

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E
TECNOLÓGICA INSTITUTO FEDERAL DE GOIÁS
CÂMPUS ANÁPOLIS

CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

**Estudo teórico do mecanismo de interação da dopamina e o radical
hidroxila usando dinâmica molecular de Born-Oppenheimer**

Discente: Samanta Araújo de Matos Oliveira

Orientadora: Dra. Lilian T. F. M. Camargo

Anápolis-GO
2025

Samanta Araújo de Matos Oliveira

Estudo teórico do mecanismo de interação da dopamina e o radical hidroxila usando dinâmica molecular de Born-Oppenheimer

Trabalho de Conclusão do Curso, apresentado à Coordenação do Curso Superior de Licenciatura em Química do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás – Campus Anápolis, como parte das exigências do curso para obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientadora: Dra. Lilian T. F. M. Camargo.

Anápolis-GO
2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

OLIVEIRA, Samanta Araújo de Matos.

G635e Estudo teórico do mecanismo de interação da dopamina e o radical hidroxila usando dinâmica molecular de Born-Oppenheimer. / Samanta Araújo de Matos Oliveira. – Anápolis: IFG, 2025.
41 f. il. color.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Lilian T. F. M. Camargo.

Trabalho de Conclusão de Curso – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás: Campus Anápolis – Licenciatura em Química, 2025.

1. Dopamina. 2. Radical Hidroxila. 3. Índice de Fukui. 4. DFT e BOMD.

I. CAMARGO, Lilian T. F. M. (orient.).

II. Título

CDD 547



INSTITUTO FEDERAL
Goiás

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
SISTEMA INTEGRADO DE BIBLIOTECAS

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAÇÃO NO REPOSITÓRIO DIGITAL DO IFG - ReDi IFG

Com base no disposto na Lei Federal nº 9.610/98, AUTORIZO o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás, a disponibilizar gratuitamente o documento no Repositório Digital (ReDi IFG), sem ressarcimento de direitos autorais, conforme permissão assinada abaixo, em formato digital para fins de leitura, download e impressão, a título de divulgação da produção técnico-científica no IFG.

Identificação da Produção Técnico-Científica

- | | |
|--|---|
| ☐ Tese | ☐ Artigo Científico |
| ☐ Dissertação | ☐ Capítulo de Livro |
| ☐ Monografia – Especialização | ☐ Livro |
| ☒ TCC - Graduação | ☐ Trabalho Apresentado em Evento |
| ☐ Produto Técnico e Educacional - Tipo: _____ | |

Nome Completo do Autor: Samanta Araújo de Matos Oliveira

Matrícula: 20211060020412

Título do Trabalho: Estudo teórico do mecanismo de interação da dopamina e o radical hidroxila usando dinâmica molecular de Born-Oppenheimer

Autorização - Marque uma das opções

1. (X) Autorizo disponibilizar meu trabalho no Repositório Digital do IFG (acesso aberto);
2. () Autorizo disponibilizar meu trabalho no Repositório Digital do IFG somente após a data ____/____/____ (Embargo);
3. () Não autorizo disponibilizar meu trabalho no Repositório Digital do IFG (acesso restrito).

Ao indicar a opção **2 ou 3**, marque a justificativa:

- () O documento está sujeito a registro de patente.
() O documento pode vir a ser publicado como livro, capítulo de livro ou artigo.
() Outra justificativa: _____

DECLARAÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO NÃO-EXCLUSIVA

O/A referido/a autor/a declara que:

- i. o documento é seu trabalho original, detém os direitos autorais da produção técnico-científica e não infringe os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade;
- ii. obteve autorização de quaisquer materiais inclusos no documento do qual não detém os direitos de autor/a, para conceder ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás os direitos requeridos e que este material cujos direitos autorais são de terceiros, estão claramente identificados e reconhecidos no texto ou conteúdo do documento entregue;
- iii. cumpriu quaisquer obrigações exigidas por contrato ou acordo, caso o documento entregue seja baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás.

Anápolis, 07/ Abril/ 2025.

Samanta Araújo de Matos Oliveira

Assinatura do Autor e/ou Detentor dos Direitos Autorais

Samanta Araújo de Matos Oliveira

Estudo teórico do mecanismo de interação da dopamina e o radical hidroxila usando dinâmica molecular de Born-Oppenheimer

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Química do Instituto Federal de Goiás – IFG – Câmpus Anápolis, como parte das exigências do curso de Licenciatura em Química para obtenção do título de licenciado em Química.
Área de concentração: Química Teórica.

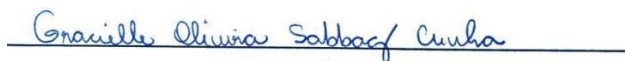
Aprovada em 21 de Março de 2025.



Prof. Dra. Lilian Tatiane F. M. Camargo (Orientadora)
IFG – Câmpus Anápolis



Prof. Dra. Rejane Dias Pereira Mota
IFG – Câmpus Anápolis



Prof. Dra. Gracielle Oliveira Sabbag Cunha
IFG – Câmpus Anápolis

Anápolis - GO
2025

Pois é grande SENHOR, e mui digno de ser louvado, e mais tremendo É do que todos os deuses.

1 Crônicas 16:25

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, toda honra e toda glória! Sem Ele, nada disso seria possível. Durante toda minha caminhada acadêmica, enfrentei desafios, momentos de incerteza e dificuldades, mas Sua presença sempre me fortaleceu e guiou meus passos.

“Confia no Senhor de todo o teu coração, e não te estribes no teu próprio entendimento. Reconhece-o em todos os teus caminhos, e ele endireitará as tuas veredas.” (Provérbios 3: 5-6)

A professora Dra. Lilian T. F. M. Camargo, por sua orientação, paciência e apoio fundamental no desenvolvimento deste trabalho.

Ao IFG pelo desenvolvimento não só do TCC, mas da graduação em si.

A UEG pelo apoio no desenvolvimento do TCC.

Agradeço a minha mãe: Francisca Maria de Araújo, pelo seu incentivo que foi essencial para que eu seguisse em frente, mesmo nos momentos mais difíceis.

Ao meu esposo Gabriel Oliveira Silva, pela compreensão, pelo seu incentivo e seu amor.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para que este trabalho se tornasse realidade, meu sincero agradecimento.

RESUMO

A dopamina é um neurotransmissor sintetizado por neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra. Ela desempenha um papel fundamental em funções como o controle motor e cognição. Sua desregulação está associada a uma variedade de condições, incluindo doenças neurodegenerativas como Parkinson e Alzheimer, bem como distúrbios como a esquizofrenia. O estresse oxidativo, resultante da produção excessiva de radicais livres e/ou deficiência dos sistemas antioxidantes, reconhecido como um fator chave no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, pode causar danos celulares e neuroinflamação. Existem vários trabalhos experimentais sobre dopamina e o radical hidroxila, no entanto, há uma escassez de pesquisas teóricas que explorem as interações moleculares envolvidas nesses processos. Neste contexto, o presente estudo empregou a Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer, em conjunto com a Teoria Funcional da Densidade, para investigar o mecanismo de interação entre a dopamina e o radical hidroxila. Para isso, foram calculados os índices de Fukui e realizadas simulações empregando Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer, em conjunto com a Teoria Funcional da Densidade. Os resultados dos índices de Fukui indicaram que os dois hidrogênios ligados ao nitrogênio (grupo amina), e o hidrogênio ligado ao oxigênio (grupo fenólico), são os mais suscetíveis ao ataque radicalar. Foram realizadas simulações variando a velocidade de aproximação do radical hidroxila, evidenciando que velocidades mais altas resultam na degradação da molécula, enquanto velocidades menores favorecem interações específicas, como a formação de água. Esses achados ampliam a compreensão dos mecanismos de interação entre o radical hidroxila e a dopamina em nível molecular.

Palavras-chave: Dopamina, Radical Hidroxila, Índice de Fukui, DFT e BOMD.

ABSTRACT

Dopamine is a neurotransmitter synthesized by dopaminergic neurons located in the substantia nigra. It plays a fundamental role in functions such as motor control and cognition. Its dysregulation is associated with various conditions, including neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's, as well as disorders like schizophrenia. Oxidative stress, resulting from excessive free radical production and/or deficiencies in antioxidant systems, is recognized as a key factor in the development of neurodegenerative diseases, as it can cause cellular damage and neuroinflammation. There are several experimental studies on dopamine and the hydroxyl radical; however, there is a scarcity of theoretical research exploring the molecular interactions involved in these processes. In this context, the present study employed Born-Oppenheimer Molecular Dynamics in conjunction with Density Functional Theory to investigate the interaction mechanism between dopamine and the hydroxyl radical. To achieve this, Fukui indices were calculated, and simulations were performed using Born-Oppenheimer Molecular Dynamics combined with Density Functional Theory. The Fukui indices indicated that the two hydrogen atoms bonded to the nitrogen (amine group) and the hydrogen bonded to the oxygen (phenolic group) are the most susceptible to radical attack. Simulations were carried out by varying the approach velocity of the hydroxyl radical, revealing that higher velocities result in molecular degradation, whereas lower velocities favor specific interactions, such as water formation. These findings enhance the understanding of the molecular-level interactions between the hydroxyl radical and dopamine.

