



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE EDUCAÇÃO
Curso de Graduação em Licenciatura em Física

JOHNYEFESON DE OLIVEIRA SOUSA

**Caracterização da Nano biomoléculas usadas no tratamento da Doença
de Huntington usando métodos *ab-initio***

CUITÉ – PB

2015

JOHNYEFESON DE OLIVEIRA SOUSA

Caracterização da Nano biomoléculas usadas no tratamento da Doença de Huntington usando métodos *ab-initio*

TCC apresentado ao curso de Graduação em Licenciatura em Física do Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) em cumprimento às exigências do Componente Curricular Trabalho de Conclusão de Curso, para obtenção do título de Licenciado em Física, sob orientação do Prof. Dr. Fábio Ferreira de Medeiros.

CUITÉ – PB

2015

S725c Sousa, Johnyefeson de Oliveira.

Caracterização da nano biomolécula usadas no tratamento da doença de Huntington usado métodos *ab-initio*. / Johnyefeson de Oliveira Sousa. - Cuité, 2015.
73 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Física) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2015.

"Orientação: Prof. Dr. Fábio Ferreira de Medeiros".

Referências.

1. Medicamentos. 2. Teoria do funcional da densidade. 3. Tetrabenazina. 4. *Ab-initio*. 5. Nano biomoléculas. 6. Centro de Educação e Saúde. I. Medeiros, Fábio Ferreira de. II. Título.

CDU 615.4(043)

JOHNYEFESON DE OLIVEIRA SOUSA

Caracterização da Nano biomoléculas usadas no tratamento da Doença de Huntington usando métodos *ab-initio*

A citação de qualquer trecho deste trabalho é permitida, desde que seja feita de conformidade com as normas de ética científica.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fábio Ferreira de Medeiros – Orientador

Prof. Dr. Nilton Ferreira Frazão – Titular

Prof. Dr. Danyel Judson Bezerra Soares – Titular

Prof. Dr. Joseclécio Dutra Dantas – Suplente

CUITÉ – PB

2015

Aos meus pais, irmãos e amigos...

AGRADECIMENTOS

Quero deixar esclarecido que o texto a seguir é uma breve e concisa lista de agradecimentos as pessoas que estiveram próximas durante a graduação. Desde já peço desculpas se porventura, esquecer de alguém.

Primeiramente, eu devo agradecer a minha mãe, Dona Chaguinha que mesmo longe sempre incentivou minha jornada, foi meu cerne e minha força. Quero agradecer aos meus irmãos, Jeâmila, Jonathan, Jedyelem e Johnyeryck, que na maioria das vezes me tiram o juízo, mesmo assim são minha vida. Também agradeço ao meu pai, Zé Neto.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Nilton Ferreira Frazão que sempre se mostrou adjacente e incentivador. Seu carisma e sua paciência conseguiram me acalmar nos momentos de desespero acadêmico.

Dr. Fábio Ferreira de Medeiros ficou como orientador oficial, mas acho que devo agradecê-lo como primeiramente, como amigo. As lições de vida, o apoio, e as confraternizações sempre serão lembradas. Em suma, só posso agradecer por ser um ótimo amigo e um excelente professor.

Eu devo deixar explícito meu afeto e gratidão à Kássia e Kelle, que são como irmãs chatas que estão presentes desde os tempos do ensino médio.

Clésio Evangelista (Doidão), Milena Faccio, Jeancarlo e Renato Dutra são mais que companheiros, são irmãos cuja amizade quero cultivar por um bom tempo!

Agradeço aos Professores Danyel, Joseclério, Heron e Jais, que atuaram como amigos e companheiros nos bastidores dessa novela chamada universidade. Vocês têm o meu apreço. Quero agradecer também aos demais professores do meu curso.

Enfim, quero agradecer a todos os amigos, companheiros, e colegas que contribuíram direta, ou indiretamente com momentos de júbilo, mesmo que pouco e passageiro, acredito que cada instante vivido na graduação foi necessário e muito importante.

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.”

– Leonardo da Vinci.

RESUMO

Neste trabalho foram empregados métodos computacionais para estudar a molécula utilizada como base na fabricação de fármaco usado no tratamento sintomático da Doença de Huntington (DH). A DH é uma enfermidade neurodegenerativa, progressiva, autossômica e hereditária, causada por uma mutação do gene IT15, localizado no cromossomo quatro (4p 16.3). Apresenta-se como uma tríade de sintomas: disfunções motoras, déficit cognitivo e perturbações psiquiátricas. A Tetrabenazina ($C_{19}H_{27}NO_3$) é o fármaco mais utilizado para tratar os sintomas motores, em especial, a coreia e foi também o centro desse estudo.

Foram feitas simulações de *annealing* molecular clássico para encontrar a melhor geometria molecular e possíveis conformações moleculares de menor energia. Depois disso, foi utilizado o formalismo da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) como método *ab initio*, considerando duas aproximações para o funcional de troca e correlação: aproximação da densidade local (LDA), com funcional PWC e aproximação do gradiente generalizado (GGA), com os funcionais PBE e BLYP. Sendo assim, foi possível apresentar os dados estruturais da molécula através do comprimento de ligação, ângulo de ligação e ângulo diedral de torção.

As propriedades ópticas são apresentadas por meio do gráfico de absorção óptica, obtidos através das mesmas aproximações usadas anteriormente. A densidade eletrônica de estados é analisada considerando a densidade total (DOS) e a densidade parcial (pDOS), que ajudam a reforçar as descrições dos orbitais moleculares de fronteira HOMO (orbital molecular mais alto ocupado) e LUMO (orbital molecular mais baixo não-ocupado).

PALAVRAS-CHAVE: Teoria do Funcional da Densidade, Tetrabenazina, *ab initio*, nano biomoléculas.

ABSTRACT

In this work, were employed computational methods to study molecule used as a base in the manufacture of pharmaceuticals, used in the symptomatic treatment of Huntington's disease (HD). The DH is a progressive neurodegenerative disease autosomal Hereditary, caused by a mutation in the IT15 gene, located on chromosome 4 (16.3 4p). Presents itself as a triad of symptoms: motor dysfunction, cognitive deficits and psychiatric disorders. The Tetrabenazine ($C_{19}H_{27}NO_3$) is the drug most widely used to treat the symptoms, in particular Korea and was also the center of this study.

Annealing molecular simulations were made to find the best molecular geometry and molecular conformations of lowest possible energy. After that, it was used the formalism of density functional theory (DFT) as ab initio method, considering two approaches to the exchange and correlation functional: the local density approximation (LDA), with functional PWC and generalized gradient approximation (GGA), with the PBE and BLYP. Thus, it was possible to present the structural data of the molecule through the link length, angle of the link dihedral angle of twist.

The optical Properties are presented by means of optical absorption graph, obtained through the same approaches used previously. The electronic density of state is analyzed considering the total density (DOS) and partial density (PDOS), which help enhance the descriptions of frontier molecular orbitals HOMO (highest occupied molecular orbital) and LUMO (lowest molecular orbital non-busy).

KEYWORDS: Density Functional Theory, Tetrabenazine, ab initio, nanobiomolecules.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ilustração do cromossomo 04. A seta em vermelho indica a região 4p16.3 onde se encontra o Gene de Huntington.	2
Figura 2: Hemisfério normal à esquerda comparado com o hemisfério com a Doença de Huntington à direita. Evidenciando a atrofia do estriado e a dilatação ventricular.	4
Figura 3: Esquema do algoritmo de Dinâmica Molecular (MD).	10
Figura 4: Comprimento das ligações oscilando no modo de contração e estiramento com distância d_0 de equilíbrio.	12
Figura 5: Oscilação entre duas ligações químicas vizinhas.	14
Figura 6: Rotação (torção) em torno de ligações químicas para um conjunto de quatro átomos e φ é o ângulo diedral.	15
Figura 7: Interação tensão fora do plano.	16
Figura 8: Interação de van der Waals entre duas moléculas e os resíduos de uma proteína, onde não existe densidade de carga nas moléculas. A interação é efetuada por potenciais efetivos constituídos de termos de curto e longo alcance.	17
Figura 9: Interações eletrostática entre moléculas e os resíduos de uma proteína, onde existe densidade de carga nas moléculas. A interação é efetuada pelo potencial eletrostático de Coulomb.	18
Figura 10: Esquema do loop de autoconsciência da resolução das equações de Kohn-Sham. Modificado de FRAZÃO, N.F. Bioquímica Quântica de Fármacos Anti-Parkinsonianos, 2012.	33
Figura 11: Menu Modules. Em destaque, os módulos usados para encontrar as propriedades desejadas para esse trabalho.	36
Figura 12: Estrutura de Lewis da Tetrabenazina.	38
Figura 13: Estrutura de menor energia convergida da Molécula de Tetrabenazina.	40
Figura 14: Densidade eletrônica plotada sobre a superfície equipotencial de cada molécula.	42
Figura 15: Densidade total de estados (DOS) e densidade parcial de estados (PDOS) da molécula de Tetrabenazina.	43
Figura 16: – O orbital mais alto ocupado (HOMO) e o orbital mais baixo não ocupado (LUMO) das moléculas da Tetrabenazina, obtidos através do funcional LDA/PWC.	44

Figura 17: Espectro de absorção óptica (com ampliação gaussiana de 5.00nm no smearing) calculado através LDA/PWV, GGA/PBE e GGA-BLYP conforme mostra a legenda, para a Tetrabenazina..... 45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Energia total calculada por métodos de primeiros princípios.....	40
Tabela 2: – Comprimento de ligação (BOND, em Å), ângulo entre ligações (ANGLES, em graus) e ângulo de torção (TANG, em graus) da molécula de Tetrabenazina.	40

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
1.1. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS	1
1.2. DOENÇA DE HUNTINGTON	2
1.3. NANOTECNOLOGIA E MÉTODOS DE ENTREGA DE DROGAS	5
1.3.1. A ESCALA NANO.....	5
1.3.2. APLICAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA	5
1.3.3. NANOBIMOLÉCULAS E MÉTODOS DE ENTREGA DE DROGAS.....	6
1.4 ESCOPO DO TRABALHO.....	6
DINÂMICA MOLCULAR E TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT) ...	8
2.1 DINÂMICA MOLECULAR	8
2.1.1. CÁLCULO DE FORÇAS	8
2.2 MECÂNICA MOLECULAR	10
2.2.1 CAMPOS DE FORÇA.....	11
2.3 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT).....	18
2.3.1 A EQUAÇÃO DE SCHRÖRINGER	19
2.3.2. PROBLEMAS DE MULTUCORPOS	20
2.3.3 APROXIMAÇÃO DE BORN-OPPENHEIMER	21
2.4 DENSIDADE ELETRÔNICA	22
2.5 OS TEOREMAS DE HOHENBERG-KOHN	23
2.6 EQUACOES DE KOHN-SHAM	27
2.7 FUNCIONAL DE TROCA-CORRELACAO	33
2.7.1 APROXIMACAO DA DENSIDADE LOCAL (LDA).....	34
2.7.2 APROXIMACAO DO GRADIENTE GENERALIZADO (GGA)	35
2.8 SOFTWARES UTILIZADOS PARA REALIZAR AS SIMULAÇÕES	36
CARACTERIZAÇÃO ESTRUTUTAL, CONFORMACIONAL E	
OPTICOELETRÔNICO DA TETRABENAZINA	38
3.1. A TETRABENAZINA.....	38
3.2 CÁLCULOS DE PROPRIEDADES ESTRUTURAIIS, CONFORMACIONAIS E	
OPTICOELETRONICAS.....	39
3.3 RESULTADOS E DISCUSSOES.....	39
OTIMIZACAO DA GEOMETRIA	39
PROPRIEDADES ELETRÔNICAS.....	42
ESTUDO DOS ORBITAIS MOLECULARES	43

PROPRIEDADES ÓPTICAS	44
CONCLUSÃO.....	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

INTRODUÇÃO

1.1. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

As Doenças Neurodegenerativas (DN's) são caracterizadas pela perda progressiva e irreversível de células de determinadas regiões do cérebro [1]. Diferentes tipos de fatores caracterizam diferentes desordens, por exemplo, a predisposição é um fator genético que está ligado diretamente à Doença de Huntington, causada por expansões de tri nucleotídeos no gene que codifica a huntingtina [2]. Por outro lado, a Doença de Parkinson é causada pela perda de neurônios dopaminérgicos e ainda não foi descoberto nenhum fator genético de influencia direta com a causa da DP, contudo, ambas são doenças que afetam os núcleos da base [3]. Note que ambas as doenças atingem as mesmas entidades no cérebro, mas o padrão de envolvimento de cada uma é bem distinto [4]. Outras doenças neurodegenerativas bastantes conhecidas são:

- Doença de Alzheimer (DA): o núcleo central da patologia é o acúmulo de peptídeo β -amiloide, derivado da proteína precursora do amiloide. Em geral, causa alterações cognitivas, alterações na personalidade e déficit de memória [5].
- Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA): causada por perda de neurônios motores superiores e/ou inferiores. Caracterizada pela amiotrofia, ou atrofia muscular, e hiperreflexia [6].
- Doença de Niemann-Pick (DNP): causada pelo acúmulo de esfingomiélin, devido a deficiência de uma enzima específica. É uma doença rara, considerada generalizada e grave, apresentando seis subtipos: subtipo A, com forma neuropática aguda; subtipo B, a forma visceral; subtipo C, forma neuropática crônica; subtipo D, variante nova escocesa; subtipo E, forma adulta; e subtipo F, doença de histórico azul-mar [7].
- Doença de Parkinson (DP): resultado da morte de neurônios produtores de dopamina na substância negra. Marcada por tremor, rigidez, bradicinesia, acinesia, e postura encurvada [8].
- Doença de Huntington (DH): Doença genética causada por expansões do trinucleotídeo CAG no gene da Huntingtina. Causada por descoordenação motora, declínio cognitivo e alterações psiquiátricas [9].

