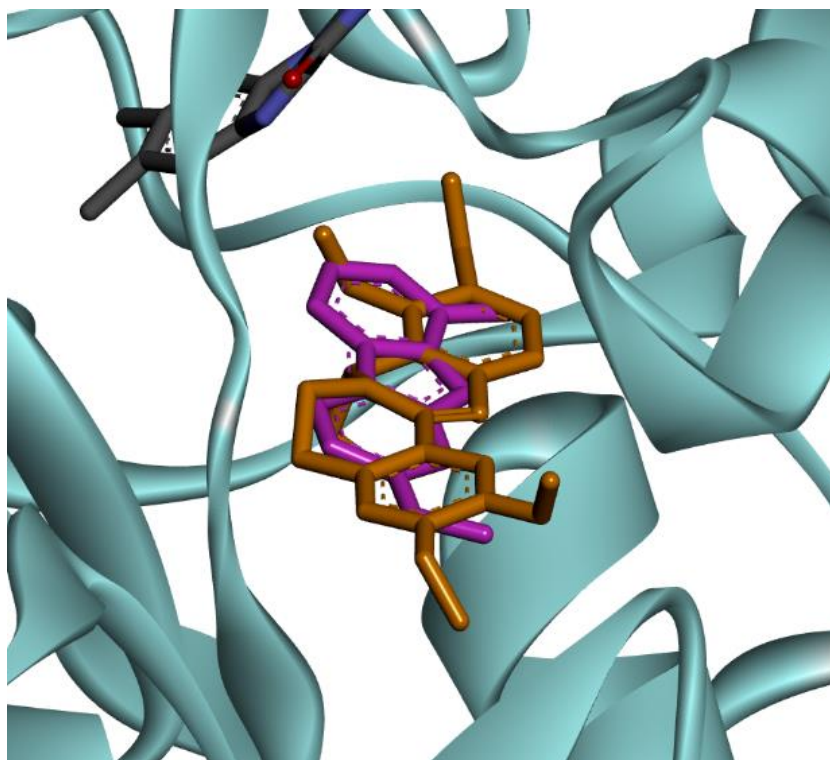


Figura 21 - Sobreposição da harmina (roxo) com o alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxi-palmatina (laranja) no sítio ativo da MAO-A



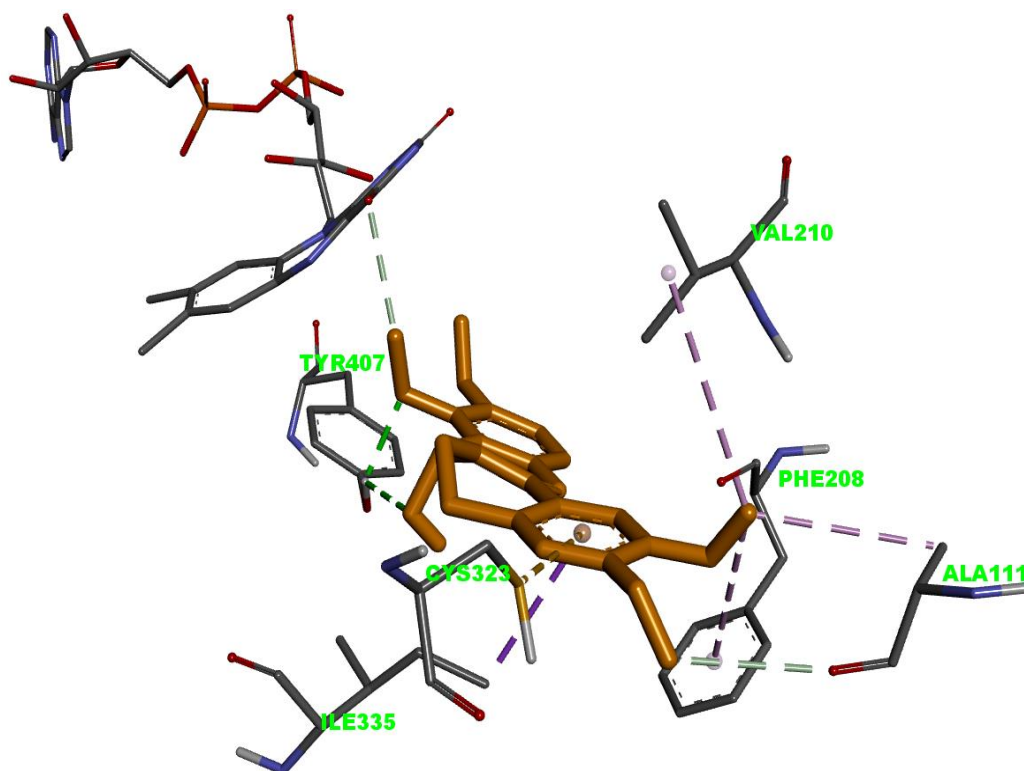


Figura 22 - Interação do alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxi-palmatina com o sítio ativo da MAO-A (3D)

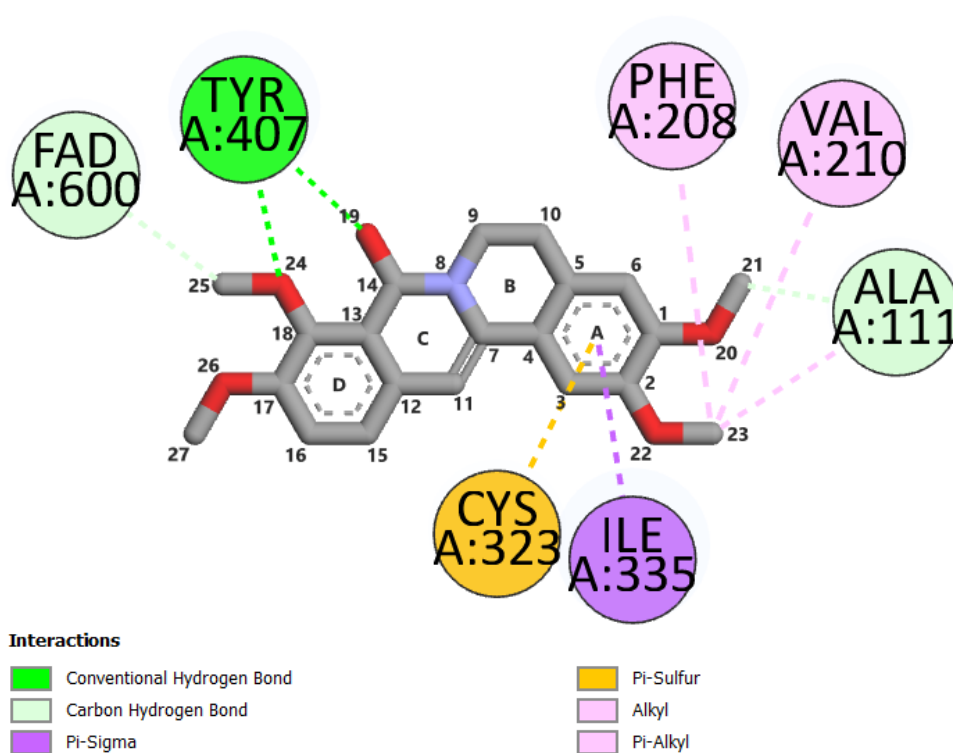


Figura 23 - Interação do alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxi-palmatina com o sítio ativo da MAO-A (2D)