Keywords: Dopamine, Hydroxyl Radical, Fukui Index, DFT and BOMD.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Representação da estrutural da dopamina.....	15
Figura 2- Síntese de dopamina a partir do aminoácido tirosina.....	16
Figura 3- Reações químicas de formação de radicais livres.	17
Figura 4- Estrutura química da dopamina com numeração adotada no texto.....	28
Figura 5- Índices de Fukui condensado via cargas CHELPG para ataques nucleofílicos.	30
Figura 6- Índices de Fukui condensado via cargas CHELPG para ataques eletrofílico.....	30
Figura 7- Índices de Fukui condensado via cargas CHELPG para ataques radiculares.....	31
Figura 8- Configurações eletrônicas durante a simulação de $\bullet\text{OH}$ com a molécula da dopamina, usando BOMD.	31
Figura 9- Evolução temporal da distância, usando BOMD	32
Figura 10- Configurações eletrônicas durante a simulação de $\bullet\text{OH}$ com a molécula da dopamina, usando BOMD	33
Figura 11- Evolução temporal da distância, usando BOMD	33
Figura 12- Energia potencial em relação ao tempo, usando BOMD	34

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 Dopamina.....	15
2.2 Radicais Livres.....	17
2.3 Antioxidantes.....	18
2.4 Doenças Neurodegenerativas	19
2.5 Mecânica Quântica	21
2.6 Teoria Funcional da Densidade (DFT)	22
2.7 Dinâmica Molecular.....	23
2.7.1 Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer (BOMD).....	24
2.8 Pseudopotencial.....	24
2.9 Índice de Fukui Condensado.....	25
4. RESULTADOS	28
4.1 Índice de Fukui Condensado.....	28
4.2 Simulação BOMD	31
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	35
REFERÊNCIAS	36

1. INTRODUÇÃO

A dopamina é um neurotransmissor chave no sistema nervoso central. Produzida e liberada pelos neurônios dopaminérgicos, especialmente encontrados na substância negra (Franco; Reyes-Resina e Navarro, 2021). A substância negra é uma estrutura localizada no mesencéfalo (parte do cérebro), responsável pelo controle do movimento e envolvida em funções motoras e em algumas atividades emocionais. Ela faz parte do sistema dos gânglios da base, que inclui outras estruturas cerebrais importantes para a coordenação motora e a regulação de movimentos voluntários no sistema nervoso central (Zhang *et al.*, 2017). A dopamina é essencial em uma variedade de processos, incluindo controle motor e cognição (Franco; Reyes-Resina e Navarro, 2021).

Para o funcionamento adequado do sistema nervoso central, é essencial manter um ambiente dopaminérgico delicadamente controlado e precisamente equilibrado. A desregulação da dopamina impacta o desenvolvimento, o controle motor, a capacidade de aprendizagem e a memória. A perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra acarreta consequências devastadoras (Iuga; Idaboy; Bugue, 2011). Os altos níveis de dopamina no sistema nervoso central estão associados à esquizofrenia (Pinheiro, 2020), cardiotoxicidade, manifestada por taquicardia, hipertensão e insuficiência cardíaca (Bucolo *et al.*, 2019). Ao contrário, os baixos níveis de dopamina no sistema nervoso central é uma das principais causas de diversas doenças neurodegenerativas, como Parkinson e Alzheimer (Klein *et al.*, 2018).

A doença de Parkinson, ou mal de Parkinson, é uma condição neurológica degenerativa que afeta a área conhecida como substância negra no sistema nervoso central. Esta enfermidade resulta na redução dos neurotransmissores de dopamina nos gânglios da base (Hayes, 2019). De fato, uma redução substancial desses neurônios pode resultar em acinesia e tremores, sintomas característicos da doença. (Rang *et al.*, 2016).

Na doença de Alzheimer, ocorre a redução de seus receptores e do transportador de dopamina. Estas mudanças podem levar a distúrbios motores, como bradicinesia, maior declínio nas funções físicas e cognitivas, maior incidência de depressão e redução da qualidade de vida, contribuindo para a apatia (comumente definida como falta de interesse,

entusiasmo ou preocupação), um sinal prognóstico negativo em idosos e na doença de Alzheimer (Vilalta-Franch *et al.*, 2013).

As doenças neurodegenerativas podem ter sua origem no estresse oxidativo, com os radicais livres sendo apontados como fatores significativos nesse processo. O estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e os níveis de antioxidantes, levando à deterioração celular devido à ação excessiva dessas espécies reativas de oxigênio (Silva *et al.*, 2022).

Os radicais livres são moléculas liberadas pelo metabolismo corporal, possuindo elétrons altamente instáveis e reativos (Vasconcelos *et al.*, 2014). Ocorre que em excesso, os radicais livres exercem efeitos prejudiciais. O acúmulo desses radicais pode desencadear danos celulares, disfunção mitocondrial, lesões oxidativas no DNA e neuroinflamação. Tais eventos são reconhecidos como fatores contribuintes para o processo de neurodegeneração e para a aceleração do envelhecimento (Oliveira Júnior; Pimenta e Oliveira, 2020).

Os reativos de oxigênio, como por exemplo, o radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$), é uma entidade altamente reativa que causa a oxidação de componentes celulares por meio de processos como adição direta (como a hidroxilação de anéis), remoção de átomos de hidrogênio e/ou transferência de elétrons. Este radical é gerado a partir do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) formado nos neurônios dopaminérgicos, durante a desaminação oxidativa da dopamina pela monoamina oxidase mitocondrial (Iuga, Idaboy e Bugue, 2011).

A compreensão da interação entre a dopamina e o radical hidroxila é essencial para entender os processos moleculares envolvidos em condições neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, onde o estresse oxidativo é um fator central. Além de atuar como neurotransmissor, a dopamina possui propriedades antioxidantes (Kawashima, Ohkubo; Fukuzumi 2009, Kataryna Jodko-Piórecka; Grzegorz Litwinienko, 2015), que ajudam a neutralizar os efeitos nocivos do estresse oxidativo, caracterizado pelo acúmulo de radicais livres que causam danos celulares. Isso destaca a importância da dopamina na proteção neuronal e na manutenção da homeostase redox no sistema nervoso. Apesar de haver conduzido alguns estudos experimentais nessa direção (Urban *et al.*, 1992; Zhai *et al.*, 2016), a pesquisa teórica, a nível molecular, é escassa. Visando corroborar para a compreensão em nível molecular, este estudo buscou identificar as regiões da molécula de dopamina mais suscetíveis ao ataque radicalar por meio do cálculo dos índices de Fukui além

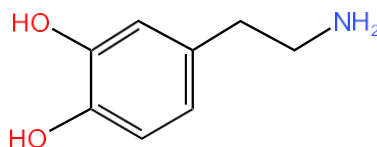
de, simular a interação entre a dopamina e o radical $\bullet\text{OH}$, e analisar as interações específicas entre os sítios reativos. Por fim, foi determinada a energia potencial associada a essas interações.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Dopamina

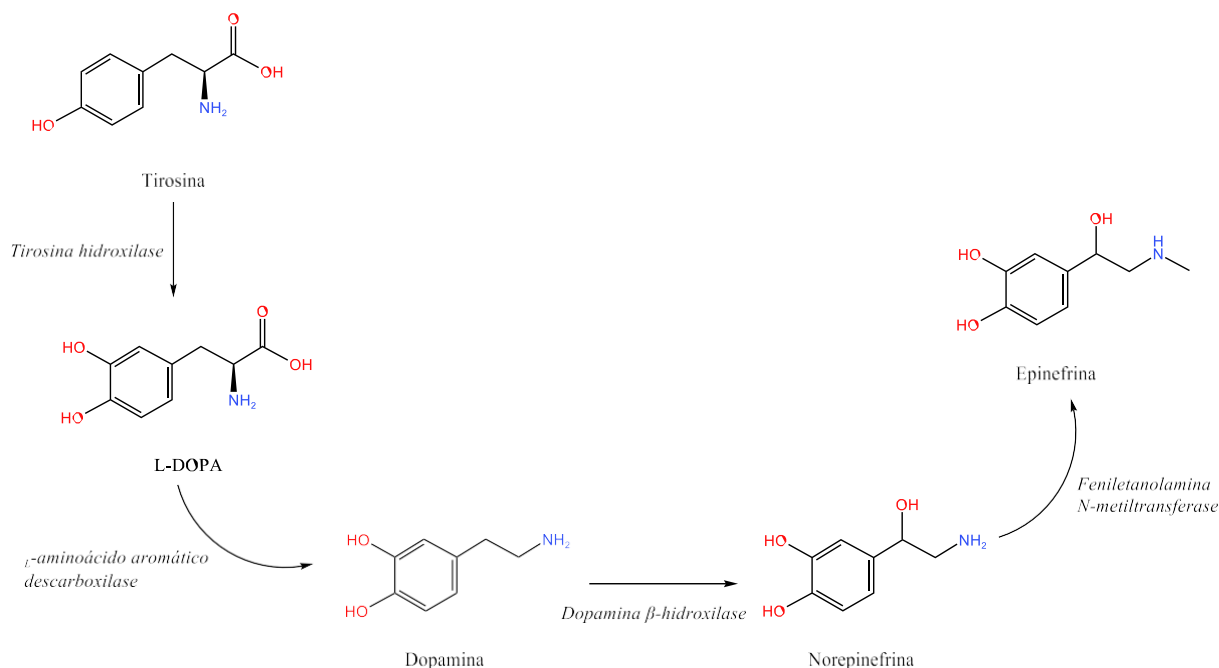
A dopamina (Figura 1) (3,4-dihidroxifeniletanamina pela IUPAC) é um composto orgânico da superclasse benzenóide, com fórmula molecular $C_8H_{11}NO_2$, está presente em pelo menos 20 tipos de tecidos e é preferencialmente localizada nos compartimentos extracelular e citoplasmático, podendo ser detectada em amostras biológicas, como sangue, líquido cefalorraquidiano, fezes e urina (HMDB, 2024). Fora do cérebro e em concentrações normais, a dopamina desempenha funções importantes: inibe a liberação de noradrenalina nos vasos sanguíneos; aumenta a excreção de sódio e a produção de urina. Além de atuar como vasodilatador nos rins; reduz a produção de insulina no pâncreas e protege a mucosa intestinal, diminui sua motilidade no sistema digestivo; e reduz a atividade dos linfócitos no sistema imunológico (Pérez-Fernández; Barandela e Jiménez-Lopes, 2021; Qaddumi; José, 2021; Choi *et al*, 2015).

Figura 1- Representação da estrutura da dopamina



A dopamina é sintetizada no sistema nervoso central e periférico, atua ao se ligar aos receptores acoplados à proteína G, que estão amplamente distribuídos no corpo. As vias de sinalização dopaminérgica desempenham um papel crucial na manutenção dos processos fisiológicos, e um desequilíbrio nessas vias pode resultar em disfunções associadas a doenças neurodegenerativas (Klein *et al.*, 2018).

A dopamina e a noradrenalina são compostos químicos classificados como catecolaminas e compartilham a mesma rota sintética (Figura 2). A dopamina é sintetizada no cérebro a partir do aminoácido tirosina, que é convertido em dopamina através de uma série de reações enzimáticas. A tirosina hidroxilase é a enzima limitante da taxa nesta via, convertendo a tirosina em L-DOPA, o precursor direto da dopamina (Franco; Reyes-Resina e Navarro, 2021).