Todas as doenças citadas anteriormente são progressivas e incuráveis, não sendo constato, até o presente, um agente capaz de alterar a evolução de tais doenças. Embora

sejam conhecidos alguns mecanismos envolvidos na neuro degeneração das células do corpo (caspases, estresse oxidativos, excitotoxicidade), ainda não existem tratamentos à base de agentes neuroprotetores capazes de conter a neuro degeneração [10,11]. Sendo assim, o tratamento é puramente sintomático, visando depreciar ou suavizar os sintomas das DN's [12].

1.2. DOENÇA DE HUNTINGTON

A Doença de Huntington é uma enfermidade hereditária autossômica dominante causada por uma mutação no gene de Huntington (HTT), especificamente, o gene IT 15 (do inglês, *interesting transcription 15*) localizado no braço curto do cromossomo quatro (4p16.3) (Figura 1), responsável por sintetizar a proteína huntingtina (Htt). A mutação consiste em uma expansão polimórfica do trinucleotídeo CAG (citosina-adenina-guanina) no gene [13-15].

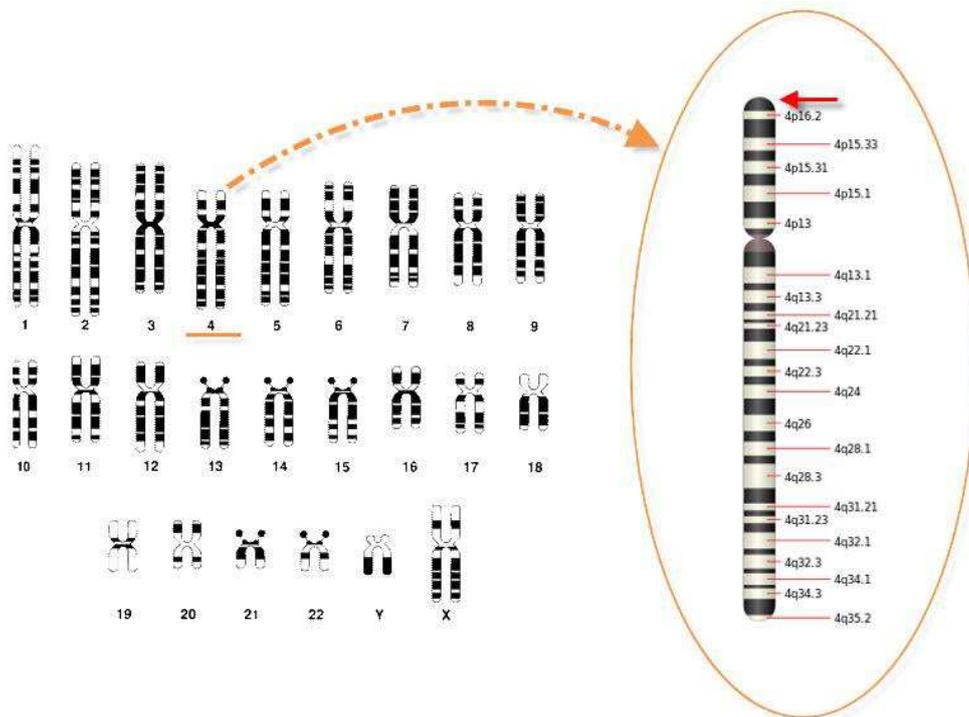


Figura 1: Ilustração do cromossomo 04. A seta em vermelho indica a região 4p16.3 onde se encontra o Gene de Huntington.

O modo como ambas, proteína e gene, causam a doença ainda é desconhecido.

Existem teorias que tentam lançar luz a esse problema. Uma hipótese é que a proteína de Huntington mutante (mHtt) cause alterações nas funções da mitocôndria, desenvolvendo o processo neurodegenerativo. A proteína mutada é relativamente extensa

quando comparada a sua forma normal, o que gera a possibilidade de que ela não consiga se dobrar adequadamente e o excesso de proteínas anormais desencadeie a apoptose (tipo de morte celular) nos neurônios do estriado. A proteína huntingtina interage com várias outras proteínas importantes (da ordem das centenas) e está expressa em quase todos os tecidos do corpo humano. Por exemplo, é sabido que a transcrição do gene BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro), responsável por sintetizar a proteína BDNF que está envolvido em processos de regulação e manutenção do Sistema Nervoso Central e Periféricos, é regulado pela proteína huntingtina nativa, que origina um pró-fator cuja função é manter a integridade dos neurônios do estriado. Estudos feitos com ratos em laboratório mostram que a ausência da proteína huntingtina está ligada diretamente ao óbito de cobaias ainda no processo de desenvolvimento embrionário. Cogita-se também a hipótese de que a mHtt liga-se e sequestra vários fatores de transcrição, consequentemente reduzindo a síntese de proteínas críticas. De fato, o gene anormal interage com caspases que participam dos processos de lesão neuronal, devido a demasiadas quantidades de glutamato no cérebro, resultando no apoptose dos neurônios do córtex e do estriado [16-19].

A DH afeta 5 – 10 em cada 100.000 pessoas, sendo mais comum em países da Europa Ocidental. Contudo, os Estados Unidos, Canadá e Austrália estão apresentando níveis de incidência com a mesma ordem de grandeza [20].

O Mal de Huntington é caracterizado pela atrofia do núcleo caudado e, às vezes, do putame. Há perda de neurônios espinhosos médios em projeções do estriado para o pálido externo. Atrofia do lóbulo frontal é visto com frequência na maioria dos casos (ver Figura 2) [21].

Existe uma correlação genótipa-fenótipa que expressa o início da doença. Os alelos normais contêm até 34 cópias do trinucleotídeo CAG, alelos com repetições variantes entre 35 e 39 cópias de CAG colocam os indivíduos em uma zona de risco, podendo não expressar os sintomas da doença ao longo de suas vidas, e indivíduos com alelos com mais de 40 repetições de unidades de CAG desenvolvem a doença. Quanto maior o número de repetições, mais precoce é o início da patologia [22].

A sintomatologia da DH se apresenta como uma tríade de sintomas: desordem motora, déficit cognitivo e perturbações psiquiátricas. Essas manifestações clínicas são mais comuns entre a quarta e a quinta décadas de vida do paciente. Assim como as demais

desordens neurodegenerativas a Doença de Huntington também não tem cura, o que não inviabiliza o tratamento sintomático da doença. Contudo, tem sido implantada terapias alternativas, terapia ocupacional e terapia com eletrochoque, por exemplo, na rotina de alguns pacientes na intenção de preservar capacidades cognitivas básicas. Entretanto, não há constatação de fármacos ou terapias que tenham retido a progressão da doença, deixando evidente a necessidade de estudos e pesquisas na área [23][24].

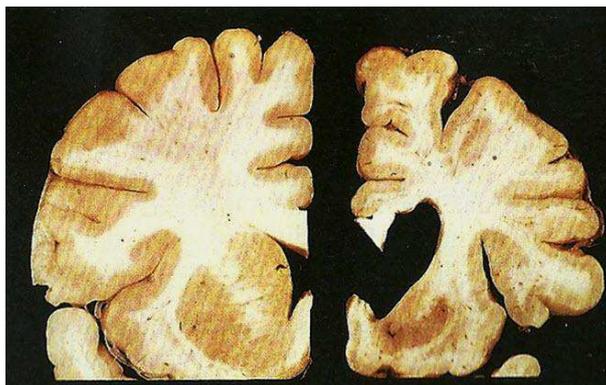


Figura 2: Hemisfério normal à esquerda comparado com o hemisfério com a Doença de Huntington à direita. Evidenciando a atrofia do estriado e a dilatação ventricular.

Em geral, os sintomas físicos aparecem antes dos sintomas cognitivos e psiquiátricos. A incoordenação motora é caracterizada por movimentos involuntários espasmódicos coreiformes. A perda da agilidade manual, inquietação geral, falta de equilíbrio e movimentos de contração nas extremidades do corpo são típicos. Pacientes em estágio avançado da doença são incapazes de cuidar de si mesmos, exibindo, inclusive, dificuldade para falar e deglutir. A escolha dos fármacos muda de médico para médico, sendo que os neurolépticos, as benzodiazepinas e os agentes de depleção de dopamina são usualmente escolhidos para tratar da coreia. Por exemplo, a Tetrabenazina é um fármaco da classe dos depletors de dopamina, cuja administração tem gerado resultados significativos no tratamento da coreia em face ao aumento do risco de suicídio. Cabe ao médico especialista ponderar sobre o uso de tal medicamento [25-27].

O declínio cognitivo é caracterizado pelo comprometimento de funções de: execução, pensamento abstrato, aquisição de pensamentos complexos e mais elaborados. Existe uma tendência a aparecer déficit de memória. Em última instância, a progressão da doença pode levar a demência. Os resultados obtidos com uso de fármacos no tratamento da disfunção cognitiva são altamente insatisfatórios. Há estudos teóricos de drogas com efeito neuroprotetor que aguardam resultados mais definitivos [28][2].

Depressão, irritabilidade, agressividade, psicose, ansiedade excessiva e transtorno obsessivo-compulsivo são os sintomas mais frequentes que compõem o quadro de perturbações psiquiátricas. Em geral, esses sintomas podem ser tratados com medicamentos tradicionais, entretanto, se tem optado pelo uso de antidepressivos “atípicos”, Inibidores Seletivos de Recapitação da Serotonina (ISRS) e os Inibidores de Monoamina Oxidase (IMAO) [29][30].

Há grande expectativa sobre o desenvolvimento de neuroprotetores eficazes na luta contra a neuro degeneração, todavia, a maioria dos estudos sobre as Doenças Neurodegenerativas estão focados em abordagens que minimizem os sintomas e melhorem a qualidade de vida dos pacientes [31].

1.3. NANOTECNOLOGIA E MÉTODOS DE ENTREGA DE DROGAS

1.3.1. A ESCALA NANO

Falar em Nanociência ou Nanotecnologia requer a compressão previa do termo nano. Esse prefixo deriva do grego e significa “anão”, sendo usado para indicar uma potência de dez, *nano* = 10^{-9} . Quando usado como um múltiplo de uma grandeza, indica uma parte em um bilhão de tal grandeza, por exemplo, um nanômetro corresponde a bilionésima parte de um metro. Embora não haja ainda uma definição formal do que seja nanociência é possível entender que se refere ao estudo de propriedades de objetos em escala de nanômetros. As aplicações tecnológicas dessa ciência resultam na Nanotecnologia [32][33][34].

1.3.2. APLICAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA

A Nanociência possui uma relação muito íntima com algumas disciplinas básicas como Física, Química, Biologia e Computação [35], cujas aplicações estão em um ritmo bastante acelerado, estendendo-se a uma gama de áreas do conhecimento: engenharias (elétrica, mecânica, por exemplo), medicina, farmacologia, ciências de materiais, agricultura e produção de alimentos, produção de cosméticos, por exemplo [36][37][38]. Segundo o PEN (*Project on Emerging Nanotechnologies* - Projeto sobre Nanotecnologias Emergentes), a cada semana, 4 novos nanoprodutos são lançados no mercado.

Existem produtos que estão presentes no dia a dia dos consumidores do mundo todo que foram fabricados a partir da nanotecnologia, tais como: aditivos e suplementos alimentares, baterias, bandagens antimicrobianas, bolas de tênis, cartões de memória de câmeras e celulares, desinfetantes e limpadores de piscinas [33], processadores, sensores, moduladores, fotodetectores (podem ser usados em portas automáticas de lojas, por exemplo), displays [39], tintas, revestimentos, plásticos, borrachas e ligas metálicas, protetores solares [40], entre outros. Há ainda a possibilidade de aplicar a nanotecnologia na agricultura, através do desenvolvimento de nanofilmes comestíveis para revestimentos de frutas e legumes [41], embalagens inteligentes para alimentos obtidos a partir de nanoargilas [42]; na construção civil, por meio da criação de materiais mais leves e resistentes que viabilizam uma redução no consumo de matéria-prima e energia [43]; nos cosméticos, utilizando nanopartículas com princípios ativos capazes de penetrar em camadas mais profundas da pele, potencializando o efeito do produto [44]; na Medicina, Biologia e Farmacologia, por meio de ferramentas para aplicação no diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças [45], na criação de nanobiomoléculas responsáveis por levar o fármaco ao local desejado [46].

1.3.3. NANOBIMOLÉCULAS E MÉTODOS DE ENTREGA DE DROGAS

A possibilidade de sintetizar, caracterizar e manipular materiais em escala tão pequena, torna possível a criação de agentes capazes de realizar tarefas que antes pareciam proezas de ficção científica. A nanobiotecnologia pode ajudar a contornar alguns problemas, é o caso dos efeitos colaterais que surgem ao administrar certos tipos de fármaco em um determinado indivíduo [46]. As aplicações em medicina são imensas e estão recebendo maior enfoque, devido ao impacto que podem causar no modo de vida de sociedades futuras [45, 46]. Produzir fármacos para serem liberados nos sítios-alvos (local onde o fármaco pode agir, causando o efeito desejável) com o auxílio de nanoestruturas são perspectivas que podem se tornar reais [47]. O grande problema da entrega de algumas drogas está relacionado com a localização desse sítio-alvo, por exemplo, medicamentos que estimulam a produção de dopamina no cérebro precisam ultrapassar a barreira hematoencefálica, que por sua vez, retém 98% das moléculas que tentam penetrá-la devido a sua alta seletividade [48][49].

1.4 ESCOPO DO TRABALHO

A estrutura textual deste trabalho apresenta ainda mais três capítulos (incluindo a conclusão), nos quais é abordado a base teórica que permite a caracterização de alguns

fármacos utilizados no tratamento sintomático da Doença de Huntington, e a conclusão. Foi escolhido um fármaco: a Tetrabenazina usada para tratar os sintomas motores.