Em relação a interação com o sítio ativo da MAO-B, a 13-hidroxi-discretinina demonstrou uma energia de ligação de -8,0 kcal/mol (Figura 24), ao passo que o seu ligante co-cristalizado (safinamida), revelou uma energia de ligação de -10,1 kcal/mol, após o redocking. Analisando os modos de ligação (Figura 25 e Figura 26), foi verificado que o alcaloide formava interações com os aminoácidos: ILE198, ILE199, ILE316, LEU164, LEU167, LEU171, LEU328, PHE103, PHE168, PHE343, PRO102, PRO104, TRP119, TYR60 e TYR326. O anel aromático A apresentou uma interação  $\pi$ -alquil com LEU171 (4,59 Å), assim como o anel aromático D com ILE199 (4,03 Å) e ILE316 (5,21 Å). O hidrogênio ligado ao O20 formou uma ligação de hidrogênio forte com ILE198 (2,64 Å). C22 formou uma interação alquil com LEU328 (4,38 Å) e  $\pi$ -alquil com PHE343 (5,00 Å), TYR60 (4,54 Å), TYR326 (4,64 Å). C24 apresentou interações alquil com LEU164 (4,67 Å), LEU167 (4,70 Å) e  $\pi$ -alquil com PHE168 (5,34 Å), TRP119 (5,47 Å). C26 estabeleceu uma ligação C---H com PRO102 (3,58 Å), interações alquil com ILE199 (4,19 Å), PRO104 (4,78 Å) e  $\pi$ -alquil com PHE103 (4,64 Å), TRP119 (5,17 Å).

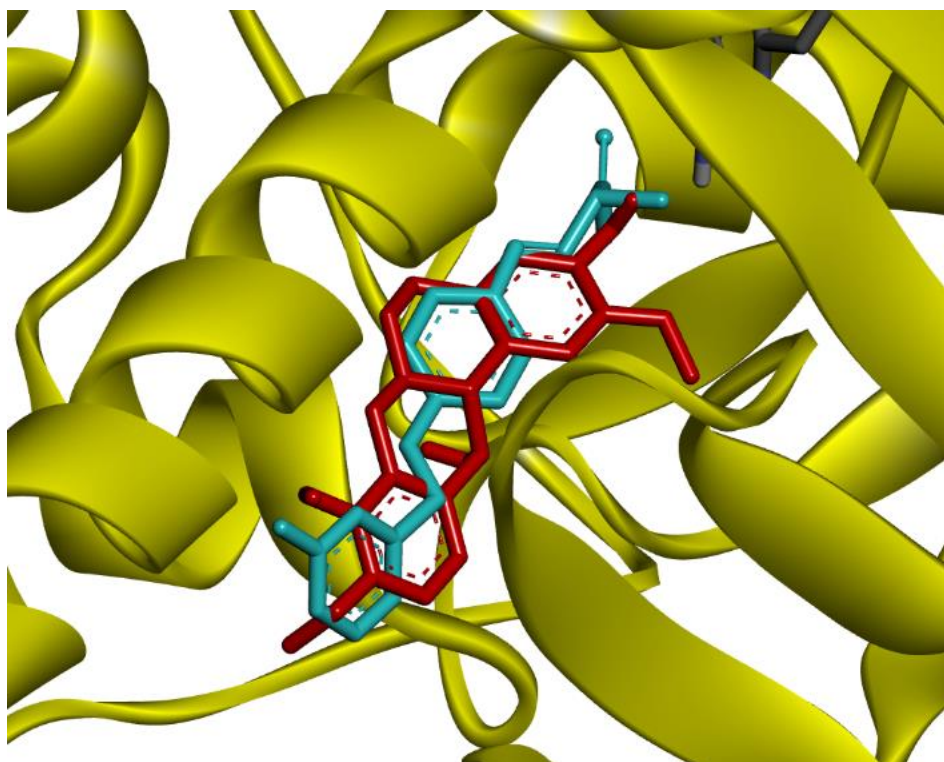


Figura 24 - Sobreposição da safinamida (azul claro) com o alcaloide 13-hidroxi-discretinina (vermelho) no sítio ativo da MAO-B

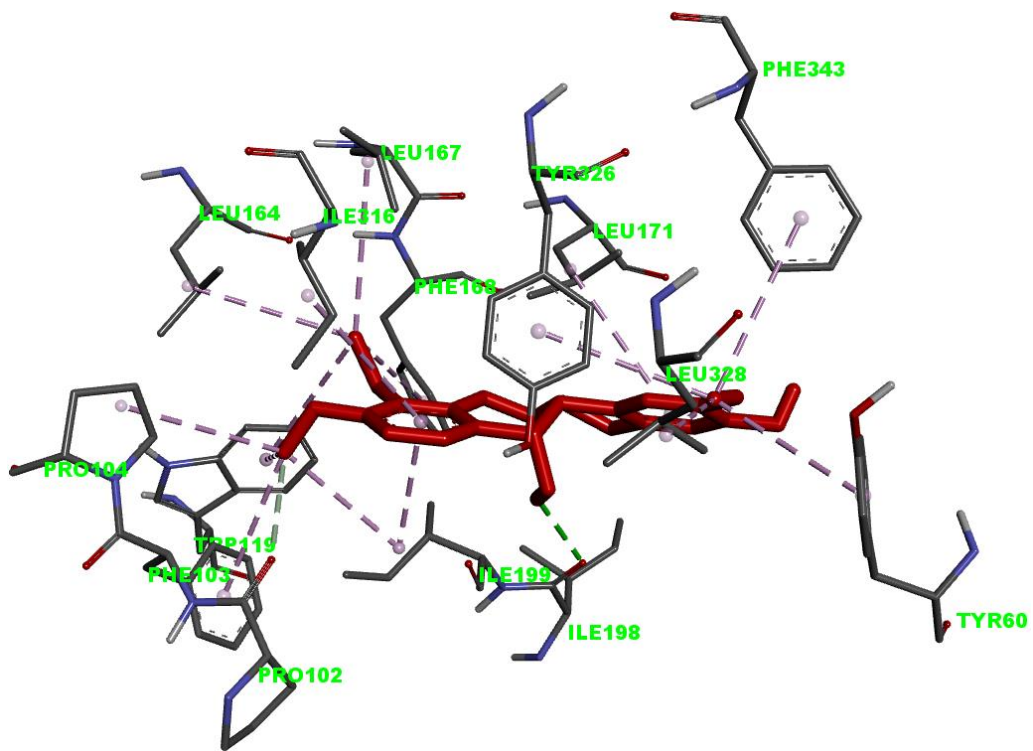


Figura 25 - Interações do alcaloide 13-hidroxi-discretinina no sítio ativo da MAO-B (3D)