Figura 2- Síntese de dopamina a partir do aminoácido tirosina.

Fonte: adaptado de Standaert; Galanter, 2009.

Os receptores de dopamina pertencem à classe de proteínas que se ligam a nucleotídeos de guanina, conhecidos como proteínas G. Estes receptores são formados por uma única cadeia polipeptídica composta por 350 a 400 resíduos de aminoácidos. A estrutura dessa cadeia é caracterizada por sete α -hélices que atravessam a membrana, configurando uma estrutura hepta-helicoidal (Rang *et al.*, 2016). Os receptores são classificados em cinco subtipos em mamíferos e divididos em duas famílias com base em sua estrutura e resposta biológica. A família *D1-like* engloba os receptores D1 e D5, enquanto a família *D2-like* inclui os receptores D2, D3 e D4. Esses subtipos de receptores têm diferentes distribuições no cérebro e estão envolvidos em vias neurais distintas, o que confere à dopamina uma gama diversificada de efeitos. Teoricamente, os efeitos da dopamina são complexos e multifacetados. Por exemplo, a ativação dos receptores D1 está frequentemente associada a processos de recompensa e motivação, enquanto a ativação dos receptores D2 pode modular a transmissão sináptica e influenciar o movimento (Rangel-Barajas; Coronel e Florán, 2015).

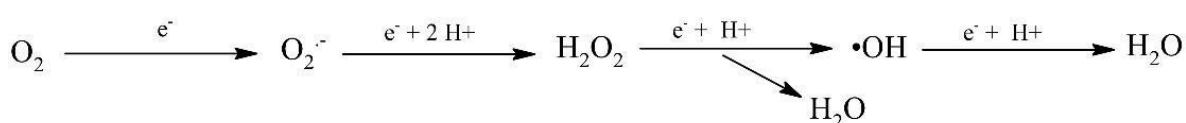
Em suma, a dopamina é uma substância fundamental que exerce diversas funções no organismo humano, desde controlar movimentos básicos até influenciar processos cognitivos complexos. O conhecimento dos vários tipos de receptores de dopamina e seus efeitos nos oferece compreensão valiosos sobre a complexidade dessa substância e seu papel em vários aspectos da fisiologia e da saúde humana (Franco; Reyes Resina e Navarro, 2021).

2.2 Radicais Livres

Os radicais livres são espécies químicas altamente reativas que possuem um ou mais elétrons desemparelhados em sua estrutura molecular. Esses elétrons desemparelhados tornam os radicais livres extremamente instáveis e propensos a reagir rapidamente com outras moléculas em seu ambiente, buscando estabilidade por meio do compartilhamento de elétrons (Vasconcelos *et al.*, 2014).

O tipo mais comum de radical livre no corpo humano são as espécies reativas de oxigênio (EROs) (Figura 3), que são moléculas contendo oxigênio que possuem elétrons desemparelhados (Valko *et al.*, 2007). Isso possibilita a transferência de elétrons com moléculas próximas. Alguns exemplos são: $\bullet\text{OH}$ (radical hidroxila), $\bullet\text{HO}_2$ (radical peroxil), $\text{O}_2\bullet$ (ânion superóxido), $\text{NO}\bullet$ (óxido nítrico) e $\bullet\text{O}_2$ (oxigênio molecular). Os radicais livres podem atuar como aceptores ou doadores de elétrons, provocando alterações no ambiente molecular circundante (Carocho; Ferreira, 2013).

Figura 3- Reações químicas de formação de radicais livres



Fonte: Adaptado de Cotinguiba *et al.*, 2013.

As EROs são produzidas durante a fosforilação oxidativa nas mitocôndrias como um subproduto do metabolismo normal. Níveis moderados de EROs são essenciais para a regulação das funções celulares normais, porém, a produção excessiva pode causar danos em várias biomoléculas, incluindo DNA, lipídios e proteínas, resultando em graves lesões neurológicas. (Butterfield e Halliwell, 2019). As EROs podem ser geradas a partir de várias

fontes; no retículo endoplasmático e peroxissomos essas espécies podem ser também geradas por uma variedade de processos externos, incluindo radiação ultravioleta, poluição ambiental, estresse oxidativo e até mesmo processos metabólicos normais do organismo (Fiedor e Burda, 2014). O constante processo metabólico que ocorre no organismo resulta na produção contínua de radicais livres. Em resposta a isso, o corpo desenvolveu diversos mecanismos de defesa antioxidante para controlar os níveis intracelulares de radicais livres e prevenir danos oxidativos (Vasconcelos *et al.*, 2014).

2.3 Antioxidantes

Os antioxidantes são compostos que neutralizam espécies químicas reativas, doando elétrons diretamente para reduzir essas espécies ou catalisando reações que favorecem a redução química. Elas podem ser amplamente classificadas em dois tipos principais: endógenos, que são produzidos pelo organismo, e exógenos, que são obtidos por meio da dieta ou de suplementos (Korcowska-Lacka, 2023).

Os antioxidantes endógenos incluem uma ampla variedade de compostos como, catecolaminas, dopamina, norepinefrina e serotonina, enzimas endógenas, que incluem, catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase (Kataryna Jodko-Piórecka; Grzegorz Litwinienko, 2015). Os antioxidantes exógenos incluem uma variedade de compostos naturais e sintéticos como, vitamina C, vitamina A, polifenóis, sulforafanos e antocianinas (Korcowska-Lacka, 2023).

A dopamina além de suas funções como neurotransmissor, também possui, como citado anteriormente, propriedades antioxidantes. Estudos teóricos e experimentais (Iuga, Idaboy e Bugue, 2011; Kawashima, Ohkubo; Fukuzumi 2009, Kataryna Jodko-Piórecka; Grzegorz Litwinienko, 2015) mostram que a dopamina pode neutralizar radicais, pois ela possui estrutura fenólica e neutraliza EROs por meio da transferência de átomos de hidrogênio para essas espécies.

As propriedades antioxidantes da dopamina não apenas neutralizam os radicais livres, mas também protegem as células neurais contra danos, especialmente em condições neurodegenerativas, como Parkinson e Alzheimer (Franco; Reyes Resina; Navarro, 2021). Além disso, a dopamina pode influenciar o metabolismo do ferro no cérebro, ajudando a prevenir a formação de radicais livres associados ao acúmulo excessivo de ferro

(Kulaszyńska; Kwiatkowski; Skonieczna-Żydecka, 2024). Atuando como agonista dos receptores dopaminérgicos, ela também pode modular a resposta inflamatória, auxiliando na reparação de tecidos e na regulação da inflamação. A dopamina é produzida tanto por neurônios quanto por células T reguladoras (Treg), que podem contribuir para a modulação da inflamação (Li et al., 2020).

2.4 Doenças Neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas são condições caracterizadas pela perda gradual de neurônios no sistema nervoso, levando a alterações funcionais progressivas. Elas podem ser desencadeadas por fatores como distúrbios genéticos, anormalidades proteicas, estresse oxidativo (radicais livres) e exposição a substâncias tóxicas (De Marchi *et al.*, 2021).

Os distúrbios neurodegenerativos (DNs) são um grupo de doenças caracterizadas pela neurodegeneração como característica proeminente. Alguns dos DNs mais comuns incluem doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Príon, esclerose lateral amiotrófica, doença do neurônio motor, doença de Huntington, atrofia muscular espinhal e ataxia espinocerebelar (Habib; Noreen; Nadeem, 2018).

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva e devastadora que afeta o sistema nervoso central, sendo a principal causa de declínio cognitivo grave e irreversível em idosos (Mu *et al.*, 2024). Caracterizada pelo acúmulo de placas β -amilóides e pela hiperfosforilação da proteína Tau, favorecendo a formação de agregados, bloqueando o tráfego intracelular de proteínas neurotróficas e outras proteínas funcionais no cérebro.

Além dessas características patológicas bem conhecidas, a disfunção do sistema dopaminérgico está intimamente ligada ao estresse oxidativo, que é causado pelo acúmulo de radicais. A dopamina é uma molécula suscetível à oxidação, o que significa que, em ambientes de estresse oxidativo elevado, como no cérebro de pacientes com DA, a dopamina pode ser oxidada, levando à formação de produtos tóxicos, como a dopamina quinona. Esses produtos podem causar danos às células neurais e acelerar a perda neuronal, particularmente na via nigroestriatal (Wallert *et al.*, 2022; Pan *et al.*, 2019). Essas alterações estão associadas a déficits cognitivos e ao surgimento de sintomas neuropsiquiátricos, como depressão e apatia (Dos Santos, 2015).

Estudos como os de Butterfield e Halliwell 2019; Huang; Zhang e Chen, 2016; Bailo *et al*, 2022, têm sugerido que o estresse oxidativo desempenha uma função essencial no desenvolvimento e progressão da DA. As evidências indicam que o peptídeo β -amiloide pode desencadear a produção excessiva de espécie reativas de oxigênio, levando ao estresse oxidativo e à subsequente morte neuronal.

Atualmente, a rivastigmina (Exelon®) é amplamente utilizada no tratamento da doença de Alzheimer. Esse medicamento age inibindo as enzimas acetilcolinesterase e butirilcolinesterase, o que resulta em um aumento dos níveis de acetilcolina no cérebro e demonstra eficácia no tratamento. No entanto, doses elevadas podem provocar diversos efeitos colinérgicos e efeitos colaterais gastrointestinais, além de estarem ligadas ao ganho de peso (da Silva *et al.*, 2021).

A doença de Parkinson é a segunda condição neurodegenerativa mais prevalente no mundo, predominantemente afetando pessoas com mais de 50 anos (Spagnol, 2020). Atualmente, acredita-se que suas causas sejam multifatoriais, apresentando-se como uma doença neurodegenerativa grave, debilitante, irreversível e com múltiplos sintomas (Brandão; Araújo; Coimbra, 2015). A doença de Parkinson resulta em uma condição de hipocinesia, manifestando-se por perda de força muscular, lentidão nos movimentos (bradicinesia), dificuldade na execução de movimentos (acinesia), hipertonia muscular (rigidez), instabilidade postural, e tremores nas mãos e mandíbula (Pringheim *et al.*, 2021). Esses sintomas decorrem da neurodegeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra e da redução dos níveis de dopamina e à presença de corpos de Lewy (ZHOU, 2023).