No capítulo 2, serão abordadas as ferramentas teóricas que fornecem a base para as simulações e, posteriormente, obtenção das propriedades desejadas. Essencialmente, temos dois tipos de metodologia, uma clássica e outra quântica. As duas primeiras seções desse capítulo correspondem a metodologia clássica, os resultados computacionais são obtidos através dos métodos Dinâmica Molecular (do inglês, *Molecular Dynamics* - MD) e Mecânica Molecular. A abordagem quântica foi feita via Teoria do Funcional da Densidade (do inglês, *Density Functional Theory* - DFT), e as seções de três a sete correspondem a uma discussão detalhada sobre este método. A seção oito deste capítulo tem o objetivo de esclarecer detalhes sobre os softwares usados para realizar os cálculos com base nas duas metodologias.

O capítulo 3 apresenta os resultados obtidos para a molécula de Tetrabenazina. As estruturas de menor energia e os demais parâmetros estruturais estão na primeira seção do capítulo. As seções dois, três e quatro correspondem aos resultados das propriedades óticas, eletrônicas e de orbitais moleculares, respectivamente.

O capítulo 4 corresponde as discussões relativas a conclusão do trabalho e apresentação das perspectivas relacionadas ao tema.

DINÂMICA MOLCULAR E TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT)

2.1 DINÂMICA MOLECULAR

A Dinâmica Molecular (*Molecular Dynamics*, MD) é um método computacional que permite o estudo do comportamento macroscópico de sistemas físicos, químicos e biológicos por meio do monitoramento da evolução temporal do sistema em escala molecular, para os quais não se pode desprezar os efeitos da temperatura [50][51]. Sistemas com propriedades que são regidas por processos que envolvem energia da ordem de $k_B T$ podem ser estudadas pela MD [52]. Tal método visa resolver as equações de movimento dos átomos que são governadas pela segunda lei de Newton, considerando as partículas puntiformes e interagentes com os demais átomos do espécime e com campos externos [65]. Tais sistemas são intrinsecamente termodinâmicos e sua compreensão é baseada na mecânica estatística [52]. Alder e Wainwright foram os primeiros a utilizar esse método [53][54], levando ao cálculo de propriedades estáticas e dinâmicas de substâncias a partir de interações subjacentes entre moléculas.

Simulação em MD é apenas um método entre vários existentes. Entre os métodos puramente determinísticos (Dinâmica Molecular) existe uma variedade de métodos, assim como existe também entre os métodos completamente estocásticos (Monte Carlo). Podemos citar: *Force-Biased* Monte Carlo [55, 56], *Brownian Dynamics* [57, 58], *General Langevin Dynamics* [59, 60], dinâmica de partículas dissipativas [61, 62] e dinâmica de colisões [63, 64].

2.1.1. CÁLCULO DE FORÇAS

Dado um conjunto de N átomos cujas posições são denotadas por \vec{r}_i e cada partícula tem d graus de liberdade, o conjunto de vetores que localiza o centro de massa dos átomos do sistema é $\vec{r}^N = \{\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N\}$. A força total atuando sobre a partícula i em um instante de tempo t é \vec{F}_i , e sua massa é m_i . Usando a segunda lei de Newton, podemos escrever a equação do movimento para cada partícula, $i = 1, \dots, N$:

$$m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} \equiv m_i \ddot{\vec{r}}_i = \vec{F}_i \quad (2.1)$$

A interação entre as partículas pode ser descrita pelo modelo de pares de interação, onde a partícula N está sujeita ao potencial $\phi(\vec{r}^N)$. Vamos supor que as forças interatômicas, que em geral são de curto alcance, são conservativas o que implica dizer

que a força entre as partículas i e j é do tipo gradiente do potencial central, dependendo apenas da distância de separação entre os pares $|\vec{r}_i - \vec{r}_j|$. A força de interação que a partícula j exerce sobre a partícula i pode ser escrita em termos do potencial:

$$\vec{f}_{ij} = -\vec{\nabla}_i \phi(r_{ij}) \quad (2.2)$$

De acordo com a terceira lei de Newton, temos $\vec{f}_{ij} = -\vec{f}_{ji}$, o que gera duas forças para cada par de interação. Vamos excluir essa repetição, escrevendo a força total sobre uma partícula i devido a interação das outras $N - 1$ como:

$$\vec{F}_i = \sum_{j=1}^N \vec{f}_{ij}, (j \neq i) \quad (2.3)$$

Substituindo a Equação 2.2 na Equação 2.3 e comparando com a Equação 2.1 para todas as partículas, obtemos:

$$m_i \ddot{\vec{r}}_i = \sum_{j=1}^N (-\vec{\nabla} \phi_{ij}) \quad (2.4)$$

onde $r_{ij} = |\vec{r}_i - \vec{r}_j|$ é o módulo do vetor deslocamento que mede a distância entre as partículas i e j , e o potencial de interação, é $\phi(r_{ij}) = \phi(r_{ji})$. O ponto central da simulação está na escolha do potencial ou conjunto de potenciais. As funções potenciais de interesse são geralmente baseadas na aproximação de Born-Oppenheimer, onde se supõe que os núcleos, sendo mais pesados que os elétrons, se movem de forma mais lenta em relação a estes, podendo monitorar o movimento das partículas mediante o movimento do núcleo [65-70]. A energia potencial total do sistema será a soma dos potenciais, sem repetição:

$$E_p = \frac{1}{2} \sum_{ij} \phi_{ij} \quad (2.5)$$

A Dinâmica Molecular resolve a Equação 2.4 numericamente, tanto para um pequeno N , como para um potencial de interação ϕ_{ij} complicado. A solução usando MD é obtida por meio do algoritmo a seguir (Figura 3).

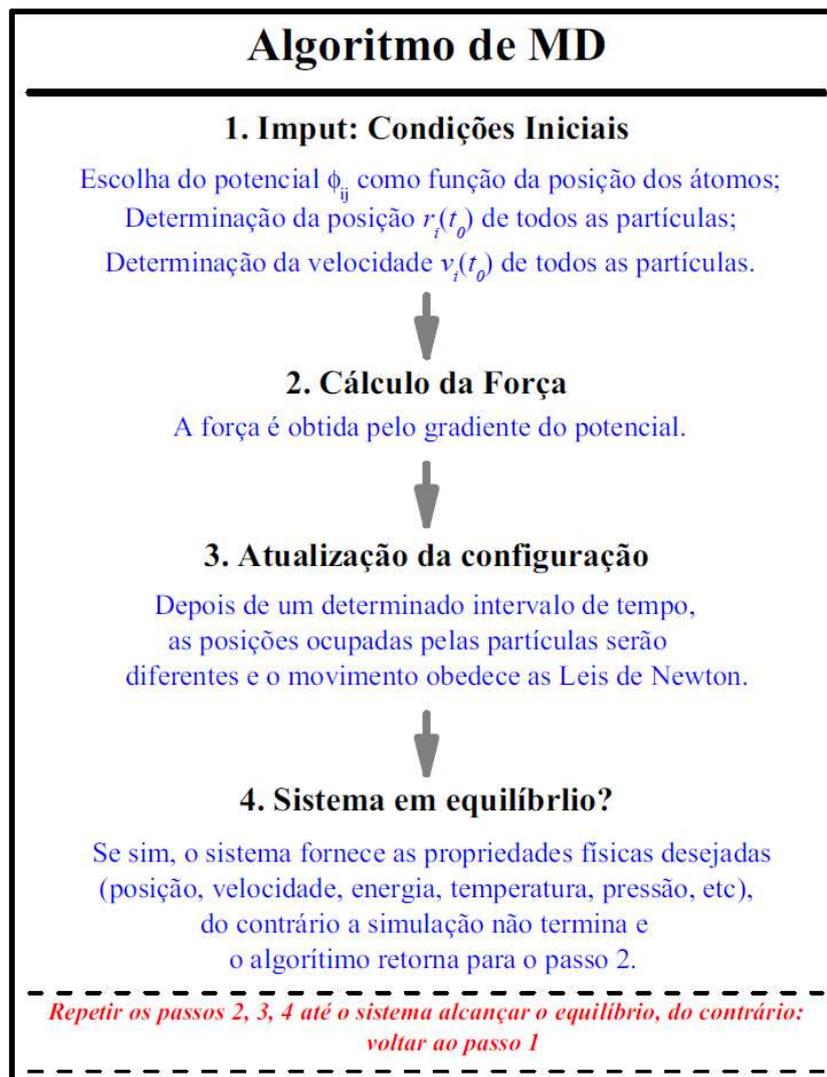


Figura 3: Esquema do algoritmo de Dinâmica Molecular (MD).

2.2 MECÂNICA MOLECULAR

A Mecânica Molecular é um método empírico que permite descrever sistemas moleculares com base no cálculo da energia das partículas da estrutura, considerando vários potenciais de interação, por exemplo: contração e estiramento de ligações (*stretching of bonds*), variação dos ângulos de ligações (*bending*), torções sobre ligações simples, termos cruzados e interações não-ligadas [72][73][74][75]. A maioria dos potenciais citados apresentam uma semelhança a lei de Hooke. Embora as funções usadas para descrever as interações moleculares sejam simples, o campo de força pode ser perfeitamente aceitável.

A característica principal de um campo de força é a transferência de parâmetros, pois permite que um conjunto de parâmetros desenvolvido para um pequeno número de

sistemas moleculares seja aplicado a um grupo de sistemas mais complexos. Didaticamente falando, podemos admitir que na Mecânica Molecular, as moléculas são tratadas como um arranjo de esferas conectadas por molas, onde as esferas representam os núcleos atômicos e as molas representam as ligações [74].

2.2.1 CAMPOS DE FORÇA

A maneira mais precisa de descrever um sistema molecular é através da Mecânica Quântica, resolvendo a equação de Schroedinger. A representação de sistemas moleculares constituídos por um alto número de átomos ou moléculas e as atuais limitações computacionais acaba inviabilizando a representação por esta teoria, é o caso de macromoléculas biológicas como proteínas ou sequencias de DNA, por exemplo. Contudo, sistemas com vários elétrons podem ser descritos por cálculos quânticos, podendo inclusive abranger todos os elétrons do sistema. Mas, na maioria dos casos, o custo computacional seria tão elevado que se torna irrealizável. Pode-se usar outros métodos para resolver esse problema [71].

O Campo de Força é, essencialmente, uma maneira de analisar um sistema de muitos átomos pela superposição de termos simples, de tal forma, que a energia total da molécula é calculada com base em potenciais de interação a medida que é modificado a posição dos átomos da amostra. A energia potencial total da molécula pode ser decomposta em partes que podem ser calculadas de forma independente, e depois somadas para obter a energia total da molécula. Em alguns casos, é necessário a introdução de funções potenciais empíricas, ajustadas por dados experimentais e cálculos quânticos sobre pequenas moléculas [72][74][75]. O conjunto formado por esses parâmetros de ajuste e as funções potenciais, recebe o nome de “Campo de Força Molecular”.

Para a análise ser o mais realista possível e necessário prestar atenção nessa função potencial, tendo em vista que ela deve conter o máximo de termos que descreva as interações. São diversas as funções potenciais propostas na literatura. Os fatores mais comuns que aparecem na estrutura do potencial são: termos harmônicos, para descreverem ligações covalentes entre pares de átomos; termos que elucidam ângulos entre ligações químicas vizinhas; termos torcionais para descreverem rotações ao redor de ligações; termos cruzados e termos que descrevem interações entre átomos não ligados. Esses termos são descritos a seguir:

CONTRAÇÃO E ESTIRAMENTO DE LIGAÇÃO

A dinâmica de um par de átomos, ou sistema diatômico, pode ser explicada pela Lei de Hooke desde que sejam feitas as considerações corretas. Os principais campos utilizados são o AMBER e 1992-*Momany* [76][77][78][79]. Em temperatura ambiente, os comprimentos de ligações químicas oscilam em torno de uma posição de equilíbrio de acordo com o potencial:

$$V(d) = \frac{1}{2} K_d (d - d_0)^2 \quad (2.7)$$

onde K_d é a constante de Hooke associada a ligação química específica, d é o comprimento de ligação e d_0 o parâmetro que define o comprimento de equilíbrio da ligação (ver Figura 4).

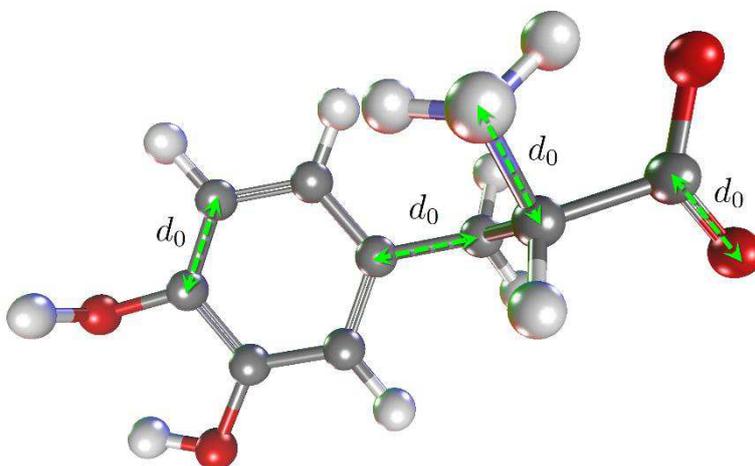


Figura 4: Comprimento das ligações oscilando no modo de contração e estiramento com distância d_0 de equilíbrio.

De acordo com a Mecânica Quântica, só é permitido a um sistema atômico liberar ou absorver determinadas quantidades de energia, pois a energia é quantizada. Isso quer dizer que só serão permitidos certos valores para a energia de vibração, que podem ser obtidos substituindo o potencial da Equação 2.7 na equação de Schroedinger. O resultado para moléculas diatômicas tem a seguinte forma:

$$E_{vibracional} = \left(n + \frac{1}{2} \right) \frac{\hbar}{(\mu K_d)^{\frac{1}{2}}} \quad , \quad n = 0, 1, 2, \dots \quad (2.8)$$

onde n é um número inteiro que define o nível de energia do estado de vibração permitido, \hbar é a constante de Planck h sobre 2π e $\mu = m_1 m_2 / (m_1 + m_2)$ e a massa reduzida da molécula.