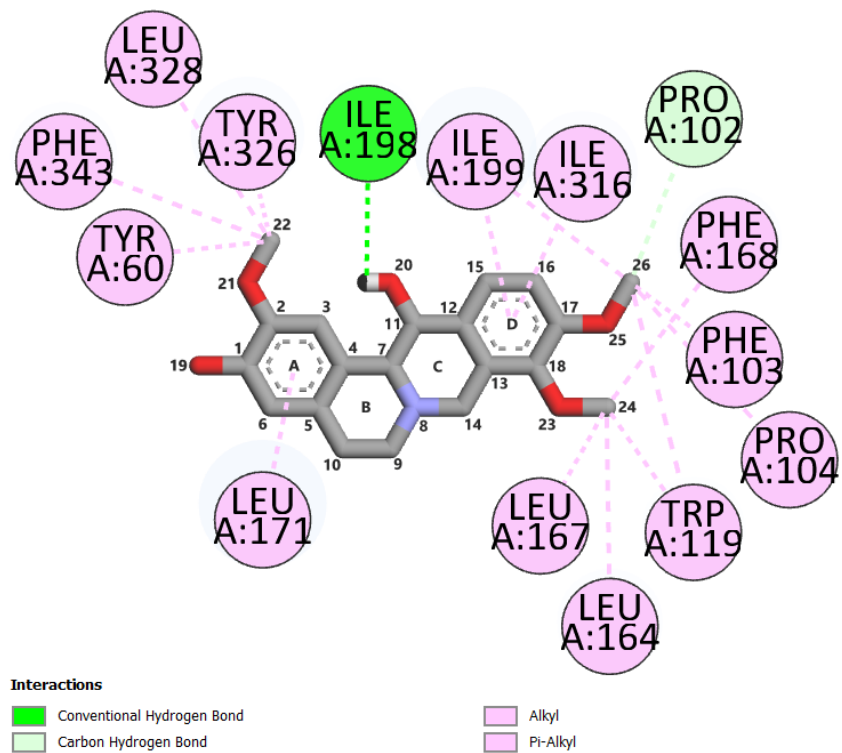


Figura 26 - Interações do alcaloide 13-hidroxi-discretinina no sítio ativo da MAO-B (2D)

Para a 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina, verificou-se que sua interação com a MAO-B apresentou uma energia de ligação de -5,7 kcal/mol (Figura 27). A avaliação dos modos de ligação (Figura 28 e Figura 29) expôs que o alcaloide interagiu com a coenzima FAD1502 (3,49 Å) e os aminoácidos: CYS172, ILE198, ILE199, ILE316, LEU88, LEU164, LEU171, PHE168, PHE343, PRO102, PRO104, TYR326 e TYR398. O anel aromático A estabeleceu interações  $\pi$ -alquil com ILE199 (3,85 Å) e LEU171 (5,45 Å), bem como o anel aromático D com LEU171 (4,54 Å). Uma ligação de hidrogênio forte foi estabelecida entre o hidrogênio ligado ao O19 e ILE198 (2,93 Å). C21 formou interações alquil com ILE316 (4,23 Å), LEU164 (4,50 Å) e PRO104 (4,72 Å). C23 apresentou formou ligações C---H com ILE199 (3,67 Å), PRO102 (3,66 Å), interações alquil com ILE316 (4,86 Å), LEU88 (5,48 Å) e  $\pi$ -alquil com TYR326 (5,14 Å). Uma ligação de hidrogênio forte foi formada entre O26 e TYR398 (2,93 Å). C27 estabeleceu interações  $\pi$ -alquil com PHE343 (4,57 Å) e TYR398 (4,26 Å).

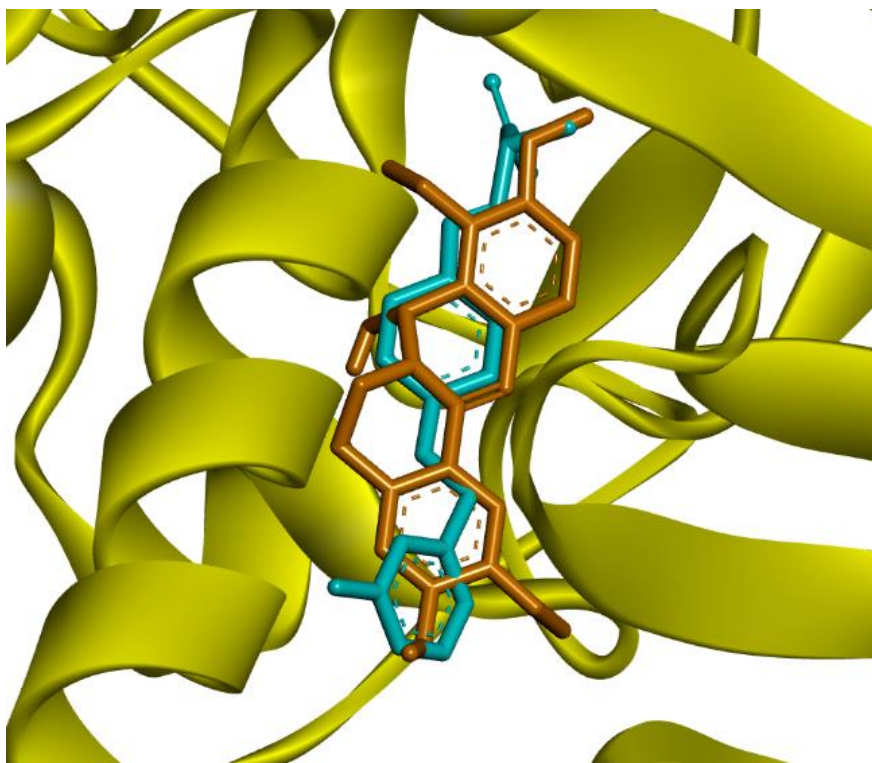


Figura 27 - Sobreposição da safinamida (azul claro) com o alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina (laranja) no sítio ativo da MAO-B

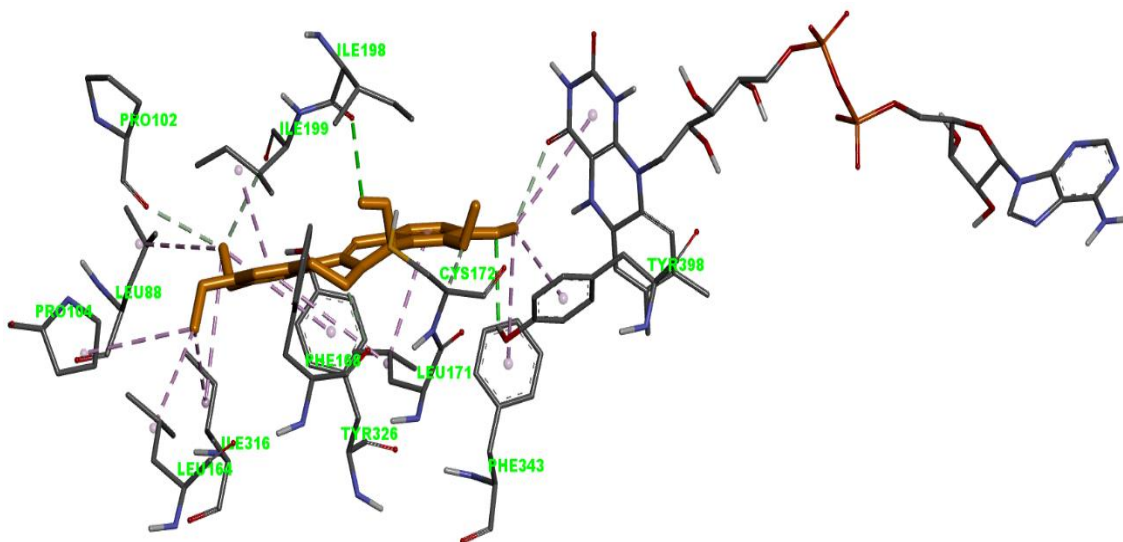


Figura 28 - Interações do alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxi-palmatina no sítio ativo da MAO-B (3D)