A doença de Parkinson apresenta um processo diagnóstico complexo e, atualmente, não há cura para a condição. No entanto, nos últimos anos, houve avanços científicos significativos no tratamento desse transtorno, que contribuíram para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Entre as principais opções terapêuticas estão os medicamentos que podem restaurar a deficiência de dopamina no cérebro, permitindo movimentos mais suaves, a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) e o Ultrassom Focalizado de Alta Intensidade (HiFU). Em relação aos avanços terapêuticos na doença de Parkinson, dois aspectos principais se destacam: métodos que visam aliviar os sintomas e aqueles projetados para interromper a progressão degenerativa dos núcleos cerebrais (Reddy *et al.*, 2023).

Uma compreensão aprofundada das estruturas e propriedades das moléculas orgânicas, como os neurotransmissores, incluindo a dopamina, é fundamental uma visão detalhada de seus elétrons e suas interações moleculares, porque permitem um entendimento mais preciso das características químicas dessas moléculas. A aplicação da mecânica quântica na dinâmica molecular colabora para o entendimento da complexidade das interações e comportamentos das moléculas em sistemas biológicos (Leach, 2001).

2.5 Mecânica Quântica

As revolucionárias concepções de Max Planck marcaram o surgimento da mecânica quântica, uma teoria que se beneficiou das contribuições de diversos estudiosos para sua evolução, transformando-se em uma ferramenta indispensável para a compreensão em nível molecular. Com a percepção do comportamento dual das partículas subatômicas, uma revisão fundamental na descrição das mesmas tornou-se imperativa. Erwin Schrödinger emergiu triunfante nesse desafio, concebendo a notável Equação 1 que leva seu nome (Camargo, 2021).

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

Onde $\hat{H}$ é o operador hamiltoniano, Ψ é a função de onda e E representa a energia do sistema. O operador hamiltoniano é composto pelas energias cinéticas e potenciais resultantes da interação coulômbica entre elétrons e núcleos (Harun *et al.*, 2020).

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

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{\alpha=1}^M \frac{1}{M} \nabla_{\alpha}^2 - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^N \nabla_j^2 - \sum_{\alpha=1}^M \sum_{\beta > \alpha}^M \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{R}_{\beta}|} + \sum_{i=1}^N \sum_{j > i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} + \sum_{i=1}^N \sum_{\alpha=1}^M \frac{Z_{\alpha}}{|\vec{r}_i - \vec{R}_{\alpha}|}$$

Na Equação (2), o símbolo $\hat{T}_n$ representa o operador da energia cinética dos núcleos, enquanto $\hat{T}_e$ é o operador da energia cinética dos elétrons. O termo $\hat{V}_{nn}$ representa o operador da energia potencial devido à interação núcleo-núcleo, $\hat{V}_{ee}$ é o operador da energia potencial devido à interação elétron-elétron, $\hat{V}_{ne}$ é o operador da energia potencial devido à

interação núcleo-elétron. O símbolo $M\alpha$ representa a massa nuclear, $Z_{\alpha/\beta}$ denota as cargas nucleares, $r_{i/j}$ refere-se às coordenadas dos elétrons, enquanto $R_{\alpha/\beta}$ refere-se às coordenadas dos núcleos (Levine, 2000).

A equação só tem resolução analítica para o hidrogênio e átomos hidrogenóides, sendo necessário recorrer a aproximações para sistemas multieletrônicos. Neste sentido, a aproximação de Born-Oppenheimer, fundamental na química quântica (Harun *et al.*, 2020). Na aproximação de Born-Oppenheimer, a premissa é que os movimentos dos elétrons e dos núcleos é separado. Como os núcleos são muito mais pesados do que os elétrons, isso resulta em uma energia cinética consideravelmente maior para os elétrons. No entanto, devido ao termo de interação elétron-elétron, são necessárias aproximações adicionais, como a Teoria do Funcional da Densidade, para obter soluções mais precisas (Makkar; Ghosh, 2021).

2.6 Teoria Funcional da Densidade-DFT

Um método de aproximação que vem sendo empregado é a Teoria Funcional da Densidade, onde substitui-se as funções de ondas pela densidade eletrônica (Coutinho, 2014). No ano de 1927, Thomas e Fermi propuseram um modelo que permitia calcular propriedades eletrônicas, particularmente a energia do estado fundamental, utilizando a densidade eletrônica $\rho(r)$, sem necessidade da função de onda do sistema. Esse modelo, denominado modelo Thomas-Fermi, simplificou consideravelmente os cálculos, transformando a equação de um sistema de n partículas e n dimensões em 3 dimensões. No entanto, o modelo de Thomas-Fermi apresentava algumas restrições, como a premissa de que os elétrons no sistema se comportavam como um gás de elétrons não interativos (Parr.; Yang, 1989).

Em 1964, Hohenberg e Kohn evidenciaram, mediante dois teoremas, que a densidade eletrônica pode ser utilizada como variável essencial para calcular a energia fundamental do sistema (Levine, 2000). Em 1965, Kohn e Sham introduziram um método que possibilitava não só a determinação da energia a partir da densidade eletrônica, mas também a própria determinação da densidade eletrônica (Kohn; Sham, 1965).

Na equação proposta por Kohn e Sham para determinar a energia a partir da densidade eletrônica, surge o funcional de correlação e troca, que não é conhecido de forma exata. Para contornar essa limitação, foram desenvolvidas diversas aproximações, como a Aproximação Local da Densidade (LDA do inglês Local Density Approximation) e a Aproximação de

Gradiente Generalizado (GGA do inglês Generalized Gradient Approximation). Dentro do GGA, existem várias funcionais específicas, como o Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) e a M06-L (Wan *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2017), que oferecem definições e abordagens distintas, sendo adequadas para diferentes tipos de sistemas (Parr.; Yang, 1989, Perdew; Burke; Ernzerhof, 1996, Harun *et al.*, 2020, Levine, 2000).

2.7 Dinâmica Molecular

A dinâmica molecular é uma ferramenta crucial que auxilia na interpretação de resultados experimentais, na previsão de resultados ainda não observados experimentalmente, e na compreensão dos mecanismos subjacentes aos complexos processos químicos. A combinação do conhecimento em dinâmica molecular com o avanço computacional tem se destacado como uma ferramenta essencial no estudo teórico de sistemas de partículas (Coutinho *et al.*, 2016).

Baseando-se em equações inspiradas nas leis de Newton, calculou-se as posições e velocidades dos átomos. Suas aplicações abrangem a simulação de compostos biológicos, o *design* de fármacos e materiais, a compreensão de mecanismos moleculares e reacionais, além da identificação de estados de transição e comportamentos cinéticos incomuns (Coutinho; Camargo; Camargo, 2023).

Assim, partindo das posições dos átomos, é possível calcular as forças e energias em um sistema molecular. As equações de movimento de Newton são aplicadas a um conjunto de partículas interativas. A determinação das forças interatômicas é um desafio na dinâmica molecular. Essas forças são calculadas a partir de funções empíricas ou são derivadas de cálculos de estrutura eletrônica, como é o caso da dinâmica molecular *ab initio*. Com as forças associadas à configuração do sistema, é possível obter as velocidades e posições. Por fim, estabelece-se a relação entre posição e tempo, caracterizando o movimento das partículas. Para realizar esses cálculos de forma computacional, é necessário utilizar um programa com essas implementações (Oliveira, 2021).

Na dinâmica molecular *ab initio*, recorre-se à química quântica para os cálculos de estrutura eletrônica, enquanto os núcleos são tratados classicamente segundo equação de Newton. Entre os métodos de dinâmica molecular *ab initio*, destacam-se a Dinâmica Molecular de Ehrenfest; Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer (BOMD, do inglês Born-

Oppenheimer Molecular Dynamics) e a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (Coutinho; Camargo; Camargo, 2023).

2.7.1 Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer (BOMD)

A Dinâmica molecular clássica utiliza campos de força para descrever interações entre átomos e grupos atômicos, sendo úteis para prever propriedades estruturais e termodinâmicas. No entanto, para o estudo de reações químicas, é essencial usar a dinâmica molecular *ab initio*, que tem uma abordagem quântica para descrever rearranjos da densidade eletrônica, como por exemplo, Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer (BOMD) e Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (Souza e Longo, 2018).

A BOMD descreve o movimento dos núcleos de forma clássica, enquanto os elétrons são tratados quanticamente. Suas equações de movimento são resolvidas numericamente para determinar as trajetórias ao longo do tempo. As equações de movimento podem ser formuladas com base na segunda lei de Newton ou nas equações de Hamilton. Como essas duas etapas são independentes, a cada passo de tempo a função de onda é minimizada, o que demanda um alto custo computacional, mas permite o uso de passos maiores na simulação (Marx; Hutter, 2009).

Em teoria, qualquer método de estrutura eletrônica pode ser empregado para resolver as equações da dinâmica molecular de Born-Oppenheimer. Contudo, na prática, é fundamental selecionar o método com critério, considerando o custo computacional envolvido. Um dos métodos mais adotados é a Teoria do Funcional da Densidade, pois proporciona um equilíbrio adequado entre a precisão dos parâmetros calculados e a viabilidade computacional (Coutinho, 2014). Para reproduzir as trajetórias são empregados algoritmos de integração, como Verlet e Velocity Verlet (Verlet, 1967, 1968).

2.8 Pseudopotencial

Quando analisamos um átomo, podemos classificar seus elétrons em duas categorias: os elétrons das camadas internas, que estão mais fortemente atraídos pelo núcleo, e os elétrons da camada de valência, que estão mais afastados e menos ligados ao núcleo. Como os elétrons das camadas internas não participam diretamente das ligações químicas, é possível substituir o

potencial resultante da interação entre esses elétrons e o núcleo por um pseudopotencial. Isso permite que os elétrons da camada de valência sejam descritos por pseudofunções. O uso dessas pseudofunções reduz o tempo computacional, pois elas são mais suaves e desprovidas de nós, exigindo menos ondas planas para o cálculo. Para implementar esse método, é necessário determinar o raio de corte, que corresponde à distância do núcleo onde a função real se alinha com a pseudofunção (TROULLIER; MARTINS, 1991; VANDERBILT, 1990).