Estudos feitos por espectroscopia de infravermelho mostraram que é possível admitir que a absorção de radiação pela molécula pode fazer com que ela passe de um estado vibracional com $n = 0$ para outro com $n = 1$ [80]. O valor de K_d pode-se estimar comparando a energia do fóton absorvido ($E = hv$) com a diferença de energia (ΔE) entre os respectivos estados vibracionais.

O potencial de estiramento e contração da ligação química dada pela Equação 2.7 não fornece resultados satisfatórios para grandes variações da distância d longe do ponto de equilíbrio. Tal problema pode ser solucionado usando uma expansão em serie de Taylor do potencial de estiramento, como podemos ver a seguir:

$$V(r) = V(r_{eq}) + \frac{dV}{dr} \Big|_{r=r_{eq}} (r - r_{eq}) + \frac{1}{2!} \frac{d^2V}{dr^2} \Big|_{r=r_{eq}} (r - r_{eq})^2 + \frac{1}{3!} \frac{d^3V}{dr^3} \Big|_{r=r_{eq}} (r - r_{eq})^3 + \dots \quad (2.9)$$

Note que o terceiro termo da expansão (primeiro termo não nulo) corresponde a lei de Hooke a menos de uma constante. O primeiro termo da Equação 2.9 é nulo por escolha arbitraria e o segundo termo também em virtude de r_{eq} ser um ponto de mínimo. Vamos truncar a serie depois do primeiro termo não nulo, obtendo uma expressão parecida com o potencial de estiramento. Como toda expansão em serie de potência é usada para estudar sistemas perto do equilíbrio, recomenda-se evitar o uso da Equação 2.7 em situações em que a molécula apresente ligações distorcidas do seu valor otimizado. Inclusive, para aumentar a previsão do potencial vibracional, basta incluir termos de ordem superior na forma do potencial de variação das ligações. Vale salientar que, à medida que são incrementados termos ao potencial vibracional, aumentamos também o esforço computacional para realizar essas simulações [81].

VARIAÇÃO DOS ÂNGULOS DE LIGAÇÕES

Quando lidamos com pequenas deformações nos ângulos entre duas ligações químicas vizinhas podemos expressar a energia vibracional da mesma forma que na situação anterior, ou seja, a energia vibracional associada com a deformação angular pode ser descrita pela lei de Hooke [82]:

$$V(\theta) = \frac{1}{2} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (2.10)$$

onde θ é o ângulo entre duas ligações químicas vizinhas (ver Figura 5) e K_θ é a constante de força para restituição ao ângulo de equilíbrio θ_0 entre duas ligações químicas.

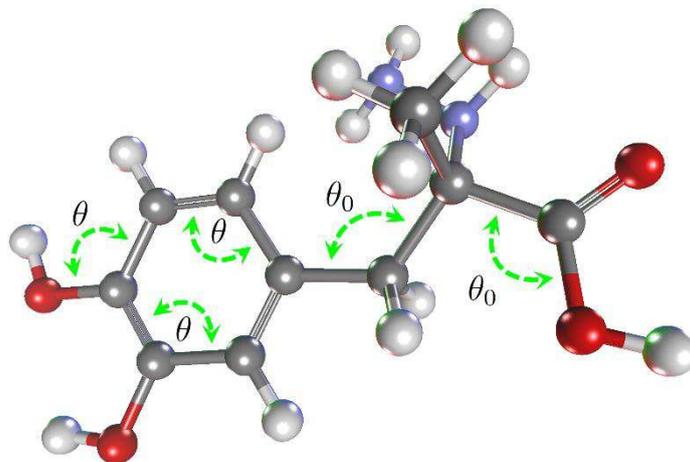


Figura 5: Oscilação entre duas ligações químicas vizinhas.

Os resultados obtidos com a Equação 2.10 são satisfatórios para sistemas que não exigem muita precisão. Para resultados mais precisos ou no caso de deformações angulares não tão pequenas em torno do ponto de equilíbrio θ_0 , podemos executar os mesmos procedimentos que no item anterior [73][82]. O resultado para a expansão em série de potência é:

$$V(\theta) = \frac{1}{2} [K_\theta + K_\theta^2(\theta - \theta_0) + K_\theta^4(\theta - \theta_0)^2 + \dots](\theta - \theta_0)^2 \quad (2.11)$$

A inclusão de muitos termos na expressão 2.11 não é tão favorável, embora melhore a precisão dos resultados, temos como contrapartida um alto custo computacional.

TERMOS TORCIONAIS

Considere uma sequência de quatro átomos conectados por um veículo, como mostra a Figura 6. Podemos descrever a localização de D por meio do comprimento de ligação CD . Observe que existe um ângulo entre ABC e BCD . O Potencial Torcional ou Potencial Diedral Próprio e o potencial de interação utilizado para estudar as rotações dos átomos da molécula em torno das ligações químicas. O ângulo de torção (ou ângulo diedral) é encontrado por meio das projeções das ligações AB e CD em um plano que divide BC em duas partes iguais [72][73].

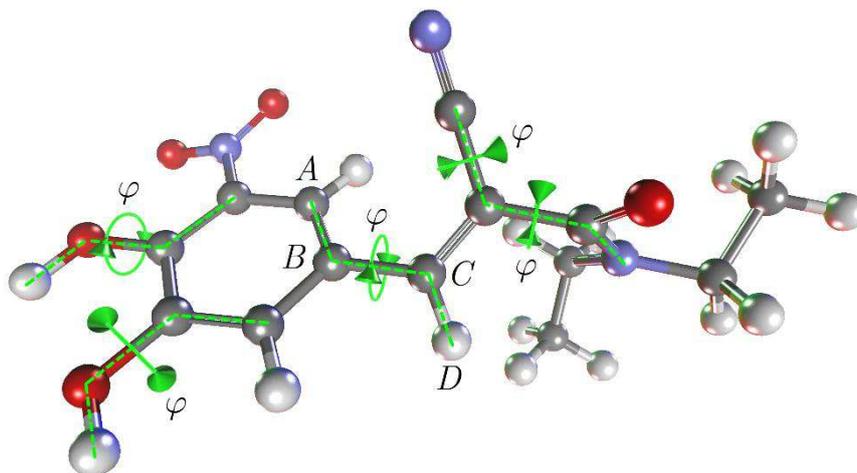


Figura 6: Rotação (torção) em torno de ligações químicas para um conjunto de quatro átomos e φ é o ângulo diedral.

Nem todos os Campos de Força da Mecânica Molecular usam o potencial diedral. No entanto, a maioria dos campos de força para moléculas orgânicas usam explicitamente esse potencial, devido a existência de quartos $A - B - C - D$ em suas estruturas [82].

Em geral, potenciais diedrais quase sempre são expressos como uma expansão em série de cossenos, o que elucida a natureza periódica da torção. De forma geral, o campo de força usado é:

$$V(\varphi) = \frac{1}{2} \sum_{\{j\}_{ABCD}} K_{j,ABCD} [1 + (-1)^{j+1} \cos(j\varphi_{ABCD} + \delta_{j,ABCD})] \quad (2.12)$$

onde o valor de $K_{j,ABCD}$ significa amplitude, $\{j\}$ é a periodicidade da oscilação incluída no somatório para especificar o ângulo de torção $ABCD$ e $\delta_{j,ABCD}$ é a fase angular da oscilação.

Uma forma funcional simples e bastante usada é:

$$V(\varphi) = K_{\varphi} [1 + \cos(n\varphi + \delta)] \quad (2.13)$$

onde K_{φ} é a constante que define a altura da barreira de rotação, n é o ângulo diedral para uma ligação central em uma sequência de quatro átomos e δ é a defasagem no ângulo diedral que podemos escolher a posição $\delta = 0$ como ponto de máximo ou como ponto de mínimo [80][82].

TENSÃO FORA DO PLANO

Um quarto potencial harmônico pode ser introduzido a fim de manter a estrutura tridimensional. Quando se tem um conjunto de quatro átomos (ver Figura 7), basicamente, e definido um átomo central, onde este é ligado a três outros átomos que oscilam na forma:

$$V(\chi) = \sum_{\chi} H_{\chi} \chi^2 \quad (2.14)$$

Onde χ é o ângulo formado pelos três átomos ligado ao átomo central e H_{χ} é a constante de mola para reconstruir o ângulo de equilíbrio entre os dois planos.

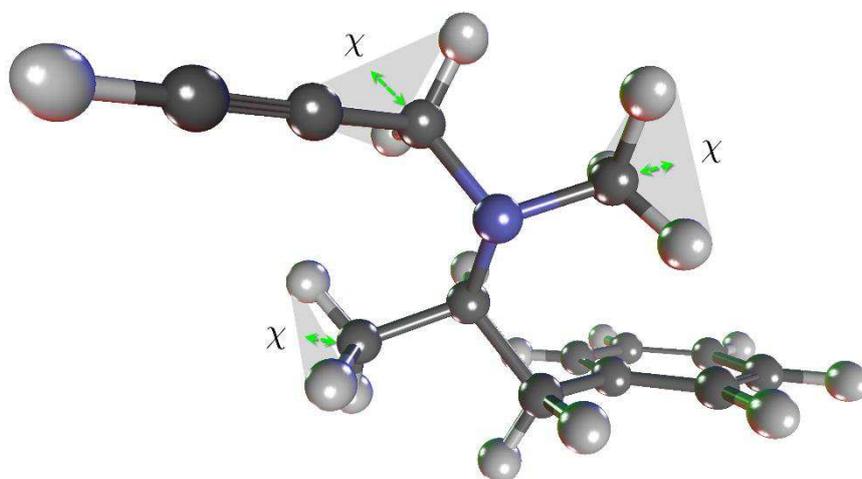


Figura 7: Interação tensão fora do plano.

INTERAÇÃO DE VAN DER WAALS

Observe que os potenciais estudados até agora tratam de interações entre átomos ligados. Agora vamos tratar de potenciais que atuam em sistemas de átomos não-ligados.

As interações entre átomos não-ligados covalentemente (ver Figura 8) podem ser tratados por potenciais efetivos constituídos de termos de curto e longo alcance e que incluem a repulsão de nuvens eletrônicas, a atração de van der Waals e o termo eletrostático de Coulomb, desde que não haja ligação química.

O potencial de van der Waals aparece na literatura quase como uma conotação para sistemas de átomos não-ligados covalentemente. Tal potencial pode ser obtido ao questionar sobre qual interação existente entre dois átomos de um gás inerte separados por uma distância muito maior do que os raios atômicos, nesse caso, $R = |\vec{q}_i - \vec{q}_j|$ (Equação 2.15). O potencial é atrativo e inversamente proporcional a sexta potência da distância entre os dois átomos [83][84]. Existe, entretanto, outro tipo de interação de

caráter repulsivo de curto alcance, que surge como uma correção na equação de estados dos gases ideais ($PV = nRT$), bem como a consideração do volume excluído no estudo desses gases. Microscopicamente esse termo está ligado a combinação de forças interatômicas com o princípio de exclusão de Pauli [85].

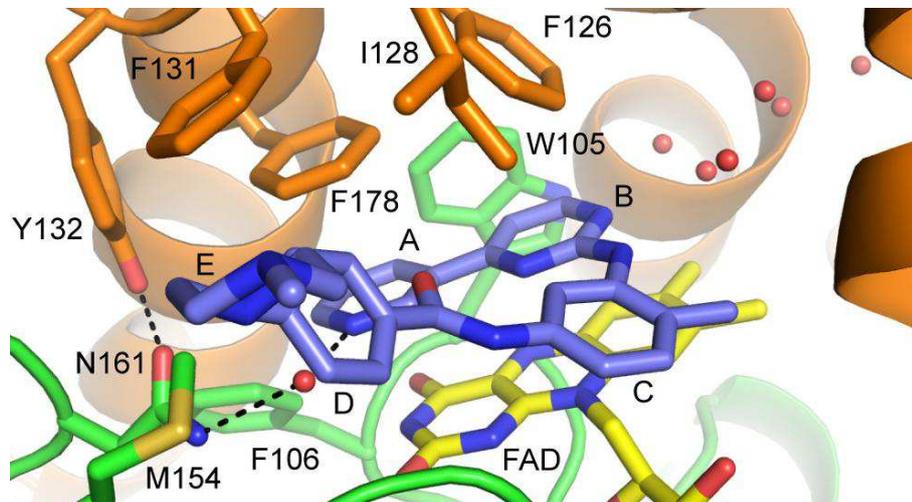


Figura 8: Interação de van der Waals entre duas moléculas e os resíduos de uma proteína, onde não existe densidade de carga nas moléculas. A interação é efetuada por potenciais efetivos constituídos de termos de curto e longo alcance.

Essa repulsão Inter atômica varia com o inverso do decima segunda potência da distância que separa os núcleos. A combinação do termo atrativo correspondente a interação de van der Waals e um potencial repulsivo compõem o chamado potencial de *Leonnard-Jones* [83][84]:

$$V_{LJ} = 4\varepsilon \left[\left(\frac{\sigma}{|\vec{q}_i - \vec{q}_j|} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{|\vec{q}_i - \vec{q}_j|} \right)^6 \right] \quad (2.15)$$

onde ε é a profundidade do pogo entre a barreira atrativa e a repulsiva, e σ é o diâmetro de *Leonnard-Jones*. Ambos são parâmetros ajustados empiricamente e por cálculos teóricos.

INTERAÇÃO COULOMBIANA

A ligação covalente ocorre quando há atração recíproca entre dois núcleos pelos elétrons da camada de valência. Os elétrons que formam esse tipo de ligação química podem se deslocar preferencialmente para um dos átomos, devido a diferença de eletronegatividade. Em ligações diatômicas como O₂, N₂, H₂, por exemplo, e mostrado pela Química Quântica, que a distribuição da função de onda associada a esses elétrons apresenta a mesma probabilidade de se encontrar em um átomo ou em outro (Figura 9).