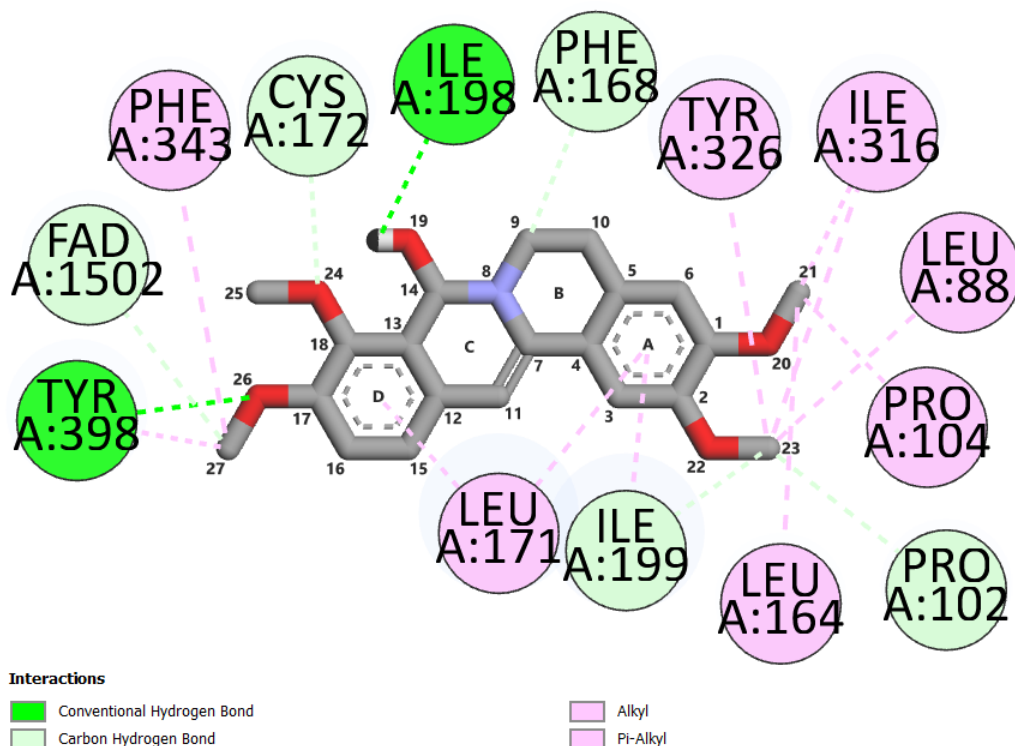


Figura 29 - Interações do alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxi-palmatina no sítio ativo da MAO-B (2D)

A interação da 13-hidroxi-discretinina com o sítio ativo da enzima ASH apresentou uma energia de ligação de -8,5 kcal/mol (Figura 30), enquanto o seu ligante co-cristalizado (camptotecina), após o processo de redocking, apresentou uma energia de ligação de -9,8 kcal/mol. A partir da análise dos modos de ligação (Figura 31 e Figura 32) observou-se que o alcaloide interagiu com os aminoácidos ARG117, ARG186, HIS146, ILE142, LEU115, LYS190 e PHE149, onde: o anel aromático A

formou interações  $\pi$ -alquil com ARG117 (5,49 Å) e LEU115 (4,70 Å); o anel aromático D apresentou interações  $\pi$ -alquil com ARG186 (4,73 Å) e  $\pi$ - $\sigma$  com ILE142 (3,87 Å); uma ligação C---H entre O19 e ARG117 (3,44 Å); C24 formou interações alquil com LYS190 (4,32 Å),  $\pi$ -alquil com HIS146 (5,29 Å) e uma ligação C---H com ARG186 (3,65 Å); C26 apresentou interações alquil com ILE142 (4,96 Å),  $\pi$ -alquil com PHE149 (4,45 Å), e  $\pi$ - $\sigma$  com HIS146 (3,49 Å).

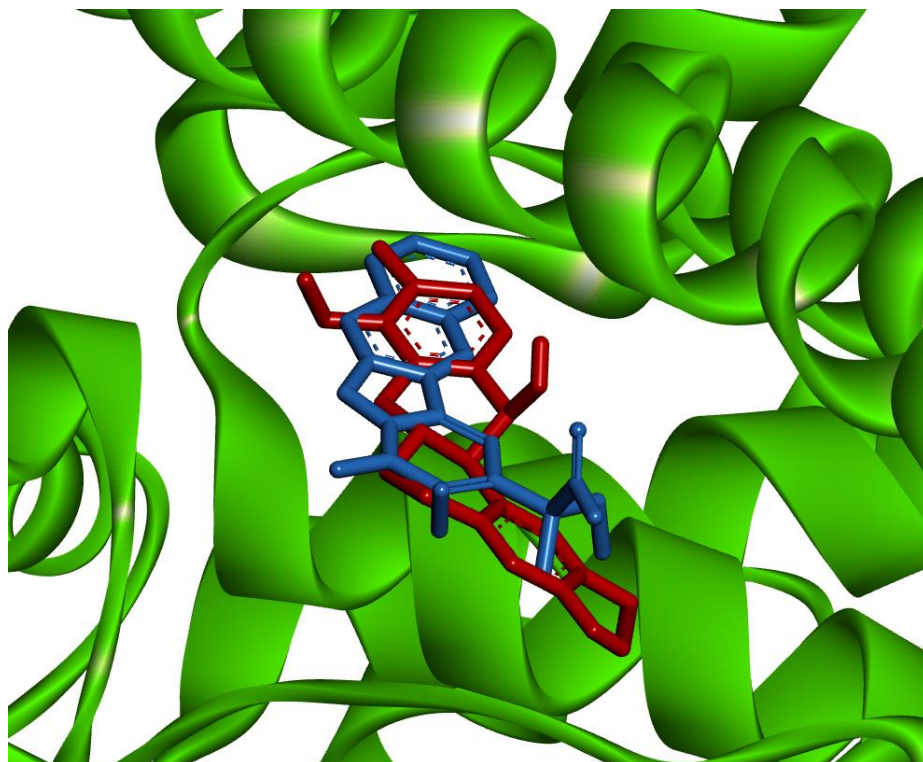


Figura 30 - Sobreposição da camptotecina (azul) com o alcaloide 13-hidroxi-discretinina (vermelho) no sítio ativo da ASH