Existem dois tipos de pseudopotenciais: os de norma conservada e os de norma não conservada. Os pseudopotenciais de norma conservada devem garantir que as pseudofunções coincidam com as funções de onda exatas além do raio de corte, assegurando que a energia e a densidade eletrônica correspondam a todos os elétrons do sistema (Troullier e Martins, 1991). Já os pseudopotenciais de norma não conservada, como o modelo ultrasoft de Vanderbilt (VANDERBILT, 1990), apresentam uma abordagem mais flexível, já que as funções de onda são mais suaves, o que reduz a necessidade de um maior número de ondas planas para os cálculos.

2.9 Índice de Fukui Condensado

O índice de Fukui condensado é uma ferramenta da química teórica usada para avaliar a reatividade de átomos em uma molécula em relação a ataques nucleofílico, eletrofílico e radicalar. Derivado das funções de Fukui, esse índice baseia-se na teoria dos orbitais moleculares e ajuda a identificar os átomos mais propensos a interagir quimicamente (Bultinck *et al.*, 2007). Os índices de Fukui condensados são calculados a partir das variações nas cargas atômicas de um determinado átomo em diferentes estados eletrônicos (como neutro, com um elétron a mais e com um elétron a menos). Existem três tipos principais de função de Fukui (Tian Lu, 2024):

$$\text{Ataque nucleofílico (f}^+\text{): } f + N - (N + 1)$$

$$\text{Ataque eletrofílico (f}^-\text{): } f - (N - 1) - N$$

$$\text{Ataque radicalar (f}^\bullet\text{): } f_0 = \frac{(N-1) - (N+1)}{2}$$

Essas funções de Fukui são particularmente úteis na previsão de locais de reatividade em moléculas orgânicas. O índice de Fukui condensado é considerado uma ferramenta valiosa na química teórica e computacional, pois fornece informações sobre a distribuição da densidade eletrônica e a reatividade química de forma mais detalhada e específica (Bultinck *et al.*, 2007).

3. METODOLOGIA

Para melhor compreender a interação entre a dopamina e o radical $\bullet\text{OH}$, inicialmente foram realizados cálculos de otimização da estrutura eletrônica para a molécula de dopamina através da DFT utilizando o funcional de correlação e troca M062X e a função de base 6-311G**(d,p) por meio do programa Gaussian16 (Frisch *et al.*, 2016). Os cálculos para determinar as cargas derivadas do potencial eletrostático (CHELPG) (Frisch *et al.*, 2016), foram realizados em três diferentes cenários: com a molécula em seu estado neutro, com carga positiva (+1) e com carga negativa (-1). Com base nessas cargas, foram determinados os índices de Fukui, que serviram para identificar as regiões da molécula mais suscetíveis ao ataque radicalar.

Para a dinâmica molecular, utilizou-se o pacote de programas CPMD versão 4.1 (CPMD; DYNAMICS, 2015), construindo uma caixa cúbica com condições periódicas de contorno de 22 Å, que conterá uma única molécula de dopamina e um radical $\bullet\text{OH}$. As otimizações das funções de onda serão realizadas utilizando o algoritmo iterativo de subespaço de inversão direta (ODIIS) (Hutter; Lüthi; Parrinello, 1994). Os núcleos iônicos foram descritos usando pseudopotenciais de Vanderbilt (Vanderbilt, 1990). As funções de onda dos elétrons de valência foram expandidas utilizando funções de onda planas, com uma energia de corte de 25 Ry, enquanto a expansão da densidade de carga foi feita com uma energia de 200 Ry. Para a energia de correlação e troca, utilizamos a aproximação generalizada do gradiente de PBE (Perdew; Burke; Ernzerhof, 1996).

As equações de movimento foram integradas numericamente utilizando o algoritmo *Velocity*-Verlet (Verlet, 1967, 1968) com um intervalo de tempo de 0,0725 ps. A visualização da trajetória foi realizada utilizando o software Visual Molecular Dynamics (VMD) (Humphrey *et al.*, 1996).

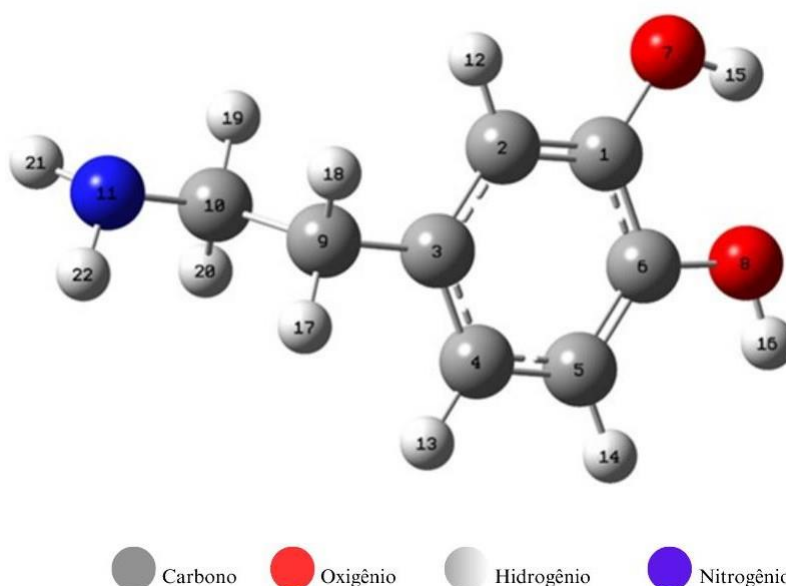
Após a simulação, foram calculados os parâmetros geométricos, energéticos. Esses cálculos permitiram a compreensão mais detalhada dos mecanismos e das interações no sistema estudado.

4. RESULTADOS

4.1 Índice de Fukui Condensado

Inicialmente, empregou-se o índice de Fukui condensado para identificar a região de maior potencial de interação entre o radical $\bullet\text{OH}$ e a dopamina. O índice de Fukui condensado é uma ferramenta útil para direcionar o estudo das colisões e indicar as regiões mais reativas, mas ele não fornece informações precisas sobre a dinâmica real do processo de interação. Ele identifica tendências gerais de reatividade, mas não prevê diretamente a cinética ou o comportamento molecular durante uma colisão.

Figura 4— Estrutura química da dopamina com numeração adotada no texto



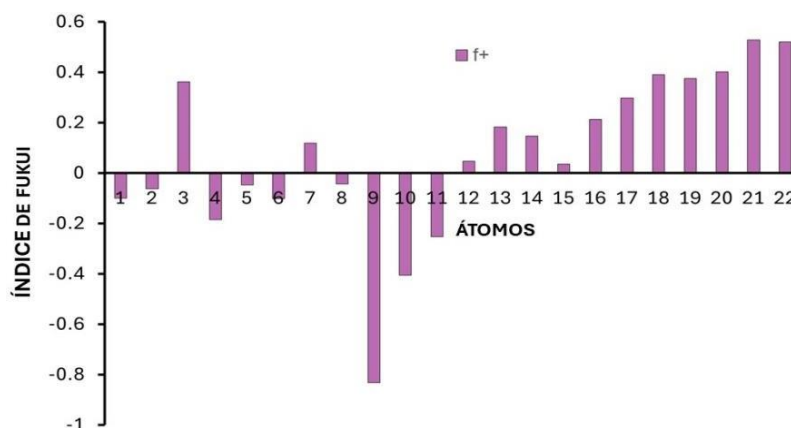
A Figura 4 representa a estrutura química da dopamina, com a numeração adotados na discussão dos resultados deste trabalho. Foram calculadas as cargas derivadas do potencial eletrostático (CHELPG) (Tabela 1), e a partir dessas cargas foram calculados os índices de Fukui f^+ , f^- e f^0 .

Tabela 1 – Cargas CHELPG do potencial eletrostático e índice de Fukui condensado

Átomos	N	N+1	N-1	f0	f+	f-
1	0,235	0,334	0,375	0,020	-0,099	0,139
2	-0,236	-0,174	-0,300	-0,063	-0,061	-0,064
3	-0,027	-0,389	0,079	0,234	0,362	0,107
4	-0,161	0,023	-0,014	-0,019	-0,185	0,146
5	-0,196	-0,149	-0,265	-0,058	-0,047	-0,068
6	0,210	0,312	0,287	-0,012	-0,101	0,076
7	-0,574	-0,691	-0,468	0,111	0,117	0,106
8	-0,547	-0,503	-0,533	-0,015	-0,044	0,014
9	-0,019	0,813	-0,121	-0,467	-0,833	-0,101
10	0,594	1,581	0,386	-0,306	-0,405	-0,207
11	-0,995	-0,742	-0,687	0,027	-0,253	0,307
12	0,179	0,132	0,218	0,043	0,047	0,038
13	0,109	-0,072	0,137	0,104	0,181	0,027
14	0,154	0,007	0,169	0,080	0,146	0,014
15	0,404	0,368	0,462	0,046	0,035	0,058
16	0,385	0,172	0,480	0,154	0,213	0,095
17	0,029	-0,268	0,075	0,171	0,297	0,046
18	0,003	-0,386	0,089	0,237	0,389	0,086
19	-0,067	-0,442	0,003	0,222	0,374	0,071
20	-0,154	-0,557	-0,050	0,253	0,402	0,104
21	0,350	-0,177	0,349	0,263	0,527	-0,001
22	0,326	-0,194	0,327	0,261	0,520	0,001

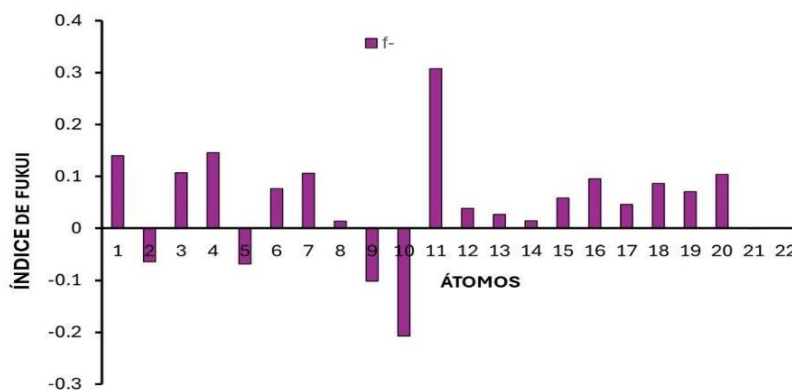
O índice de Fukui condensado f^+ identifica as áreas mais propícias para ocorrer um ataque nucleofílico, espécies que se atraem por regiões ou cargas positivas ou parcialmente positivas. Conforme evidenciado no gráfico da Figura 5, as regiões da molécula de dopamina mais suscetíveis a tais ataques são os átomos localizados em C3, H18, H19, H20, H21 e H22.