Por isso, a maioria das ligações covalentes são consideradas como pequenos dipolos elétricos, cuja magnitude depende da diferença de eletronegatividade dos átomos que a compõem [72][86][87].

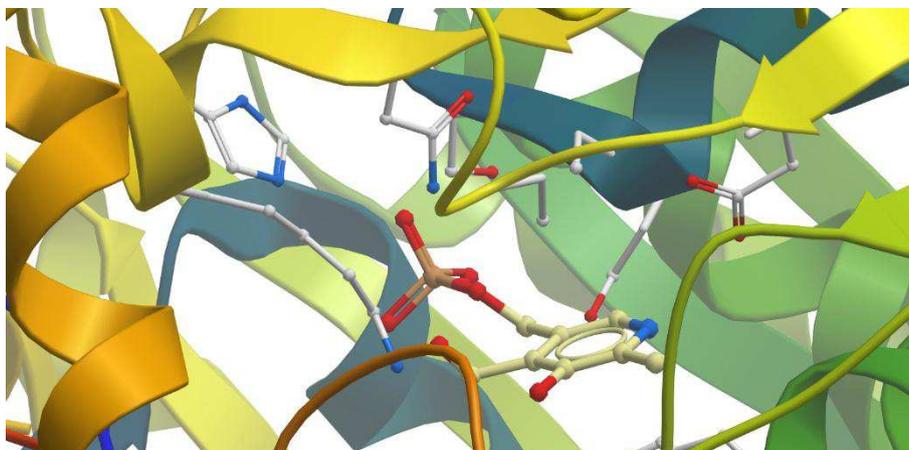


Figura 9: Interações eletrostática entre moléculas e os resíduos de uma proteína, onde existe densidade de carga nas moléculas. A interação é efetuada pelo potencial eletrostático de Coulomb.

As cargas atômicas parciais podem ser determinadas através de cálculos *ab-initio* da densidade de carga no estado eletrônico fundamental [88]. Em campos de força moleculares, as cargas parciais são colocadas no ponto central dos átomos, dimensionando de acordo com o termo de van der Waals.

A energia potencial eletrostática é dada pela lei de Coulomb:

$$V(r) = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon} \frac{Q_i Q_j}{r_{ij}} \quad (2.16)$$

onde Q_i e Q_j são as cargas residuais dos átomos i e j , que estão separados por uma distância r_{ij} , ϵ_0 é a permissividade no vácuo e ϵ é a constante dielétrica que corrige ϵ_0 para considerar a polarização do meio.

Note que na Equação 2.16, a interação eletrostática varia com o inverso do quadrado da distância de separação entre as cargas, concluindo que esse tipo de termo é de longo alcance [89].

2.3 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT)

A Teoria do Funcional da Densidade [90][91] (do inglês, *Density Functional Theory- DFT*) é uma teoria utilizada para encontrar propriedades do estado fundamental de

sistemas de muitos corpos. Tem se tornado um método bastante popular, pois permite investigar a estrutura eletrônica de átomos [92, 93, 94], moléculas [95, 96, 97] e sólidos (cristais, por exemplo) [98, 99, 100] com um baixo custo computacional.

Outra vantagem é que o método DFT é relativamente rápido quando comparado aos métodos tradicionais que envolvem a função de onda de muitos elétrons, como o método Hartree-Fock [101]. Além disso, os resultados obtidos através dos cálculos mediante DFT concordam satisfatoriamente com os resultados obtidos experimentalmente. Essa relação de equilíbrio entre a velocidade, o custo computacional e a precisão dos cálculos são os principais responsáveis pelo sucesso da teoria [102]. O Nobel de Química de 1998 foi entregue ao criador da DFT, Walter Kohn [103], e John Pople [104] por implementar a teoria computacionalmente.

Os cálculos usando DFT são quânticos, e o hamiltoniano do sistema sempre apresenta termos que possuem um significado físico, o que justifica o nome de cálculos de primeiros princípios ou “Ab initio”, ou seja, nenhum termo que forma o hamiltoniano foi introduzido através de parametrização ou argumentos empíricos.

2.3.1 A EQUAÇÃO DE SCHRÖDINGER

A função de onda total $\Psi(\vec{r}, t)$ é o objeto de estudo fundamental da Mecânica Quântica de tal forma que, se $\Psi(\vec{r}, t)$ for conhecido, pode-se ter acesso a toda informação desejada para um determinado estado do sistema. Uma vez definido o potencial $V(\vec{r})$, todas as propriedades do estado fundamental de um sistema dinâmico na Mecânica Quântica, são obtidas através da resolução da Equação de Schrödinger. Considere o caso em que temos um sistema molecular constituído por N elétrons e M núcleos atômicos, cuja coordenada do elétron i e do núcleo j são dados, respectivamente, por r_i e R_j , e os valores do SPIN de cada elétron é dado por s_i , sendo assim:

$$-\frac{\hbar^2}{2m}\vec{\nabla}^2\Psi(\vec{r}, t) + V(\vec{r})\Psi(\vec{r}, t) = i\hbar\frac{\partial\Psi(\vec{r}, t)}{\partial t} \quad (2.17)$$

Onde $\Psi(\vec{r}, t) = \Psi(\vec{r}_i, \vec{R}_j, t)$ é a função de onda total. Podemos ainda reescrever a equação 2.17 da seguinte forma:

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m}\vec{\nabla}^2\Psi(\vec{r}, t) + V(\vec{r})\right]\Psi(\vec{r}, t) = i\hbar\frac{\partial\Psi(\vec{r}, t)}{\partial t} \quad (2.18)$$

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi(\vec{r}, t)}{\partial t} \quad (2.19)$$

Onde \hat{H} é o hamiltoniano do sistema. Em potenciais independentes do tempo, as soluções da Equação 2.19 podem ser separadas em um produto de soluções espaciais e uma solução temporal:

$$\Psi(\vec{r}, t) = \psi(\vec{r}) \exp\left(-\frac{iEt}{\hbar}\right) \quad (2.20)$$

O que nos leva à equação de Schrödinger independente do tempo:

$$\hat{H}\psi(\vec{r}) = E\psi(\vec{r}) \quad (2.21)$$

Onde E é a energia total do sistema. A Equação 2.21 pode ser resolvida dependendo da forma do hamiltoniano \hat{H} [105][106].

2.3.2. PROBLEMAS DE MULTICORPOS

A maioria dos casos para resolver a Equação 2.21 são demasiadamente complicados, mesmo conhecendo a forma do hamiltoniano [106]. Um dos desafios relevantes da física desde o início do século XX tem sido exatamente esse, estudar sistemas compostos por várias partículas interagentes, átomos e moléculas, por exemplo [107]. A simplicidade da Equação 2.21 desaparece quando explicitamos a forma do hamiltoniano para o sistema molecular constituído de N elétrons e M núcleos [105][108][109].

$$\begin{aligned} \hat{H} = & -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\vec{R}_A - \vec{R}_B|} \\ & - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|r_i - \vec{R}_A|} \end{aligned} \quad (2.22)$$

Onde $-\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2$ é o operador que representa a energia cinética dos elétrons, $-\sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2$ é o operador que representa a energia cinética dos núcleos atômicos, $\sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}$ é o operador que representa a interação coulombiana repulsiva entre os elétrons, $\sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\vec{R}_A - \vec{R}_B|}$ é o operador que representa a interação entre os núcleos

atômicos e $\sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|r_i - \vec{R}_A|}$ é o operador que representa a interação de Coulomb atrativa entre os elétrons e os núcleos atômicos.

Os valores de $4\mu\epsilon_0$, da constante de Planck (\hbar), da massa e carga do elétron (m_e, e) possuem valores unitários por questão de conveniência, sendo as vezes reconhecidos por unidades atômicas de Hartree ($4\mu\epsilon_0 = \hbar = m_e = e = 1$). Pela forma do hamiltoniano da expressão 2.22 fica evidente que a solução analítica da equação de Schrödinger é praticamente inatingível. De fato, até o presente momento somente sistemas de dois corpos e da partícula livre são tratados analiticamente [110], isto é, todo esforço para resolver a equação de Schrödinger se limita a aplicação do átomo de Hidrogênio.

2.3.3 APROXIMAÇÃO DE BORN-OPPENHEIMER

A massa dos núcleos atômicos é bem maior que a massa dos elétrons. Na aproximação de Born-Oppenheimer é possível desacoplar os movimentos nucleares e eletrônicos, devido ao fato de que a razão entre a massa do elétron e do núcleo é suficientemente pequena, de tal forma que podemos considerar que o movimento nuclear é bem mais lento que o eletrônico. Em suma, o movimento dos núcleos é tratado adiabaticamente, assumindo que toda energia cinética do sistema é proveniente do movimento dos elétrons [113][111][112][102]. Sendo assim, a energia cinética dos núcleos é nula:

$$-\sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 = 0 \quad (2.23)$$

Como os núcleos são praticamente imóveis [106], a interação entre os núcleos é uma constante e o potencial de interação entre os elétrons e os núcleos passa a depender parametricamente das coordenadas dos núcleos:

$$\sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\vec{R}_A - \vec{R}_B|} = \text{constante} \quad (2.24)$$

O hamiltoniano passa a ter a forma:

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|r_i - \vec{R}_A|} + v_{nn} \quad (2.25)$$

Ou ainda:

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{nn} \quad (2.26)$$

Onde:

$v_{nn} = \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\vec{R}_A - \vec{R}_B|}$ é o potencial de interação dos núcleos;

$$\hat{T}_e = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 ;$$

$$\hat{V}_{ne} = \sum_{i=1}^N v(\vec{r}_i) \text{ com } v(\vec{r}) = -\sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\vec{r} - \vec{R}_A|} ;$$

$$\hat{V}_{ee} = -\sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\vec{r}_i - \vec{R}_A|}$$

Agora, ao invés de resolvermos a Equação 2.21 que depende das posições dos núcleos (\vec{R}_A) e dos elétrons (\vec{r}_i), vamos resolver uma equação que depende somente das posições eletrônicas:

$$\hat{H}_e \psi(\vec{r}_i) = E_e \psi(\vec{r}_i) \quad (2.27)$$

Contudo, as soluções para a Equação 2.27 ainda são bastante complexas e de alto esforço computacional. Uma alternativa para resolver a Equação 2.27 foi a apresentada em 1964 por Pierre Hohenberg e Walter Kohn.

2.4 DENSIDADE ELETRÔNICA

A Equação 2.27 envolve a solução de uma função de onda que depende de $4N$ graus de liberdade, $3N$ graus espaciais e N graus de SPIN, tornando seu tratamento muito complicado. Até agora, não foi apresentada verdadeiramente a Teoria do Funcional da Densidade, foram feitas apenas as considerações necessárias para simplificar o problema de muitos corpos interagentes tentando evitar a perda de informações acerca do problema. O grande diferencial dessa teoria reside no artifício utilizado, onde o papel principal é ocupado pela densidade eletrônica, ou melhor, pelo funcional da densidade eletrônica [111][112][113][114].

A densidade eletrônica designada por $\rho(\vec{r})$ determina a probabilidade de se encontrar um dos N elétrons em um elemento de volume $d\vec{r}$, com spin arbitrário, enquanto os demais $N - 1$ elétrons possuem posições e spins arbitrários no estado Ψ .

Logo, a função densidade $\rho(\vec{r})$ é dada pela integral múltipla sobre as coordenadas de spin de todos os elétrons e sobre todas as outras coordenadas espaciais, exceto em \vec{r} :

$$\rho(\vec{r}) = N \int \dots \int |\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, s_1, s_2, \dots, s_N)|^2 d\vec{r}_1 \dots d\vec{r}_N ds_1 \dots ds_N \quad (2.28)$$

A integral da densidade eletrônica sobre todo o volume é igual ao número total de elétrons N e nula no infinito:

$$\rho(\vec{r} \rightarrow \infty) = 0 \quad \text{e} \quad \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N \quad (2.29)$$

A densidade exibe um máximo com um valor finito devido à força atrativa exercida pela carga positiva do núcleo. Esse ponto de máximo é uma consequência da singularidade na parte do hamiltoniano $\frac{-Z_A}{|r_i - R_A|}$ quando $\frac{-Z_A}{|r_i - R_A|} \rightarrow 0$. Atualmente, tem se reconhecido que as propriedades do pico estão relacionadas com a carga nuclear Z_A da seguinte maneira:

$$\lim_{|r_i - R_A| \rightarrow 0} \left[\frac{\partial}{\partial r} + 2Z_A \right] \rho(\vec{r}) = 0 \quad (2.30)$$

onde $\rho(\vec{r})$ é a média esférica de $\rho(\vec{r})$.

Embora seja admitido que a função de onda possui toda informação sobre um determinado sistema, a função de onda é uma grandeza complexa, deixando toda informação observável com o seu módulo. A densidade eletrônica, por outro lado, é um observável e pode ser medida experimentalmente.

2.5 OS TEOREMAS DE HOHENBERG-KOHN

A Teoria do Funcional da Densidade tem suas raízes no modelo de estrutura eletrônica de Thomas-Fermi (TF). Este último é um modelo estatístico, na verdade, e reconhecido como o primeiro modelo a introduzir a densidade eletrônica para descrever a energia do sistema, deixando a função como uma coadjuvante. Contudo, esse modelo não era bem-sucedido na explicação de sistemas moleculares, apresentando resultados com baixa precisão. A situação mudou quando Hohenberg e Kohn publicaram um artigo em 1964 demonstrando através de dois teoremas que a energia do estado fundamental pode ser escrita como um funcional (função onde o argumento é uma função) único da densidade eletrônica. Essa demonstração tem o objetivo de mostrar que o formalismo da densidade é exato para sistemas de muitos elétrons. Ela pode ser aplicada a alguns

sistemas de muitos elétrons e núcleos fixos, sujeitos a um potencial externo $V_{ext}(\vec{r})$, cujo hamiltoniano é do tipo da Equação 2.25.