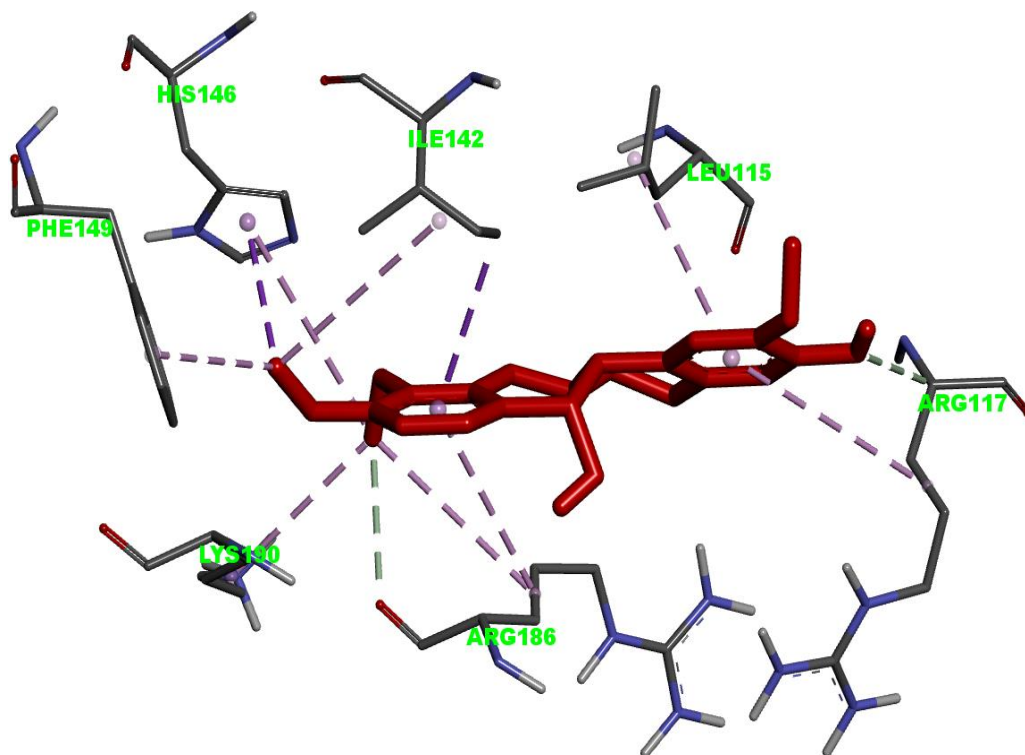


Figura 31 - Interações do alcaloide 13-hidroxi-discretinina no sítio ativo da ASH (3D)

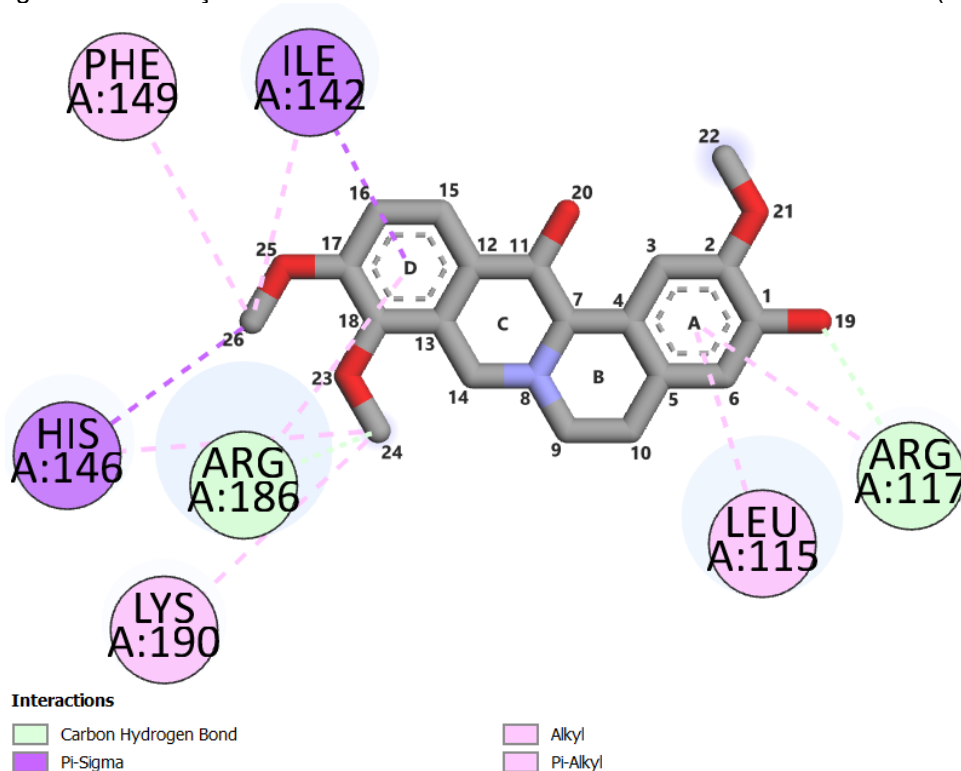


Figura 32 - Interações do alcaloide 13-hidroxi-discretinina no sítio ativo da ASH (2D)

A interação da 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina com o sítio ativo da enzima ASH mostrou uma energia de ligação de -8,1 kcal/mol (Figura 33) e a observação dos

modos de ligação (Figura 34 e Figura 35) revelou que o alcaloide apresentava interações com os aminoácidos ARG117, ARG186, GLY189, HIS146, ILE142, LEU115, LEU154, LEU182, LEU185, PHE149 e PHE157, onde: o anel aromático A formou interações  $\pi$ -alquil com ILE142 (4,51 Å),  $\pi$ - $\sigma$  com LEU185 (4,16 Å) e um empilhamento amida- $\pi$  com ARG186 (3,90 Å); o anel aromático D apresentou interações  $\pi$ -alquil com LEU115 (4,84 Å) e  $\pi$ -cátion com ARG186 (4,22 Å); uma ligação C---H entre C9 e LEU182 (3,60 Å) bem como O20 e GLY189 (3,02 Å); C21 apresentou interações alquil com LEU154 (4,89 Å) e ILE142 (4,26 Å),  $\pi$ -alquil com PHE149 (4,24 Å) e  $\pi$ - $\sigma$  com PHE157 (3,86 Å); C23 formou interações alquil com LYS190 (4,99 Å) e  $\pi$ -alquil com HIS146 (3,94 Å); uma ligação de hidrogênio forte entre O24 e ARG117 (3,07 Å); uma interação alquil entre C27 e ARG117 (4,41 Å).

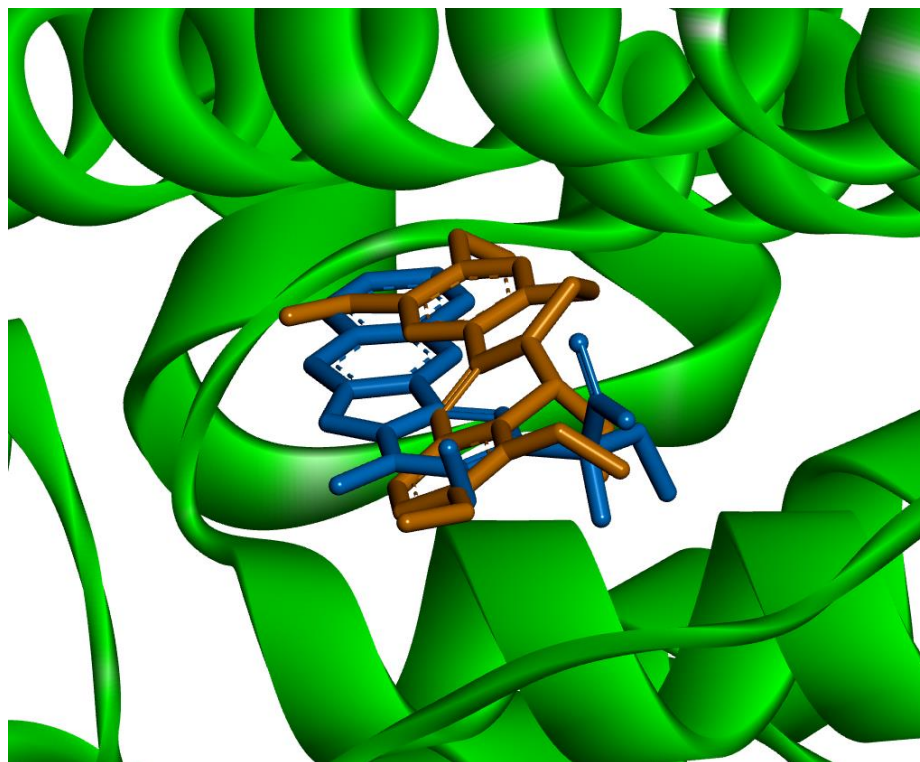


Figura 33 - Sobreposição da camptotecina (azul) com o alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxi-palmatina (laranja) no sítio ativo da ASH