Figura 5- Índices de Fukui condensado via cargas CHELPG para ataques nucleofílicos.



O índice de Fukui condensado f^- aponta as áreas mais propícias para ataques eletrolíticos. Observando o gráfico da Figura 6, é notável que o átomo N11 destaca-se como a região mais provável de sofrer um ataque eletrofílico. Ademais, embora com menor predisposição, as regiões dos átomos C1 e C4 também são consideradas possíveis alvos para tais interações.

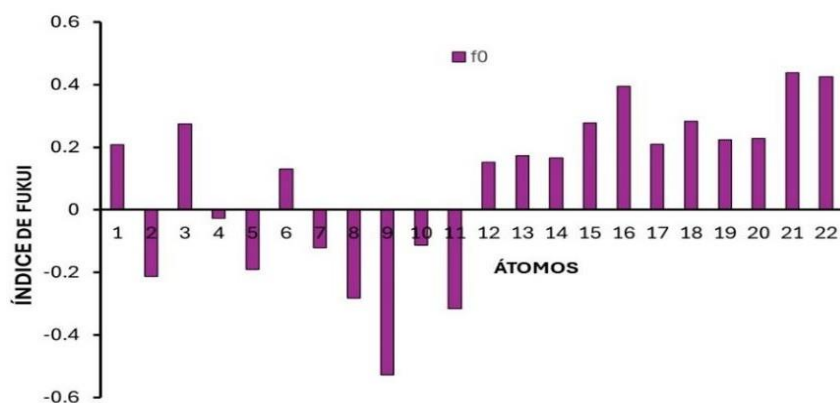
Figura 6- Índices de Fukui condensado via cargas CHELPG para ataques eletrofílicos



O índice de Fukui condensado f^0 identifica as áreas mais suscetíveis a ataques radicalares na molécula. Conforme ilustrado no gráfico da Figura 7, o átomo de hidrogênio, correspondente aos átomos, H21 e H22, destaca-se como o mais propenso a tal interação.

Além disso, outras regiões potenciais incluem C3, H16, H18, H19 e H20. Como o sugerido do trabalho é realizar um ataque radicalar; esse resultado orienta a simulação de colisões entre $\bullet\text{OH}$ e dopamina.

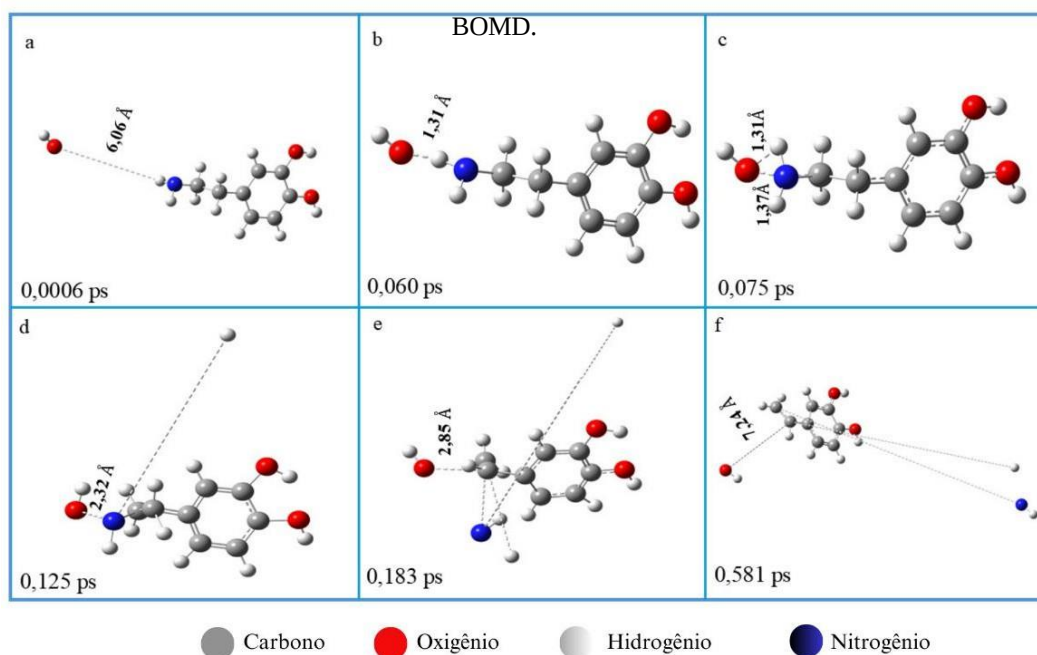
Figura 7- Índices de Fukui condensado via cargas CHELPG para ataques radicalares



4.2 Simulação BOMD

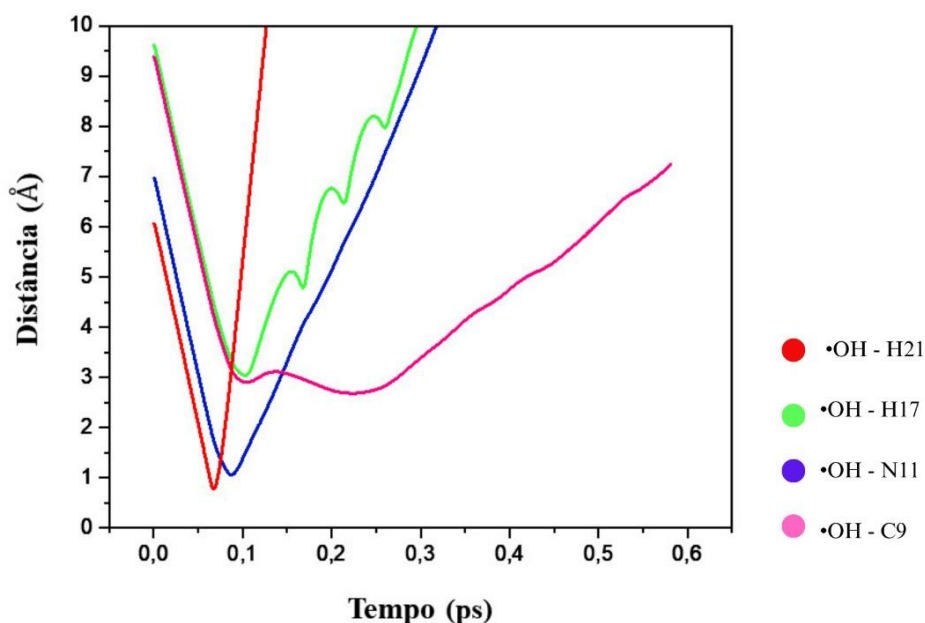
De acordo com os resultados obtidos através do Índice de Fukui Condensado, o sítio H21 é um dos mais promissores para o ataque do radical $\bullet\text{OH}$. Logo foi feita uma simulação onde o radical $\bullet\text{OH}$ foi direcionado para o átomo de hidrogênio da molécula de dopamina, a uma velocidade 0,05 u.a (unidades atômicas) e colocado a uma distância de 6,06 Å como demonstra a Figura 8.

Figura 8- Configurações eletrônicas durante a simulação de $\bullet\text{OH}$ com a molécula da dopamina, usando



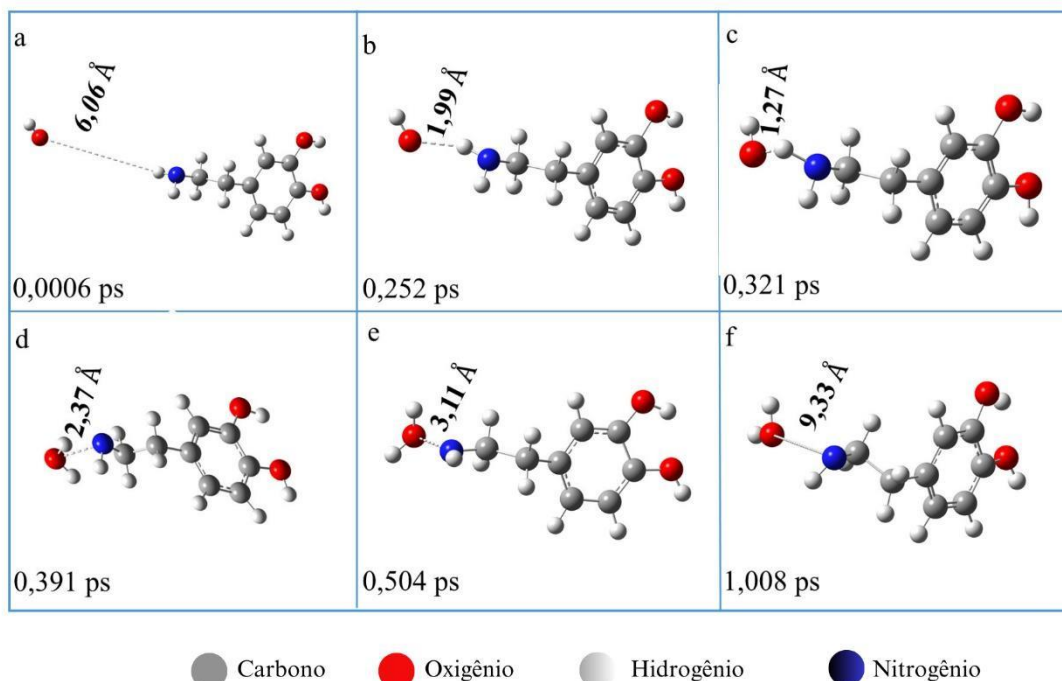
Nas Figuras 8 e Figura 9, observa-se que, por aproximadamente 0,060 ps, ocorre a interação inicial entre o radical $\bullet\text{OH}$ e o hidrogênio. No entanto, poucos instantes depois, em 0,075 ps, o radical passa a interagir simultaneamente com o hidrogênio e o nitrogênio (Figura 8c), resultando no deslocamento do hidrogênio do grupo amina da molécula. Em 0,183 ps, inicia-se o processo de degradação, com o grupo amina começando a se afastar (Figura 8e). Por fim, em 0,581 ps, a molécula encontra-se completamente degradada (Figura 8f). A degradação provavelmente ocorreu devido à alta velocidade de aproximação do radical $\bullet\text{OH}$. Diante desse resultado, tornou-se necessário realizar uma nova simulação com uma velocidade reduzida.