Vamos listar os dois teoremas e depois fazer as discussões necessárias:

- **Primeiro Teorema de Hohenberg-Kohn:** *O potencial externo $V_{ext}(\vec{r})$, de um sistema de partículas interagentes é determinado univocamente pela densidade do estado fundamental $\rho_0(\vec{r})$ do sistema, a menos de uma constante.*

Primeiro, devemos deixar claro que a função de onda eletrônica deve ser normalizada, portanto:

$$\langle \Psi | \Psi \rangle = 1 \quad (2.31)$$

Vamos considerar agora que a densidade eletrônica $\rho_0(\vec{r})$ e energia E podem ser escritas da seguinte forma:

$$\rho(\vec{r}) = \frac{\langle \Psi | \hat{\rho}(\vec{r}) | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} = N \frac{\int d^3r_2 \dots d^3r_N \sum_{\sigma_1} |\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N)|^2}{\int d^3r_2 \dots d^3r_N |\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N)|^2} \quad (2.32)$$

$$E = \frac{\langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} = \langle \hat{H} \rangle = \langle \hat{T} \rangle + \langle \hat{V}_{int} \rangle + \int d^3r_N V_{ext}(\vec{r}) \rho(\vec{r}) + E_{II} \quad (2.33)$$

onde E_{II} é a energia de integração do núcleo-núcleo, \hat{T} e \hat{V}_{int} são, respectivamente, a energia cinética eletrônica e a repulsão interna elétron-elétron. A integral do lado direito da Equação 2.33 corresponde ao valor esperado para o potencial de integração núcleo elétron \hat{V}_{ne} . Supondo que exista dois potenciais externos distintos $V_{ext}^{(1)}$ e $V_{ext}^{(2)}$ diferindo de mais de uma constante, eles conduzem a mesma densidade $\rho(\vec{r})$ de estado fundamental.

Como sabemos da Mecânica Quântica, esses dois potenciais geram hamiltonianos diferentes, $\hat{H}^{(1)}$ e $\hat{H}^{(2)}$, os quais tem diferentes funções de onda para o estado fundamental, $\hat{\Psi}^{(1)}$ e $\hat{\Psi}^{(2)}$, onde as energias de cada potencial em seus estados fundamentais e:

$$E^{(1)} = \langle \hat{\Psi}^{(1)} | \hat{H}^{(1)} | \hat{\Psi}^{(1)} \rangle \quad \text{e} \quad E^{(2)} = \langle \hat{\Psi}^{(2)} | \hat{H}^{(2)} | \hat{\Psi}^{(2)} \rangle \quad (2.34)$$

Será suposto que essas duas funções de onda tenham a mesma densidade do estado fundamental. Desde que $\Psi^{(2)}$ não seja o estado fundamental de $\hat{H}^{(1)}$, segue que:

$$E^{(1)} = \langle \hat{\Psi}^{(1)} | \hat{H}^{(1)} | \hat{\Psi}^{(1)} \rangle < \langle \hat{\Psi}^{(2)} | \hat{H}^{(1)} | \hat{\Psi}^{(2)} \rangle \quad (2.35)$$

Essa inequação ajuda a entender que se o estado fundamental e não-degenerado, implicação colocada por Hohenberg e Kohn que, e impossível encontrar uma auto energia menor que do estado fundamental, quando a autofunção não é a do estado fundamental de $\hat{H}^{(1)}$.

Vamos agora reescrever o último termo da Equação 2.35:

$$\begin{aligned} \langle \hat{\Psi}^{(2)} | \hat{H}^{(1)} | \hat{\Psi}^{(2)} \rangle &= \langle \hat{\Psi}^{(2)} | \hat{H}^{(1)} | \hat{\Psi}^{(2)} \rangle + 0 \\ \langle \hat{\Psi}^{(2)} | \hat{H}^{(1)} | \hat{\Psi}^{(2)} \rangle &= \langle \hat{\Psi}^{(2)} | \hat{H}^{(2)} | \hat{\Psi}^{(2)} \rangle + \langle \hat{\Psi}^{(2)} | \hat{H}^{(1)} - \hat{H}^{(2)} | \hat{\Psi}^{(2)} \rangle \\ \langle \hat{\Psi}^{(2)} | \hat{H}^{(1)} | \hat{\Psi}^{(2)} \rangle &= E^{(2)} + \int d^3r [V_{ext}^{(1)}(\vec{r}) - V_{ext}^{(2)}(\vec{r})] \rho_0(\vec{r}) \end{aligned} \quad (2.36)$$

Sendo assim:

$$E^{(1)} < E^{(2)} + \int d^3r [V_{ext}^{(1)}(\vec{r}) - V_{ext}^{(2)}(\vec{r})] \quad (2.37)$$

Por outro lado, se considerarmos $E^{(2)}$ realizando os mesmos procedimentos que para $E^{(1)}$, então vamos obter:

$$E^{(2)} = \langle \hat{\Psi}^{(2)} | \hat{H}^{(2)} | \hat{\Psi}^{(2)} \rangle < \langle \hat{\Psi}^{(1)} | \hat{H}^{(2)} | \hat{\Psi}^{(1)} \rangle \quad (2.38)$$

Vamos reescrever o último termo da desigualdade anterior:

$$\begin{aligned} \langle \hat{\Psi}^{(1)} | \hat{H}^{(2)} | \hat{\Psi}^{(1)} \rangle &= \langle \hat{\Psi}^{(1)} | \hat{H}^{(1)} | \hat{\Psi}^{(1)} \rangle + \langle \hat{\Psi}^{(1)} | \hat{H}^{(2)} - \hat{H}^{(1)} | \hat{\Psi}^{(1)} \rangle \\ \langle \hat{\Psi}^{(1)} | \hat{H}^{(2)} | \hat{\Psi}^{(1)} \rangle &= E^{(1)} + \int d^3r [V_{ext}^{(2)}(\vec{r}) - V_{ext}^{(1)}(\vec{r})] \rho_0(\vec{r}) \end{aligned} \quad (2.39)$$

Logo, a Equação 2.39 pode ser rescrita como:

$$E^{(2)} < E^{(1)} + \int d^3r [V_{ext}^{(2)}(\vec{r}) - V_{ext}^{(1)}(\vec{r})] \quad (2.40)$$

Podemos agora comparar as Equações 2.37 com a Equação 2.40, obtendo a seguinte desigualdade contraditório:

$$E^{(1)} + E^{(2)} < E^{(1)} + E^{(2)} \quad (2.41)$$

A contradição mostra que a suposição de que, para uma mesma densidade eletrônica do estado fundamental $\rho_0(\vec{r})$, existe um segundo potencial é absurda. Isto é, o

potencial externo sentido pelos elétrons $V_{ext}(\vec{r})$ e a densidade $\rho_0(\vec{r})$ são determinados univocamente.

Vamos agora para o segundo teorema:

- **Segundo Teorema de Hohenberg-Kohn:** Um funcional universal para a energia $E[\rho]$ em termos da densidade $\rho(\vec{r})$ pode ser definido, valendo para qualquer potencial externo $V_{ext}(\vec{r})$. Tanto este $V_{ext}(\vec{r})$ particular, como a energia exata do estado fundamental, quanto o valor mínimo global desse funcional e a densidade $\rho(\vec{r})$ que minimiza o funcional e a densidade exata do estado fundamental.

A ideia original de Hohenberg-Kohn era limitada a densidade $\rho_0(\vec{r})$ que é a densidade de estados fundamentais do hamiltoniano eletrônico com o mesmo potencial externo $V_{ext}(\vec{r})$. Na verdade, cada densidade torna possível determinar um chamado “V-representável”. Isso já ficou implícito no primeiro teorema de Hohenberg-Kohn, onde para cada densidade $\rho^i(\vec{r})$ está associado um hamiltoniano \hat{H}^i , uma função de onda Ψ^i e um potencial externo V_{ext}^i . Desde que $\rho(\vec{r})$ seja especificada, todas as demais propriedades do sistema (energia cinética, energia potencial, entre outras) podem ser expressas como um funcional do mesmo, incluindo um funcional energia total:

$$E_{HK}[\rho] \equiv T[\rho] + V_{int}[\rho] + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}) + E_{II} \quad (2.42)$$

$$E_{HK}[\rho] \equiv F_{HK}[\rho] + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}) + E_{II} \quad (2.43)$$

O funcional $F_{HK}[\rho]$ definido em 2.43 e chamado de funcional universal de Hohenberg-Kohn e inclui todas as energias internas (V_{int}), cinética (T) e potencial do sistema de interação do elétron, onde:

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{int}[\rho] \quad (2.44)$$

Esse funcional universal fornece a menor energia do sistema:

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{int}[\rho] = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{int} | \Psi \rangle \quad (2.45)$$

Ainda não existe uma forma explícita para o funcional dado por 2.45 que contenha os funcionais energia cinética ($T[\rho]$) e interação elétron-elétron (V_{int}), sendo esse o maior desafio da DFT. O termo clássico $V_{int}[\rho]$ do potencial interno (denotado por $E_{Hartree}[\rho]$) já é bem conhecido:

$$V_{int}[\rho] = E_{Hartree}[\rho] + E_{ncl}[\rho] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r d^3r' + E_{ncl}[\rho] \quad (2.46)$$

onde $E_{ncl}[\rho]$ é a interação não clássica da interação elétron-elétron contendo todos os efeitos de correlação da auto interação, correlações eletrônicas e de troca.

Considerando um sistema com a densidade fundamental $\rho^1(\vec{r})$, o funcional de energia de Hohenberg-Kohn é igual ao valor esperado do hamiltoniano em um único estado fundamental:

$$E^{(1)} = E_{HK}[\rho^{(1)}] = \langle \hat{\Psi}^{(1)} | \hat{H}^{(1)} | \hat{\Psi}^{(1)} \rangle = \langle \hat{\Psi}^{(1)} | \hat{F}_{HK}^{(1)} | \hat{\Psi}^{(1)} \rangle + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}) + E_{II} \quad (2.47)$$

Para uma densidade diferente, $\rho^{(2)}(\vec{r})$, na qual está associado uma função de onda diferente $\Psi^{(2)}$, segue que a energia $E^{(2)}$ desse estado é maior que $E^{(1)}$:

$$E^{(1)} = \langle \hat{\Psi}^{(1)} | \hat{H}^{(1)} | \hat{\Psi}^{(1)} \rangle < \langle \hat{\Psi}^{(2)} | \hat{H}^{(1)} | \hat{\Psi}^{(2)} \rangle = E^{(2)} \quad (2.48)$$

Qualquer que seja o estado, exceto o fundamental, segundo o teorema de Hohenberg Kohn apresentará uma energia maior que a do estado fundamental, desde que os estados sejam não-degenerados.

Os teoremas de Hohenberg-Kohn garantem que todas as propriedades definidas por um sistema de potencial externo $V_{ext}(\vec{r})$ podem ser expressos em termos do funcional da densidade eletrônica, porém, eles não mostram como encontrar a energia do sistema. O procedimento que permite calcular as energias do sistema foi descrito posteriormente por W. Kohn e L. J. Sham [107], no qual será discutido a seguir.

2.6 EQUACOES DE KOHN-SHAM

Na Teoria do Funcional da Densidade o problema de muitos corpos interagentes é abordado com base na solução de um sistema de partículas não-interagentes (sistema de partículas independentes). Essa aproximação recebe o nome de Ansatz. A aproximação de Kohn-Sham, ou Ansatz de Kohn-Sham, parte da premissa que a densidade do estado fundamental do sistema de partículas interagentes é igual a de algum sistema de partículas não-interagentes. A energia como um funcional da densidade eletrônica (Equação 2.43) e dada por:

$$E_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{int}[\rho] + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}) + E_{II} \quad (2.49)$$

onde vamos substituir o potencial interno pela expressão 2.46, ficando com:

$$E_{HK}[\rho] = T[\rho] + E_{Hartree}[\rho] + E_{ncl}[\rho] + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}) + E_{II} \quad (2.50)$$

O termo $T[\rho]$ corresponde a energia cinética. Como estamos lidando agora com um sistema auxiliar de partículas não-interagentes, podemos escrever o hamiltoniano é a energia cinética desse sistema auxiliar, dados por:

$$\hat{H}_{aux} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + V(\vec{r}) \quad (2.51)$$

$$T_s = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^N \langle \psi_i | \nabla^2 | \psi_i \rangle = \frac{1}{2}\sum_{i=1}^N |\nabla \psi_i|^2 \quad (2.52)$$

A densidade do sistema auxiliar é dada pelo somatório do quadrado dos orbitais:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N |\psi_i(\vec{r})|^2 \quad (2.53)$$

Lembrando que a interação clássica é expressa por:

$$E_{Hartree}[\rho] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r d^3r' \quad (2.54)$$

Quando substituimos a equação 2.52 na expressão de Hohenberg-Kohn, obtemos a aproximação de Kohn-Sham:

$$E_{KS}[\rho] = T_s[\rho] + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}) + E_{Hartree}[\rho] + E_{II} + E_{xc}[\rho] \quad (2.55)$$

onde $E_{xc}[\rho]$ é a energia de troca e correlação (ou *exchange-correlation*). Comparando a energia de Hohenberg-Kohn (Equação 2.42) e a energia de Kohn-Sham (Equação 2.55), obtemos:

$$E_{xc}[\rho] = E_{HK}[\rho] - (T_s[\rho] + E_{Hartree}[\rho]) \quad (2.56)$$

ou ainda na forma:

$$E_{xc}[\rho] = \langle \hat{H} \rangle - T_s[\rho] + \langle \hat{V}_{int} \rangle - E_{Hartree}[\rho] \quad (2.57)$$

onde $[\rho]$ é um funcional da densidade $\rho(\vec{r})$, no qual depende da posição espacial, podendo, inclusive, depender do spin. As interações spin-órbitas foram negligenciadas por enquanto. A DFT obteve espaço no meio acadêmico por trabalhar, também, com um tipo especial de função de onda de um elétron, conhecido como orbital.