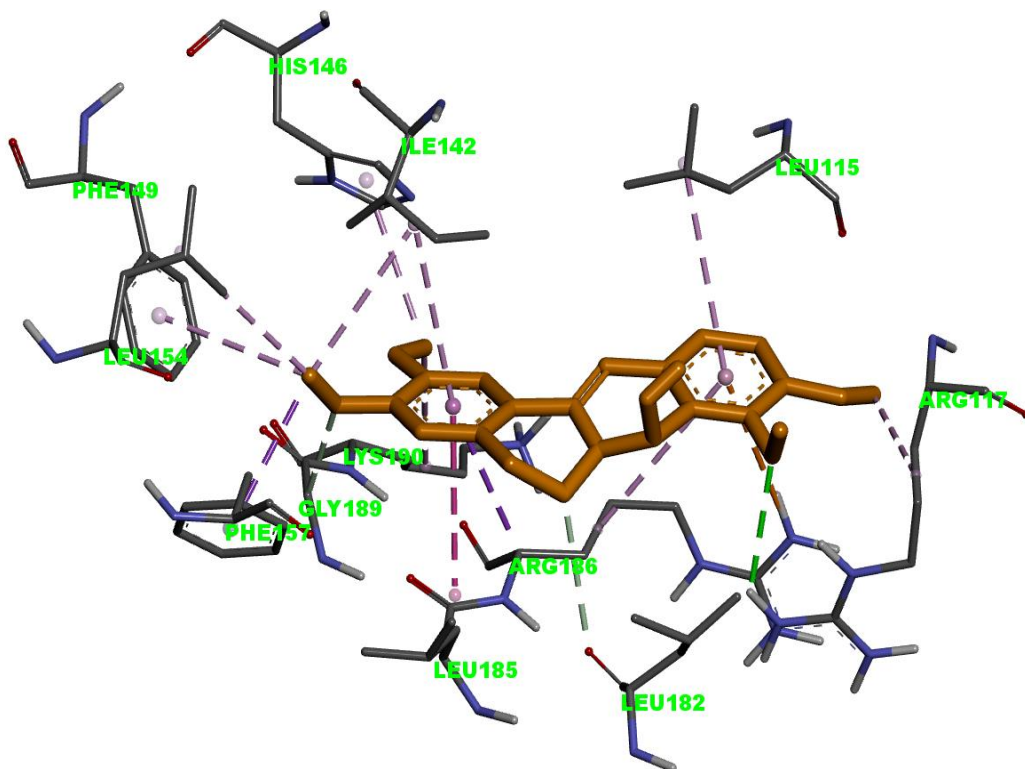


Figura 34 - Interações do alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina no sítio ativo da ASH (3D)

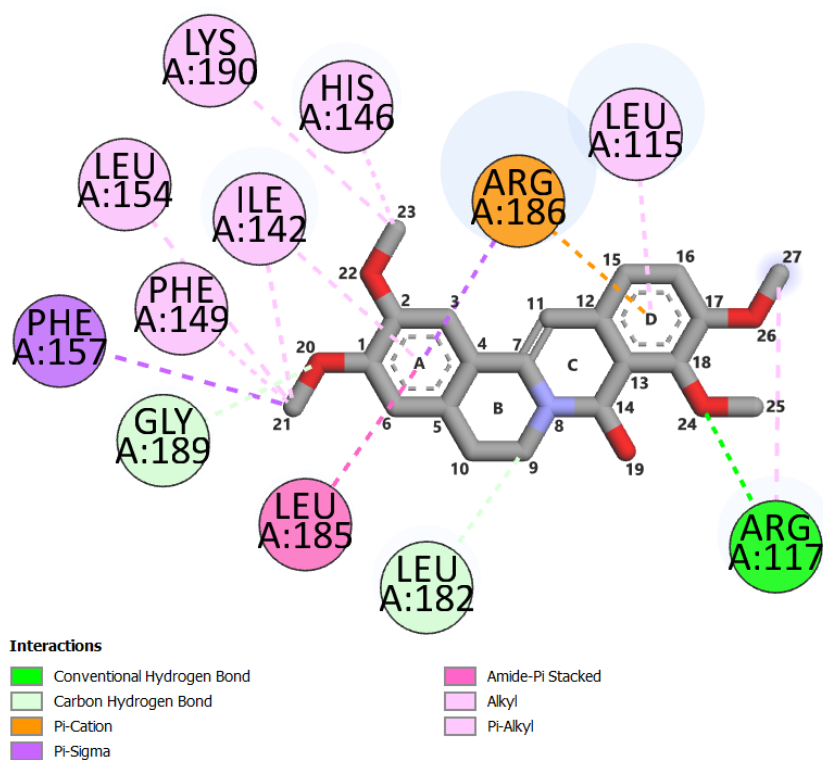


Figura 35 - Interações do alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina no sítio ativo da ASH (2D)

Dessa forma, apoiado nos valores de energia observados durante a interação dos alcaloides 13-hidroxi-discretinina e 7,8-diidro-8-hidroxi-palmatina com os sítios ativos das enzimas MAO-A (-2,4 e -3,6 kcal/mol, respectivamente) e MAO-B (-8,0 e -5,7 kcal/mol), foi verificado que ambos os alcaloides demonstraram interações mais eficazes com o sítio ativo da MAO-B em contraste com o sítio ativo da MAO-A, sustentando sua atividade inibitória para tratar doenças neurológicas vinculadas a uma quantidade irregular de MAO-B no organismo, com ênfase na 13-hidroxi-discretinina que demonstrou uma melhor energia de docagem. Ainda, os valores de energia de ligação encontrados quando tais alcaloides interagiram com o sítio ativo da ASH são satisfatórios (-8,5 e -8,1 kcal/mol, respectivamente), indicando que ambos possuem seus transportes favorecidos pela corrente sanguínea, o que contribui para sua atividade biológica.

## CONCLUSÃO

As moléculas 13-hidroxi-discretinina e 7,8-diidro-8-hidroxi-palmatina, previamente isoladas de *Guatteria friesiana*, foram extensivamente caracterizadas usando abordagens teórico-computacionais, investigando suas propriedades eletrônicas, reativas e farmacológicas. Os baixos valores dos gaps de energia entre os orbitais HOMO e LUMO bem como da dureza sugerem que ambas as moléculas são altamente reativas, indicando um potencial farmacológico. As otimizações em diferentes ambientes de solvatação revelaram que a variação da constante dielétrica do meio afeta os parâmetros de intervalo energético entre os orbitais HOMO-LUMO, ionização, afinidade eletrônica e reatividade global das estruturas, mostrando-se mais reativas em acetona e menos reativas em meio aquoso. A análise do mapa de potencial eletrostático (MPE), energia de ionização média local (EIML) e índice de Fukui permitiu identificar os locais suscetíveis a ataques nucleofílicos, eletrofílicos e de radicais livres, localizados nos anéis A e D para 13-hidroxi-discretinina, e nos anéis B e C para 7,8-diidro-8-hidroxi-palmatina. Os cálculos de energia livre de solvatação revelaram valores negativos para todos os solventes testados, indicando que ambas as estruturas são solúveis nesses solventes, com destaque para a acetona, que apresentou o menor valor para ambas as estruturas em relação aos outros solventes testados. As simulações de acoplamento molecular com as enzimas MAO-A e MAO-