Figura 9- Evolução temporal da distância, usando BOMD



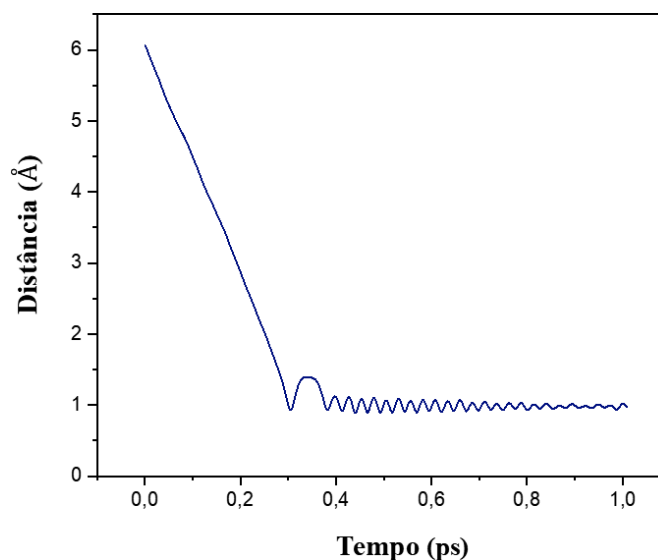
Foi feita uma nova simulação em que o $\bullet\text{OH}$ foi direcionado para o átomo de H21 da molécula de dopamina, a uma nova velocidade 0,002 u.a. O radical $\bullet\text{OH}$ e o átomo alvo foram colocados a uma distância de 6,06 Å, como demonstra na Figura 10.

Figura 10- Configurações eletrônicas durante a simulação de $\bullet\text{OH}$ com a molécula da dopamina, usando BOMD



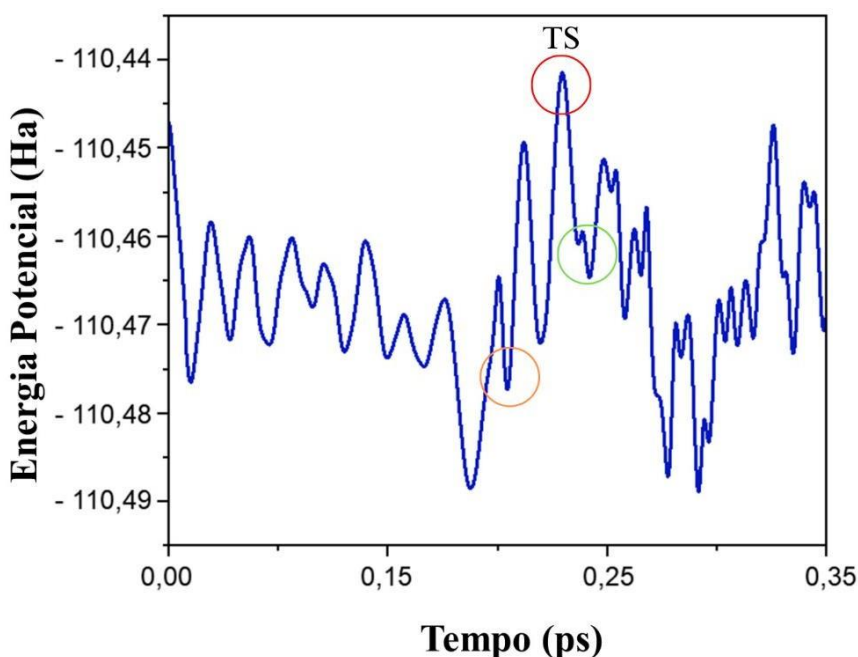
Como é possível observar na Figura 11, o radical $\bullet\text{OH}$, aproxima-se da molécula de dopamina em aproximadamente 0,252 ps. Por volta de 0,321 ps, a dopamina faz transferência de hidrogênio para neutralizar o radical hidroxila (Figura 10 e e Figura 11), formando uma molécula de água. Em 0,391 ps a molécula de água começa afastar do N11 da molécula de dopamina (Figura 10d) e em 1,008ps está completamente afastada (Figura 10f). O H21 da dopamina continua ligado à hidroxila, formando molécula de água, até o final da simulação (Figura 10 e Figura 11).

Figura 11- Evolução temporal da distância entre $\bullet\text{OH}$ e H21, usando BOMD



A Figura 12 mostra que a menor energia potencial é atingida por volta de 0,175 ps, enquanto a configuração de van der Waals de entrada, se estabelece aproximadamente em 0,20 ps, destacada na cor laranja, e a configuração de van der Waals de saída, identificada na cor verde, é atingida em 0,25 ps, representam estados intermediários entre os reagentes aos produtos. Em seguida, observa-se o estado de transição (TS) que apresenta a maior energia no percurso da reação representado na cor vermelha, ocorrendo em 0,23 ps.

Figura 12 – Energia potencial em relação ao tempo, usando BOMD



Os resultados obtidos contribuem para uma compreensão mais detalhada dos estudos experimentais presentes na literatura (Kawashima, Ohkubo; Fukuzumi 2009, Kataryna Jodko-Piórecka; Grzegorz Litwinienko, 2015). Embora a literatura já tenha apontado a dopamina como antioxidante, nosso trabalho teórico correspondeu para os estudos que a dopamina é um antioxidante. Até então só era observado pelo grupo hidroxila presente no anel benzênico, nosso trabalho apontou para o grupo amina, também pode desempenhar esse papel de antioxidante.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

De acordo com os resultados obtidos através do Índice de Fukui Condensado para identificar os sítios mais propensos à interação do radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$) com a molécula de dopamina, os átomos de hidrogênio (H21, H22 e H16) são as regiões mais suscetíveis a ataques radiculares.

Utilizando o método BOMD, constatou que na primeira simulação, realizada com uma velocidade de 0,05 u.a. (unidade atômica), houve a degradação da molécula de dopamina devido a sucessivas quebras de ligações químicas causadas pelo ataque radicalar. Na segunda simulação, com a velocidade reduzida para 0,002 u.a. (unidade atômica), a dopamina realizou a transferência de hidrogênio a partir do grupo amino, confirmando sua ação antioxidante e corroborando os resultados experimentais. Além disso, observa-se que essa propriedade antioxidante não se restringe apenas aos grupos hidroxila, mas também envolve o grupo amino, que pode desempenhar um papel na estabilização.

Os achados deste trabalho contribuem para a compreensão da interação da dopamina frente a espécies reativas de oxigênio, auxiliando no estudo dos mecanismos envolvidos no estresse oxidativo.

REFERÊNCIAS

- BAILO, P. et al. The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases and potential antioxidant therapies. **Advances in laboratory medicine**, v. 3, n. 4, p. 342–350, 1 dez. 2022.
- BRANDÃO, R. S.; ARAÚJO, G.; COIMBRA, J. Doença de Parkinson – suas características fisiopatológicas sob as perspectivas dos profissionais da área da saúde. *Revista Icesp*, 2015.
- BUCOLO, C. et al. Dopamine outside the brain: The eye, cardiovascular system and endocrine pancreas. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 203, p. 107392, 1 nov. 2019.
- BULTINCK, P. et al. Critical thoughts on computing atom condensed Fukui functions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 127, n. 3, p. 034102, 21 jul. 2007.
- BUTTERFIELD, D. A.; HALLIWELL, B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 20, n. 3, p. 148–160, 8 fev. 2019.
- CAMARGO, L. T. C; **Glucosamina: caracterização das ligações de hidrogênio formadas na solvatação aquosa e das interações obtidas da complexação com os íons cálcio e cobalto II**. Tese de Doutorado, Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Moleculares, Universidade Estadual de Goiás, 2021.
- CAROCHO, M.; FERREIRA, I. C. F. R. "A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives". **Food and Chemical Toxicology**, 51, 15. 2013.
- CHOI, M. R. et al. Renal dopaminergic system: Pathophysiological implications and clinical perspectives. **World Journal of Nephrology**, v. 4, n. 2, p. 196, 2015.
- COUTINHO, N. D.; CAMARGO, L. T. F. M.; CAMARGO, A. J. Fundamentos da Dinâmica Molecular Ab Initio. **Revista Processos Químicos**, v. 17, n. 33, p. 39–48, 13 out. 2023.
- COUTINHO, N. D. et al. Stereodirectional Origin of *anti* -Arrhenius Kinetics for a Tetraatomic Hydrogen Exchange Reaction: Born–Oppenheimer Molecular Dynamics for OH+ HBr. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 120, n. 27, p. 5408-5417, 14 jul. 2016.
- COUTINHO, N. D. Sobre a origem da energia de ativação negativa na taxa de reação do OH + HBR: estudo do comportamento não-arrhenius usando dinâmica molecular de born-oppenheimer. Dissertação (Mestrado em Ciências moleculares), PósGraduação Stricto Sensu em Ciências Moleculares, Universidade Estadual de Goiás, 2014.
- COTINGUIBA, George Gomes et al. Método de Avaliação da Defesa Antioxidante: Uma Revisão de Literatura. **Journal of Health Sciences**, 2013.

DA SILVA, F. T. et al. A IMPORTÂNCIA DOS TRANSMISSORES E MODULADORES NEURAIS EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS. v. 6, 2021.

DE MARCHI, F. et al. Telehealth in Neurodegenerative Diseases: Opportunities and Challenges for Patients and Physicians. **Brain Sciences**, v. 11, n. 2, p. 237, 13 fev. 2021.

DOS SANTOS, Alen Ferreira. **Os aspectos médicos, psicológicos e neuropsicológicos da demência. O Portal dos Psicólogos. 2015.** [Consult. a 22.10.2024]. Disponível em: [http://www.psicologia.pt/artigos/ver_artigo.php.codigo=A0121.ISSN 1646-6977](http://www.psicologia.pt/artigos/ver_artigo.php.codigo=A0121.ISSN%201646-6977).