A energia total do estado fundamental de um sistema de muitos elétrons pode ser obtida por meio do funcional da energia:

$$E[\rho] = T[\rho] + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}) + E_{Hartree}[\rho] + E_{ncl}[\rho] \quad (2.58)$$

Desta expressão, somente $E_{Hartree}[\rho]$ é conhecido. Vamos escrever o hamiltoniano eletrônico (Equação 2.51) do sistema não-interagente levando em consideração a contribuição de todas as partículas:

$$\hat{H}_s = \hat{H}_{aux} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N v_s(\vec{r}) \quad (2.59)$$

onde $v_s(\vec{r})$ é o potencial de Kohn-Sham. O hamiltoniano de um elétron pode ser identificado como:

$$\hat{h}_s = -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_s(\vec{r}) \quad (2.60)$$

Em geral, mesmo quando os sistemas real e auxiliar possuem a mesma densidade eletrônica, suas energias cinéticas diferem. Por isso, Kohn e Sham propuseram:

$$F_{HK}[\rho] = T_s[\rho] + E_{Hartree}[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.61)$$

onde $E_{xc}[\rho]$ é a energia de troca e correlação, que através da expressão 2.61, pode ser definida como:

$$E_{xc}[\rho] \equiv (T[\rho] - T_s[\rho]) + (V_{int}[\rho] - E_{Hartree}[\rho]) \quad (2.62)$$

Substituindo a Equação 2.46 na definição 2.62, temos:

$$E_{xc}[\rho] \equiv (T[\rho] - T_s[\rho]) + E_{ncl}[\rho] \quad (2.63)$$

Ou

$$E_{xc}[\rho] \equiv T_c[\rho] + E_{ncl}[\rho] \quad (2.64)$$

Onde $T_c[\rho]$ é parte residual da energia cinética real. Basicamente, o funcional de troca e correlação está relacionado com os potenciais que têm forma explícita desconhecida. Para que o sistema auxiliar (partículas não-interagentes) se torne equivalente ao sistema real é preciso introduzir um potencial efetivo $v_s(\vec{r})$, tal que a densidade resultante da soma dos módulos do quadrado dos orbitais seja igual a densidade do estado fundamental:

$$\rho_s = \sum_{i=1}^N \sum_s |\psi_i(\vec{r}, s)|^2 = \rho_0(\vec{r}) \quad (2.65)$$

Onde ψ_i^j são chamados de orbitais de Kohn-Sham, e podem ser obtidos através da equação de autovalores:

$$\hat{h}\psi_i = \left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_s(\vec{r}) \right] = \varepsilon_i\psi_i \quad (2.66)$$

Podemos escrever a energia cinética exata do sistema não-interagente com a mesma densidade do sistema real, com o auxílio da Equação 2.65, obtendo:

$$T_c[\rho] = \sum_{i=1}^N \langle \psi_i | -\frac{1}{2}\nabla_i^2 | \psi_i \rangle \quad (2.67)$$

A energia do sistema real interagente pode ser escrita como:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + H_{Hartree}[\rho] + V_{ext}[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.68)$$

Vamos explicitar alguns termos. Substituiremos as Equações 2.54 e 2.67 em 2.68, temos:

$$\begin{aligned} E[\rho] &= T_s[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r d^3r' + \int v(\vec{r})\rho(\vec{r})d^3r + E_{xc}[\rho] \\ E[\rho] &= -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \langle \psi_i | \nabla^2 | \psi_i \rangle + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r d^3r' + \int v(\vec{r})\rho(\vec{r})d^3r + E_{xc}[\rho] \end{aligned} \quad (2.69)$$

Substituindo a Equação 2.53 em 2.69, obtemos:

$$\begin{aligned}
E[\rho] = & -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \langle \psi_i | \nabla^2 | \psi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \int \int |\psi_i(\vec{r})|^2 \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} |\psi_j(\vec{r}')|^2 d^3r d^3r' \\
& + E_{xc}[\rho] + \int |\psi_i(\vec{r})|^2 v(\vec{r}) d^3r
\end{aligned} \tag{2.70}$$

onde o potencial externo é conhecido, e no caso de sistemas poliatômicos, equivale a atração núcleo-elétron:

$$v(\vec{r}) = - \sum_A^M \frac{Z_A}{|\vec{r} - \vec{R}_A|} \tag{2.71}$$

De acordo com o Segundo Teorema de Hohenberg-Kohn, vamos minimizar a energia dada por 2.70 usando método variacional. Fazendo uso do método dos multiplicadores de Lagrange, podemos obter os extremos da Lagrangeana $L\{\psi_i(\vec{r})\}$, sujeita as condições: $\delta E[\rho]$ e nulo quando $\rho(\vec{r})$ sofre pequenas variações, e $\int \rho(\vec{r}) d\vec{r}$ será igual a N . Logo:

$$L\{\psi_i(\vec{r})\} = E[\rho] = \sum_i^N \sum_j^N \varepsilon_{ij} \int \psi_i^*(\vec{r}) \psi_j(\vec{r}) d\vec{r} \tag{2.72}$$

onde ε_{ij} são os multiplicadores de Lagrange. Então, para encontrar o $E[\rho]$ mínimo, é necessário que:

$$\frac{\delta L}{\delta \rho} = 0 \tag{2.73}$$

Substituindo $E[\rho]$ da Equacao 2.70 em 2.72 e em seguida, derivando com relação à densidade, obtemos:

$$\begin{aligned}
\frac{\delta L}{\delta \rho} = \frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho} = & -\frac{\delta}{\delta \rho} \left[\sum_i^N \sum_j^N \varepsilon_{ij} \int \psi_i^*(\vec{r}) \psi_j(\vec{r}) d\vec{r} \right] \\
\frac{\delta L}{\delta \rho} = \frac{\delta}{\delta \rho} \left[& -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \langle \psi_i | \nabla^2 | \psi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \int \int |\psi_i(\vec{r})|^2 \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} |\psi_j(\vec{r}')|^2 d^3r d^3r' \right. \\
& \left. + E_{xc}[\rho] + \int |\psi_i(\vec{r})|^2 v(\vec{r}) d^3r \right] - \frac{\delta}{\delta \rho} \left[\sum_i^N \sum_j^N \varepsilon_{ij} \int \psi_i^*(\vec{r}) \psi_j(\vec{r}) d\vec{r} \right]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\delta L}{\delta \rho} = & -\frac{1}{2} \frac{\delta}{\delta \rho} (\langle \psi_s | \sum_i^N \nabla_i^2 | \psi_s \rangle) \\
& + \frac{1}{2} \frac{\delta}{\delta \rho} \left(\int \int \sum_{i=1}^N \int \int |\psi_i(\vec{r})|^2 \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \sum_{j=1}^N |\psi_j(\vec{r}')|^2 d^3 r d^3 r' \right) + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho} \\
& + \frac{\delta}{\delta \rho} \left(\int |\psi_i(\vec{r})|^2 v(\vec{r}) d^3 r \right) - \frac{\delta}{\delta \rho} \left[\sum_i^N \sum_j^N \varepsilon_{ij} \int \psi_i^*(\vec{r}) \psi_j(\vec{r}) d\vec{r} \right] \quad (2.74)
\end{aligned}$$

A forma de $\rho(\vec{r})$ está expressa na Equação 2.53. Então:

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + \left[v(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} + \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho} \right] \right) \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad (2.75)$$

Ou ainda,

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{ef}(\vec{r}) \right) \psi_i = \varepsilon_i \psi_i, \quad i = 1, 2, 3, \dots, N. \quad (2.76)$$

As Equações 2.75 e 2.76 são conhecidas como Equações Kohn-Sham e foram obtidas de forma exata, isto é, não foi em nenhum momento parametrizada. Essas equações também devem ser resolvidas de forma autoconsistente, conforme mostra a Figura 10. Comparando a forma da Equação 2.66, para um elétron no sistema auxiliar de Kohn-Sham, com a Equação 2.76, encontra-se que são equivalentes, desde que o potencial efetivo $v_{ef}(\vec{r})$ seja igual ao potencial de Kohn-Sham $v_s(\vec{r})$, ou seja:

$$v_s(\vec{r}) \equiv v_{ef}(\vec{r}) = v(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3 r' + v_{xc}(\vec{r}) \quad (2.77)$$

Onde

$$v_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho} \quad (2.78)$$

Sendo v_{xc} o potencial de troca e correlação, definido através do funcional de troca e correlação.

Equações de Kohn-Sham auto-consistente

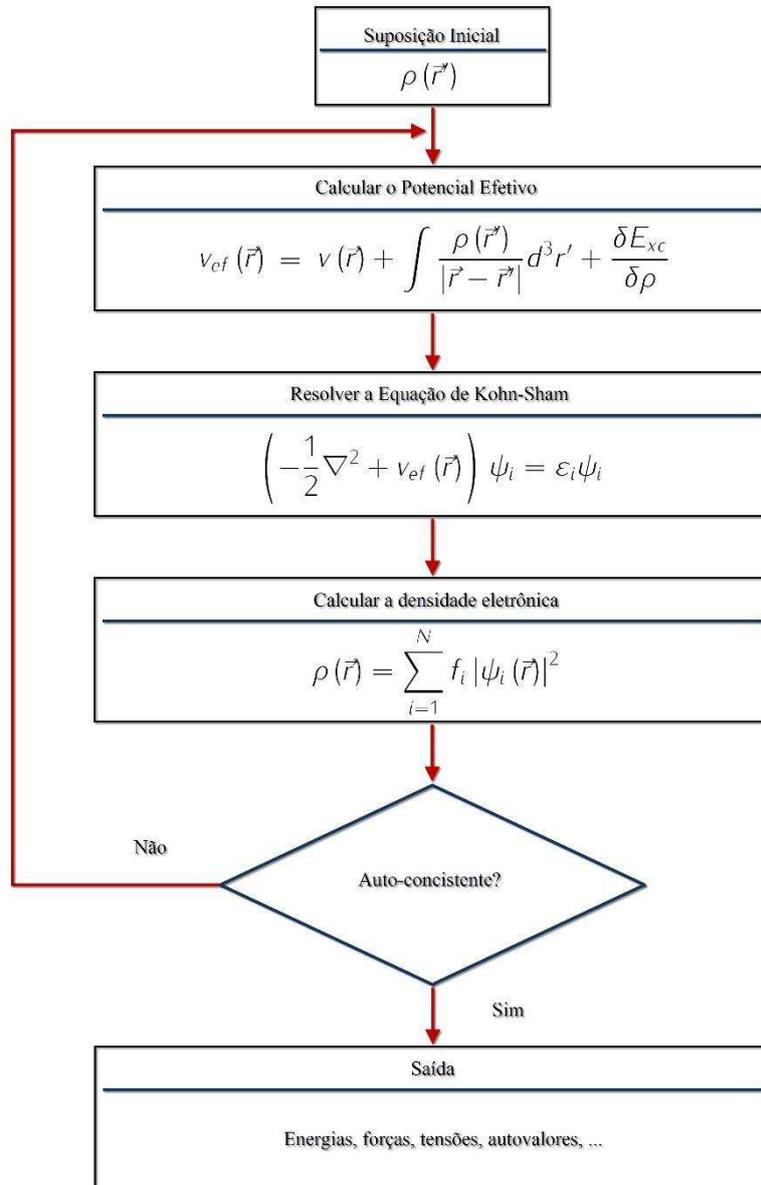


Figura 10: Esquema do loop de autoconsciência da resolução das equações de Kohn-Sham. Modificado de FRAZÃO, N.F. Bioquímica Quântica de Fármacos Anti-Parkinsonianos, 2012.

2.7 FUNCIONAL DE TROCA-CORRELAÇÃO

A DFT é exata dentro de seu formalismo, contudo, o funcional de troca e correlação $E_{xc}[\rho]$ não tem sua forma explícita conhecida. Sabe-se que tem relação com os termos não clássicos, energia cinética residual do sistema interagente, a energia de

troca e a energia de correlação coulombiana. Para resolver esse problema, algumas aproximações foram ofertadas na literatura e serão discutidas adiante.

2.7.1 APROXIMACAO DA DENSIDADE LOCAL (LDA)

A Aproximação da Densidade Local (do inglês, *Local Density Approximation*, LDA) é a forma de aproximação mais comum para o funcional de troca e correlação, onde é considerado um gás de elétrons uniforme cuja densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ é constante em todo o espaço. Essa aproximação assume que a energia de troca-correlação depende apenas da densidade local, onde podemos escrever o funcional da energia de troca e correlação como:

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \varepsilon_{xc}^{LDA}(\rho(\vec{r}))d^3r \quad (2.79)$$

Onde ε_{xc}^{LDA} é a energia de troca e correlação por elétron de um gás de elétrons homogêneo com densidade $\rho(\vec{r})$. Com a equação 2.78, podemos escrever o potencial de troca e correlação como:

$$V_{xc}^{LDA} = \frac{\delta E_{xc}^{LDA}}{\delta \rho(\vec{r})} = \frac{\delta}{\delta \rho(\vec{r})} \left(\int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}^{LDA} d^3r \right) \quad (2.80)$$

Realizando a derivada do produto pela regra da cadeia, obtemos:

$$\begin{aligned} V_{xc}^{LDA} &= \varepsilon_{xc}^{LDA} \frac{\delta \rho(\vec{r})}{\delta \rho(\vec{r})} + \rho(\vec{r}) \frac{\delta \varepsilon_{xc}^{LDA}(\rho(\vec{r}))}{\delta \rho(\vec{r})} \\ V_{xc}^{LDA} &= \varepsilon_{xc}^{LDA} + \rho(\vec{r}) \frac{\delta \varepsilon_{xc}^{LDA}(\rho(\vec{r}))}{\delta \rho(\vec{r})} \end{aligned} \quad (2.81)$$

A energia de troca e correlação ε_{xc}^{LDA} pode ser reescrita com as contribuições da energia de troca ε_x^{LDA} e energia de correlação ε_c^{LDA} da seguinte maneira:

$$\varepsilon_{xc}^{LDA} = \varepsilon_x^{LDA} + \varepsilon_c^{LDA} \quad (2.82)$$

A energia de troca pode ser obtida a partir do operador de Hartree:

$$\varepsilon_x^{LDA} = -\frac{3}{4} \left(\frac{3\rho(\vec{r})}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (2.83)$$

O termo de correlação não é conhecido, mesmo para um gás de elétrons homogêneo. No entanto, fazendo uso de simulações como método Monte Carlo Quântico, Cerpeley e Alder [109][115] encontraram os seguintes resultados (em unidades Hartree):

$$\varepsilon_c^{LDA} = \begin{cases} -1432/(1 + 1.9529r_s^{\frac{1}{2}} + 0.3334r_s), & r_s \geq 1 \\ -0.0480 + 0.0311\ln r_s - 0.0116r_s + 0.0020r_s \ln r_s, & r_s < 1 \end{cases} \quad (2.84)$$

Onde r_s é o raio de Wigner-Seitz e foi introduzido através de parametrização, podendo ser interpretado como a distância média entre elétrons do sistema não-interagente.