B indicaram uma preferência das duas estruturas em inibir a enzima MAO-B, associada à doença de Parkinson. Especificamente, a molécula 13-hidroxi-discretinina apresentou uma energia de ligação de -8.0 kcal/mol. As simulações de interação com o sítio ativo da albumina sérica humana (ASH) indicaram que ambas as estruturas têm suas interações com a enzima favorecidas, com ênfase para o alcaloide 13-hidroxi-discretinina, que apresentou menor energia de ligação (-8,5 kcal/mol) do que o alcaloide 7,8-diidro-8-hidroxipalmatina (-8,1 kcal/mol), com a ASH. Portanto, a utilização de métodos quântico-computacionais bem como simulações de docking molecular foram relevantes pois não só determinaram as várias propriedades eletrônicas de tais alcaloides como também avaliaram as prováveis interações destes com o sítio ativo das enzimas-alvo de forma precisa e eficaz.

## REFERÊNCIAS

ABEYRATHNE, E. D. N. S.; AHN, H. Y. L. D. U. Egg white proteins and their potential use in food processing or as nutraceutical and pharmaceutical agents—a review. **Poultry Science**, v. 92, n. 12, p. 3292–3299, 2013.

ADAMS, W. R. High-accuracy detection of early Parkinson's Disease using multiple characteristics of finger movement while typing. **PLoS ONE**, v. 12, n. 11, p. e0188226–e0188226, 2017.

ALEXANDER, G. E. Biology of Parkinson's disease: pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder, **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 6, n. 3, p. 259–280, 2004.

ALIBAKHSHI, A.; HARTKE, B. Improved prediction of solvation free energies by machine-learning polarizable continuum solvation model. **Nature Communications**, v. 12, p. 3584, 2021.

AL-OTAIBI, J. S.; COSTA, R. A.; COSTA, E. V.; TANANTA, V. L.; MARY, Y. S.; MARY, Y. S. Insights into solvation, chemical reactivity, structural, vibrational and anti-hypertensive properties of a thiazolopyrimidine derivative by DFT and MD simulations. **Structural Chemistry**, v. 33, n. 4, p. 1271–1283, 2022.

BINDA, C.; VINSON, P. N.; HUBÁLEK, F.; EDMONDSON, D. E.; MATTEVI, A. Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders. **Nature Structural Biology**, v. 9, n. 1, p. 22–26, 2001.

BINDA, C.; WANG, J.; PISANI, L.; CACCIA, C.; CAROTTI, A.; SALVATI, P.; EDMONDSON, D. E.; MATTEVI, A. Structures of Human Monoamine Oxidase B Complexes with Selective Noncovalent Inhibitors: Safinamide and Coumarin Analogs. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 50, n. 23, p. 5848–5852, 2007.

BULAT, F. A.; CHAMORRO, E.; FUENTEALBA, P.; TORO-LABBÉ, A. Condensation of frontier molecular orbital Fukui functions. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 108, n. 2, p. 342-349, 2004.

CHEN, R.; WENG, Z. Docking unbound proteins using shape complementarity, desolvation, and electrostatics. **Proteins**, v. 47, n. 3, p. 281-294, 2002.

COHEN, A. J.; MORI-SÁNCHEZ, P.; YANG, W. Insights into Current Limitations of Density Functional Theory. **Science**, v. 321, n. 5890, p. 792–794, 2008.

COSTA, R. A. New insights into structural, electronic, reactivity, spectroscopic and pharmacological properties of Bergenin: Experimental, DFT calculations, MD and docking simulations. **Journal of Molecular Liquids**, v. 330, p. 115625, 2021.

DOMINGO, L. R.; PÉREZ, P. The nucleophilicity N index in organic chemistry. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 9, n. 20, p. 7168-7175, 2011

EDMONDSON, D. E.; BINDA, C.; WANG, J.; UPADHYAY, A. K.; MATTEVI, A. Molecular and Mechanistic Properties of the Membrane-Bound Mitochondrial Monoamine Oxidases. **Biochemistry**, v. 48, n. 20, p. 4220–4230, 2009.

EL-FAKHANARY, E. M.; ABU-SERIE, M. M.; LITUS, E. A.; PERMYAKOV, S. E.; PERMYAKOV, E. A.; UVERSKY, V. N.; REDWAN, E. M. The Use of Human, Bovine, and Camel Milk Albumins in Anticancer Complexes with Oleic Acid. **The Protein Journal**, v. 37, n. 3, p. 203–215, 2018.

EYCK, L. F.; MANDELL, J.; ROBERTS, V. A.; PIQUE, M. E. Surveying molecular interactions with DOT. **Proceedings of the 1995 ACM/IEEE conference on Supercomputing**, p. 22-es, 1995.

FANALI, G.; MASI, A.; TREZZA, V.; MARINO, M.; FASANO, M.; ASCENZI, P. Human serum albumin: From bench to bedside. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 33, n. 3, p. 209–290, 2012.

FEHÉR, P. P.; STIRLING, A. Assessment of reactivities with explicit and implicit solvent models: QM/MM and gas-phase evaluation of three different Ag-catalysed furan ring formation routes. **New Journal of Chemistry**, v. 43, n. 39, p. 15706–15713, 2019.

FOLLMER, C.; BEZERRA, J. Fármacos multifuncionais: monoamina oxidase e  $\alpha$ -sinucleína como alvos terapêuticos na doença de Parkinson. **Química Nova**, v. 36, n. 2, p. 306–313, 2013.

GABA, S. et al. An insight into the medicinal attributes of berberine derivatives: A review. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 38, p. 116143–116143, 2021.

GASTEIGER, J.; LI, X.; RUDOLPH, C.; SADOWSKI, J.; ZUPAN, J. Representation of Molecular Electrostatic Potentials by Topological Feature Maps. **Journal of the American Chemical Society**, v. 116, n. 11, p. 4608-4620, 1994.

GHUMAN, J.; ZUNSZAIN, P. A.; PETITPAS, I.; BHATTACHARYA, A. A.; OTAGIRI, M.; CURRY, S. Structural Basis of the Drug-binding Specificity of Human Serum Albumin. **Journal of Molecular Biology**, v. 353, n. 1, p. 38–52, 2005.

GONÇALVES, M. A.; BORGES, W. M. S. Teoria do Funcional de Densidade (TFD): Uma Aplicação em Agentes de Contraste. **Ciência ET Praxis**, v. 15, n. 30, p. 16–24, 2022.

HALPERIN, I; MA, B; WOLFSON, H; NUSSINOV, R. Principles of docking: An overview of search algorithms and a guide to scoring functions. **Proteins**, v. 47, n. 4, p. 409-443, 2002.

HUANG, S. Y.; ZOU, X. Advances and Challenges in Protein-Ligand Docking. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 11, n. 8, p. 3016–3034, 2010.

HYUN-GIL, S. [Computer-assisted New Drug Development (CADD)] Solvation free energy. **Biological Research Information Center**, 2017. Disponível em: <https://www.ibric.org/myboard/read.php?id=282633&Board=news>. Acesso em: 27 jun. 2023.