FIEDOR, J.; BURDA, K. Potential Role of Carotenoids as Antioxidants in Human Health and Disease. **Nutrients**, v. 6, n. 2, p. 466–488, 27 jan. 2014.

FRANCO, R.; REYES-RESINA, I.; NAVARRO, G. Dopamine in Health and Disease: Much More Than a Neurotransmitter. **Biomedicines**, v. 9, n. 2, p. 109, 22 jan. 2021.

FRISCH, M.J., et al. Gaussian 16, Revision B.01. Gaussian, Inc., Wallingford. 2016.

GOEDECKER, S.; TETER, M.; HUTTER, J. Separable dual-space Gaussian pseudopotentials. *Physical Review B*, v. 54, n. 3, p. 1703–1710, 15 jul. 1996.

HABIB, R.; NOUREEN, N.; NADEEM, N. Decoding Common Features of Neurodegenerative Disorders: From Differentially Expressed Genes to Pathways. **Current Genomics**, v. 19, n. 4, p. 300–312, 27 mar. 2018.

HARUN, K. et al. DFT + U calculations for electronic, structural, and optical properties of ZnO wurtzite structure: A review. **Results in Physics**, v. 16, p. 102829–102829, 1 mar. 2020.

HAYES, M. T. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *The American Journal of Medicine*, v. 132, n. 7, p. 802-807, 2019.

HMDB. **Human Metabolome Database: Showing metabocard for Dopamine quinone (HMDB0012219).** Disponível em: <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0012219>. Acesso em: 1 ago. 2024.

HUANG, W.-J.; ZHANG, X.; CHEN, W.-W. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. **Biomedical Reports**, v. 4, n. 5, p. 519–522, 15 mar. 2016.

HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. VMD: **Visual molecular dynamics. Journal of Molecular Graphics**, v. 14, n. 1, p. 33–38, 1996.

HUTTER, J.; LÜTHI, H. P.; PARRINELLO, M. Electronic structure optimization in planewave-based density functional calculations by direct inversion in the iterative subspace. **Computational Materials Science**, v. 2, n. 2, p. 244-248, 1994.

IUGA, C.; J. RAÚL ALVAREZ-IDABOY; ANNIK VIVIER-BUNGE. ROS Initiated Oxidation of Dopamine under Oxidative Stress Conditions in Aqueous and Lipidic Environments. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 115, n. 42, p. 12234–12246, 27 out. 2011.

KATARZYNA JODKO-PIÓRECKA; GRZEGORZ LITWINIENKO. Antioxidant activity of dopamine and L-DOPA in lipid micelles and their cooperation with an analogue of α -tocopherol. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 83, p. 1–11, 1 jun. 2015.

KAWASHIMA, T.; OHKUBO, K.; FUKUZUMI, S. Radical Scavenging Reactivity of Catecholamine Neurotransmitters and the Inhibition Effect for DNA Cleavage. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 1, p. 675–680, 25 nov. 2009.

KLEIN, M. O. et al. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 39, n. 1, p. 31–59, 16 nov. 2018

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133–A1138, 15 nov. 1965.

KORCZOWSKA-ŁĄCKA, I. et al. Disorders of Endogenous and Exogenous Antioxidants in Neurological Diseases. **Antioxidants**, v. 12, n. 10, p. 1811, 2023.

KULASZYŃSKA, M.; KWIATKOWSKI, S.; KAROLINA SKONIECZNA-ŻYDECKA. The Iron Metabolism with a Specific Focus on the Functioning of the Nervous System. **Biomedicines**, v. 12, n. 3, p. 595–595. 2024.

LEACH, A. R. Molecular Modelling: Principles and Applications (2^a ed.). Prentice Hall. 2001.

LÉLIS-SOUSA, R. Dissociação da molécula de água em superfícies de silício: um estudo teórico. Tese (Doutorado) — USP, São Paulo, 2010.

LEVINE, I. N. Quantum Chemistry, Pearson Prentice Hall, New Jersey, 2000.

LI, H. et al. In Vivo Metabolic Response upon Exposure to Gold Nanorod Core/Silver Shell Nanostructures: Modulation of Inflammation and Upregulation of Dopamine. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 2, p. 384, 2020.

MARX, D. ;HUTTER, J. Ab Initio Molecular Dynamics: Basic Theory and Advanced Methods. Cambridge University Press, 2009.

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.

MEISER, J.; WEINDL, D.; HILLER, K. Complexity of dopamine metabolism. **Cell Communication and Signaling**, v. 11, n. 1, p. 34, 2013.

MORAWE, T. et al. Protein Homeostasis, Aging and Alzheimer's Disease. **Molecular Neurobiology**, v. 46, n. 1, p. 41–54, 2021.

MU, Y. et al. Diagnosis of Alzheimer's disease: Towards accuracy and accessibility. **Journal of Biological Methods**, v. 11, n. 1, p. e99010010, 18 mar. 2024.

OLIVEIRA, F. C. **Estudo do comportamento das publicações sobre baterias de lítio enxofre e estudo de dinâmica molecular de solventes importantes na fabricação de baterias de lítio enxofre**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Mecânica) - Faculdade Evangélica de Goianésia, Goianésia, 2021.

OLIVEIRA JÚNIOR, G. P. B. DE; PIMENTA, R. M. C.; OLIVEIRA, W. N. F. O estresse oxidativo e a neuroinflamação nas doenças neurodegenerativas: possível efeito neuroprotetor da agatisflavona. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 12, p. e28291211061, 24 dez. 2020.

PAN, X. et al. Dopamine and Dopamine Receptors in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 11, 11 jul. 2019.

PARR, R. G.; YANG, W. Density-Functional Theory of Atoms and Molecules. New York, Oxford University Press, 1989.

PÉREZ-FERNÁNDEZ, J.; BARANDELA, M.; JIMÉNEZ-LÓPEZ, C. The Dopaminergic Control of Movement-Evolutionary Considerations. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 20, p. 11284, 19 out. 2021.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Physical Review Letters*, v. 77, n. 18, p. 3865-3868, 28 out. 1996.

PINHEIRO, Thaís Mendes. Hipótese glutamatérgica e hipofunção dos receptores NMDA no tratamento da esquizofrenia. *REVISTA SANARMED* N. 03, p. 11, 2020.

PRINGSHEIM, T. et al. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary. **Neurology**, v. 97, n. 20, p. 942–957, 15 nov. 2021

QADDUMI, W. N.; JOSE, P. A. The Role of the Renal Dopaminergic System and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Hypertension. **Biomedicines**, v. 9, n. 2, p. 139, 1 fev. 2021.

RANG, H. P et al. RANG & DALE: Farmacologia. 8 ed. Rio de Janeiro:Elsevier, 2016

RANGEL-BARAJAS, C.; CORONEL, I.; FLORÁN, B. Dopamine Receptors and Neurodegeneration. **Aging and Disease**, v. 6, n. 5, p. 349–368, 1 out. 2015.

REDDY, A.; et al. Estimulação cerebral profunda, lesionação, ultrassom focado: atualização sobre utilidade. *AIMS Neurosci.* 10(2):87-108, 2023.

SILVA, L. E. Q. DA et al. Uma revisão narrativa :Uso de antioxidantes em doenças Neurodegenerativas / A Narrative Review :Antioxidant Use in Neurodegenerative Diseases. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 2, p. 10661–10669, 10 fev. 2022.

SPAGNOL, Giovanna Pereira et al. Principais condutas terapêuticas da farmacologia, fitoterapia e neurocirurgia utilizadas na doença de parkinson: Uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 5, p. 12535-12553, 2020.

SOUZA, M.A.F., and LONGO, R.L. Dinâmica molecular de Born-oppenheimer: metodologia e aplicações em mecanismos e seletividades de reações químicas. São Carlos: **EdUFSCar**, 2018.

STANDAERT, D.; GALANTER, Joshua M. **Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica**. Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatologia da Farmacoterapia, 2009.

TIAN LU, A comprehensive electron wavefunction analysis toolbox for chemists, Multiwfn, *J. Chem. Phys.*, **161**, 082503 (2024)

TROULLIER, N.; MARTINS, J. L. Efficient pseudopotentials for plane-wave calculations. *Physical Review B*, v. 43, n. 3, p. 1993–2006, 15 jan. 1991.

URBAN, J. J.; Cramer, C. J.; Famini, G. R. **Journal of the American Chemical Society**. 1992, 114, 8226-8231.

VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, n. 1, p. 44–84, jan. 2007.

VANDERBILT, D. Soft self-consistent pseudopotentials in a generalized eigenvalue formalism. *Physical Review B*, v. 41, p. 7892–7895, 1990.

VASCONCELOS, T. et al. **Radicais Livres e Antioxidantes: Proteção ou Perigo? Antioxidants and Free Radicals: Peril or Protection?** 2014.

VERLET, L. Computer —Experiments on Classical Fluids. I. Thermodynamical Properties of Lennard-Jones Molecules. *Physical Review*, v. 159, n. 1, p. 98-103, 1967.

VERLET, L. Computer —experiments on classical fluids. II. Equilibrium correlation functions. *Physical Review*, v. 165, n. 1, p. 201-214, 1968.

VILALTA-FRANCH, J. et al. Apathy syndrome in Alzheimer’s disease epidemiology: prevalence, incidence, persistence, and risk and mortality factors. **Journal of Alzheimer’s disease: JAD**, v. 33, n. 2, p. 535–543, 2013.

ZHAI, C.; Ma, H.; Sun, F.; Li, L.; Song, A. *Journal of Molecular Liquids*, 2016, 215, 481-485.

ZHANG, Y. et al. Anatomical and functional organization of the human substantia nigra and its connections. **eLife**, v. 6, 21 ago. 2017.

ZHOU, Z. et al. Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease. **Translational neurodegeneration**, v. 12, n. 1, 18 set. 2023.

WALLERT, E. D. et al. Imaging Dopaminergic Neurotransmission in Neurodegenerative Disorders. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 63, n. Supplement 1, p. 27S32S, 1 jun. 2022.

WANG, Y. et al. Revised M06-L functional for improved accuracy on chemical reaction barrier heights, noncovalent interactions, and solid-state physics. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 32, p. 8487–8492, 24 jul. 2017.

WAN, Z. et al. Effectively improving the accuracy of PBE functional in calculating the solid band gap via machine learning. **Computational Materials Science**, v. 198, p. 110699–110699, 1 out. 2021.