JAVITCH, J. A.; D'AMATO, R. J.; STRITTMATTER, S. M.; SNYDER, S. H. Parkinsonism-inducing neurotoxin, N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 -tetrahydropyridine: uptake of the metabolite N-methyl-4-phenylpyridine by dopamine neurons explains selective toxicity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 82, n. 7, p. 2173–2177, 1985.

JENNER, P. Oxidative stress in Parkinson's disease. **Annals of Neurology**, v. 53, n. S3, p. S26–S38, 2003.

KALRA, H.; ADDA, C. H.; LIEM, M.; ANG, C.-S.; MECHLER, A.; SIMPSON, R. J.; HULETT, M. D.; MATHIVANAN, S. Comparative proteomics evaluation of plasma exosome isolation techniques and assessment of the stability of exosomes in normal human blood plasma. **Proteomics**, v. 13, n. 22, p. 3354–3364, 2013.

LU, T.; CHEN, F. Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer. **Journal Of Computational Chemistry**, v. 33, n. 5, p. 580-592, 2012.

LIM, H.; JUNG, Y. MLSolvA: solvation free energy prediction from pairwise atomistic interactions by machine learning. **Journal of Cheminformatics**, v. 13, p. 56, 2021.

LONE, S. H.; JAMEEL, S.; BHAT, M. A.; LONE, R. A.; BUTCHER, R. J.; BHAT, K. A. Synthesis of an unusual quinazoline alkaloid: theoretical and experimental investigations of its structural, electronic, molecular and biological properties. **RSC advances**, v. 8, n. 15, p. 8259-8268, 2018.

MAKKAR, P.; GHOSH, N. N. A review on the use of DFT for the prediction of the properties of nanomaterials. **RSC Advances**, v. 11, n. 45, p. 27897–27924, 2021.

MARENICH, A. V.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined

by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 113, n. 18, p. 6378–6396, 2009.

MARTÍNEZ, J. I. A. Why is the dual descriptor a more accurate local reactivity descriptor than Fukui functions? **Journal of Mathematical Chemistry**, v. 53, n. 2, p. 451-465, 2015.

MORRIS, G. H.; LIM-WILBY, M. Molecular Docking. In: KUKOL, A. **Molecular Modeling of Proteins**. Humana Press, 402 p, 2008.

PARR, R. G; DONNELLY, R. A.; LEVY, M.; PALKE, W. E. Electronegativity: The density functional viewpoint. **Journal of Chemical Physics**, v. 68, n. 8, p. 3801–3807, 1978.

PEREIRA, D. H.; LA PORTA, F. A.; SANTIAGO, R. T.; GARCIA, D. R.; RAMALHO, T. C. Novas perspectivas sobre o papel dos orbitais moleculares de fronteira no estudo da reatividade química: uma revisão. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 2, p. 425-453, 2016.

Peters T. **All About Albumin: Biochemistry, Genetics and Medical Application**. Academic Press Limited; Cambridge, MA, USA: 1995.

POLITZER, P.; MURRAY, J. S. An Occam's razor approach to chemical hardness: lex parsimoniae. **Journal of Molecular Modeling**, v. 24, n. 12, 2018.

PUCCI, R.; ANGILELLA, G. G. N. Density functional theory, chemical reactivity, and the Fukui functions. **Foundations of Chemistry**, v. 24, n. 1, p. 59–71, 2022.

RIZEK, P.; KUMAR, N.; JOG, M. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. **Canadian Medical Association Journal**, v. 188, n. 16, p. 1157–1165, 2016.

SON, S.-Y.; MA, J.; KONDOU, Y.; YOSHIMURA, M.; YAMASHITA, E.; TSUKIHARA, T. Structure of human monoamine oxidase A at 2.2-Å resolution: The control of opening the entry for substrates/inhibitors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 15, p. 5739–5744, 2008.

SOUZA, S. F.; FERNANDES, P. A.; RAMOS, M. J. Protein-ligand docking: current status and future challenges. **Proteins**, v. 65, n. 1, p. 15-26, 2006.

TAYYAB, S.; FERROZ, S. R. Serum albumin: clinical significance of drug binding and development as drug delivery vehicle. **Advances in Protein Chemistry and Structural Biology**, p. 193–218, 2021.

TENORIO, Y.; SANTOYO, A. H.; ALTUZAR, V.; CID, H. V.; BARRERA, C. M. Protein-Protein and Protein-Ligand Docking. In: OGAWA, T. **Protein Engineering – Technology and Application**. InTech, 187 p, 2013.

TOVCHIGRECHKO. A.; VAKSER, I. A. GRAMM-X public web server for protein-protein docking. **Nucleic Acids Research**, v. 34, p. W310–W314, 2006.

TRIPATHI, A.; BANKAITIS, V. A. Molecular Docking: From Lock and Key to Combination Lock. **Journal of Molecular Medicine and Clinical Applications**, v. 2, n. 1, 2017.

TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal Of Computational Chemistry**, v. 31, n. 2, p. 455-461, 2010.

UZZAMAN, M.; SHAWON, J.; SIDDIQUE, Z. A. Molecular docking, dynamics simulation and ADMET prediction of Acetaminophen and its modified derivatives based on quantum calculations. **Springer Nature Applied Sciences**, v. 1, n. 11, 2019.

VAKSER I. A. Evaluation of GRAMM low-resolution docking methodology on the hemagglutinin-antibody complex. **Proteins**, v. Suppl 1, 1997.

VENKATESH, G.; KAMAL, C.; VENNILA, P.; GOVINDARAJU, M.; MARY, Y. S.; ARMAKOVIC, S.; ARMAKOVIC, S. J.; KAYA, S.; PANICKER, C. Y. Molecular dynamic simulations, ALIE surface, Fukui functions geometrical, molecular docking and vibrational spectra studies of tetra chloro p and m-xylene. **Jornal of Molecular Structure**, v. 1171, p. 253–267, 2018.

WANG, Z.; HO, J. X.; RUBLE, J. R.; ROSE, J.; RÜKER, F.; ELLENBURG, M.; MURPHY, R.; CLICK, J.; SOISTMAN, E.; WILKERSON, L.; CARTER, D. C. Structural studies of several clinically important oncology drugs in complex with human serum albumin. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1830, n. 12, p. 5356–5374, 2013.

WERNECK, A. L. Doença de Parkinson: etiopatogenia, clínica e terapêutica. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 9, n. 1, 2010.

XU, Q.; JIANG, M.; GU, S.; WANG, F.; YUAN, B. Early Life Stress Induced DNA Methylation of Monoamine Oxidases Leads to Depressive-Like Behavior. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, 2020.

YOUDIM, M. B. H.; BAKHLE, Y. S. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. **British Journal of Pharmacology**, v. 147, n. S1, p. S287–S296, 2006.

YU, J.; NEIL QIANG SU; YANG, W. Describing Chemical Reactivity with Frontier Molecular Orbitals. **Journal of the American Chemical Society – Au**, v. 2, n. 6, p. 1383–1394, 2022.

ZHANG, J.; ZHANG, H.; WU, T.; WANG, Q.; SPOEL, D. Comparison of Implicit and Explicit Solvent Models for the Calculation of Solvation Free Energy in Organic Solvents. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 13, n. 3, p. 1034–1043, 2017.

ZILIĆ, S.; BARAC, M.; PEŠIĆ, M.; DODIG, D.; IGNJATOVIĆ-MIČIĆ, D. Characterization of Proteins from Grain of Different Bread and Durum Wheat Genotypes. **International Journal of Molecular Science**, v. 12, n. 9, p. 5878–5894, 2011.