2.7.2 APROXIMACAO DO GRADIENTE GENERALIZADO (GGA)

A Aproximação do Gradiente Generalizado (do inglês, *Generalized Gradient Approximation*, GGA) consiste em uma melhoria da LDA, sendo introduzido no integrando da expressão a energia E_{xc} o gradiente da densidade eletrônica. A densidade não é mais constante sobre todo o espaço e considera-se agora um gás de elétrons não-uniforme. A energia E_{xc} pode ser expressa como:

$$E_{xc}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f_{xc}(\rho^\alpha(\vec{r}), \rho^\beta(\vec{r}), \nabla\rho^\alpha(\vec{r}), \nabla\rho^\beta(\vec{r})) d^3r \quad (2.85)$$

Onde ρ^α e ρ^β são as densidades dos spins α e β , respectivamente. São variadas as propostas para a dependência explícita, tanto para a densidade como para o gradiente dela. Na prática, E_{xc}^{GGA} é geralmente escrito como:

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{GGA} + E_c^{GGA} \quad (2.86)$$

As soluções individuais para E_{xc}^{GGA} são procuradas independentemente. As formas de escrever E_x^{GGA} e E_c^{GGA} requerem manipulações matemáticas muito complexas, no entanto, os resultados obtidos por meio de GGA são satisfatórias, pois leva em conta as condições de contorno que os funcionais devem obedecer.

O termo de troca E_x^{GGA} obtidos a partir de dados experimentais, podem ser expressos como:

$$E_x^{GGA} = E_x^{LDA} - \sum_{\sigma} \int f_{xc}(s_{\sigma}) \rho_{\sigma}^{\frac{4}{3}}(\vec{r}) d^3r \quad (2.87)$$

O argumento da função f_{xc} é o gradiente da densidade reduzida para o spin σ

$$s_{\sigma} = \frac{|\nabla\rho_{\sigma}(\vec{r})|}{\rho_{\sigma}^{\frac{4}{3}}(\vec{r})} \quad (2.88)$$

Onde s_{σ} é entendido como um parâmetro para representar a inhomogeneidade local do sistema.

2.8 SOFTWARES UTILIZADOS PARA REALIZAR AS SIMULAÇÕES

Para realizar os cálculos de todas as propriedades desejadas, como: estruturais, conformacionais, eletrônicas e ópticas utilizamos o software chamado **Materials Studio**.

Esse software foi desenvolvido para simulações e modelagem de materiais. Ele é desenvolvido e distribuído pela Accelrycs®, uma empresa especializada em software de pesquisa para química computacional, bioinformática, simulação molecular e mecânica quântica.

O Materials Studio é constituído de vários módulos, que permitem o pesquisador realizar cálculos de propriedades dos mais variados tipos de materiais, tais como: polímeros, nanotubos, catalisadores, metais, cerâmicas etc. No entanto, neste trabalho utilizamos apenas três desses, como é possível ver na Figura 11:

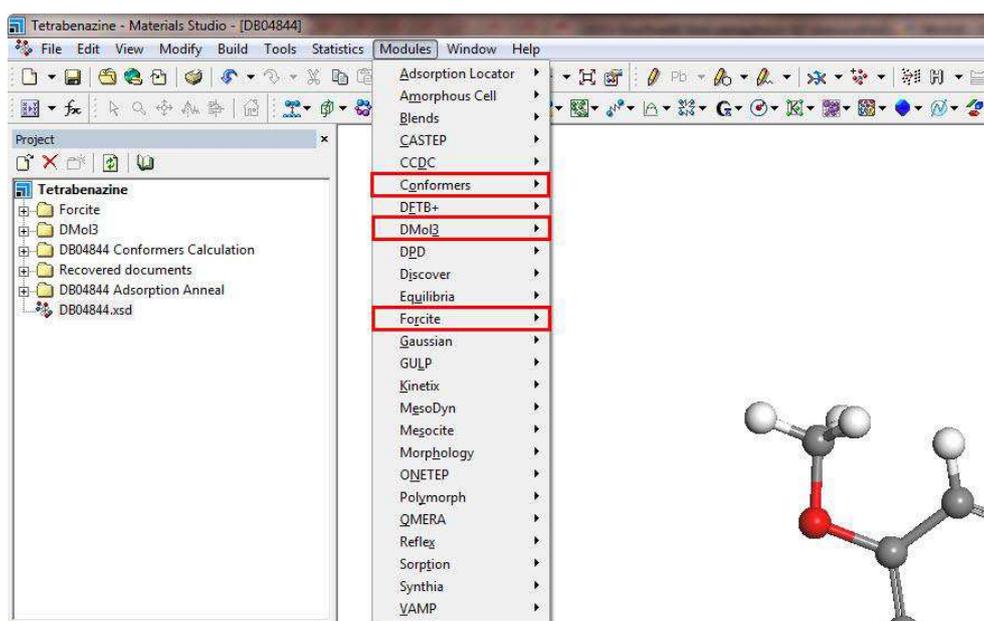


Figura 11: Menu Modules. Em destaque, os módulos usados para encontrar as propriedades desejadas para esse trabalho.

- **Conformers:** fornece acesso às ferramentas do módulo conformers, que nos permite analisar o espaço conformacional de sistemas moleculares a fim de obter uma amostra razoável das conformações de baixa energia;
- **DMol3:** fornece acesso às ferramentas do módulo DMol3, que nos permite executar cálculos de mecânica quântica utilizando o método DFT, para analisar sistemas moleculares e periódicos.
- **Forcite:** fornece acesso às ferramentas da Mecânica Molecular, que nos permite investigar uma ampla gama de sistemas, cujo movimento do núcleo atômico é representado por um campo de força clássico.

CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL, CONFORMACIONAL E OPTICOELETRÔNICO DA TETRABENAZINA

Até 87% dos indivíduos portadores da Doença de Huntington apresentam algum tipo de dificuldade para dormir a noite [116]. A incoordenação motora e provavelmente o principal fator responsável por causar essa alteração em uma atividade tão básica e ao mesmo tempo tão essencial. A coreia e o sintoma motor mais características da doença. Neste capítulo, serão apresentados os resultados obtidos a partir de simulações feitas com a molécula de Tetrabenazine.

3.1. A TETRABENAZINA

A Tetrabenazina, de fórmula estrutural $C_{19}H_{27}NO_3$ (Figura 12), é classificado como agente inibidor do transportador vesicular de monoaminas do tipo 2 (do inglês, *Vesicular Monoamine Transporter 2*, VMAT2). O transportador vesicular de monoamina (VMAT) é uma proteína de membrana integral (IMP) responsável pelo deslocamento de monoaminas (dopamina, serotonina, noradrenalina e histamina) a partir do citoplasma em vesículas sinápticas, mediante um gradiente de prótons mantido através da membrana vesicular sináptica [117][118]. Existe duas isomorfias do VMAT, o Transportador Vesicular de Monoaminas do tipo 1 (VMAT1) e o Transportador Vesicular de Monoaminas do tipo 2 (VMAT2). Do ponto de vista farmacológico, o sequestro de alguma dessas monoaminas por VMAT2 evita a oxidação de tal monoamina no citoplasma. Sendo assim, a Tetrabenazina atua como um agente depletor da serotonina, noradrenalina, histamina e, principalmente, da dopamina, viabilizando seu uso no tratamento dos movimentos involuntários e anormais, como coreia, mioclonia, distonia, atetose, balismo e TIC, por exemplo [119][120][121].

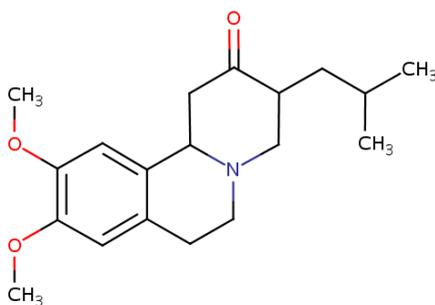


Figura 12: Estrutura de Lewis da Tetrabenazina.

A $C_{19}H_{27}NO_3$ é conhecida desde a década de 1960 [119]. Atualmente é comercializada com os nomes: Xenazine na Nova Zelândia e em partes da Europa; Revocon nos Estados Unidos; e Nitoman no Canadá. Pode ser administrada via oral ou intravenosa (IV), dependendo da avaliação médica.

3.2 CÁLCULOS DE PROPRIEDADES ESTRUTURAIS, CONFORMACIONAIS E OPTICOELETRONICAS

Quanto mais propriedades forem calculadas, maior será a confiabilidade dos dados, tendo em vista que essas propriedades ajudarão a fazer uma descrição que melhor represente a Tetrabenzina. Teoricamente, as melhores representações são aquelas onde a estrutura encontrada possui a conformação de menor energia.

Para o funcional de troca e correlação E_{xc} , obtidos mediante o formalismo da teoria do funcional da densidade (DFT), foi considerado as duas aproximações citadas no capítulo 2: a aproximação da densidade local (LDA), com o funcional PWC, e a aproximação do gradiente generalizado (GGA), com os funcionais PBE e BLYP. Assim, os dados estruturais são integralizados a partir do comprimento de ligação, ângulo de ligação e ângulo diedral de torção.

Foram calculados os orbitais moleculares de fronteira HOMO (orbital molecular mais alto ocupado) e LUMO (orbital molecular mais baixo não-ocupado). A densidade eletrônica de estados foi calculada considerando-se a densidade total (tDOS) e a densidade parcial (pDOS).

As propriedades Ópticas são representadas pelas curvas de absorção óptica. Todos esses cálculos foram calculados usando o DMol3.

3.3 RESULTADOS E DISCUSSOES

OTIMIZACAO DA GEOMETRIA

Realizamos uma otimização da geometria usando o código DMol3, com base nas duas aproximações: aproximação da densidade local - LDA, empregando o funcional PWC; e a aproximação do gradiente generalizado - GGA, empregando os funcionais PBE e BLYP. A Tabela 1 mostra as energias de convergência da Tetrabenazina. Tais valores

estão associados a uma quantidade de passos de otimização, até atingir o valor da energia do estado fundamental de cada molécula. Os valores da energia são dados em Hartrees (Ha) e a conformação da molécula de menor energia são mostrados na tabela abaixo,

Tabela 1: Energia total calculada por métodos de primeiros princípios.

MOLECULA	LDA/PWC	GGA/PBE	GGA/BLYP
Tetrabenazina	-10.121,97116	-10.197,67471	-10.206,20705

onde é válida a correspondência: 1Ha = 27,211 eV ou 1Ha = 4,359·10⁻¹⁸ J. A Figura 13 apresenta a molécula Tetrabenazina de menor energia, que só foi possível obter depois de um refinamento quântico, baseado nos cálculos de DFT. Os quadros de Tabelas 2 mostram os comprimentos de ligação, ângulos de ligação e torções da molécula de Tetrabenazina.

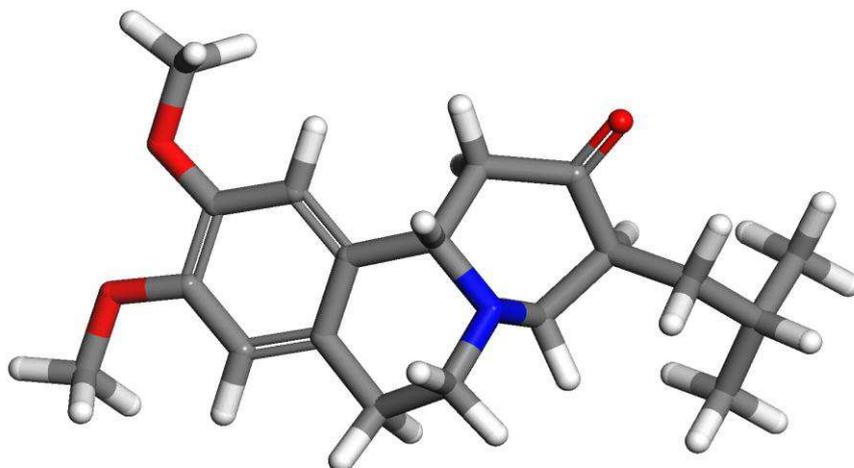


Figura 13: Estrutura de menor energia convergida da Molécula de Tetrabenazina.

Tabela 2: – Comprimento de ligação (BOND, em Å), ângulo entre ligações (ANGLES, em graus) e ângulo de torção (TANG, em graus) da molécula de Tetrabenazina.

COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO				COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO (cont.)			
PARÂMETRO GEOMÉTRICO	LDA-PWC	GGA-PBE	GGA-BLYP	PARÂMETRO GEOMÉTRICO	LDA-PWC	GGA-PBE	GGA-BLYP
O1-C11	1.215	1.223	1.226	C8-C11	1.494	1.515	1.523
O2-C20	1.348	1.368	1.379	C9-C13	1.513	1.532	1.541
O2-C22	1.402	1.426	1.439	C10-C14	1.387	1.399	1.402
O3-C21	1.348	1.368	1.379	C10-C16	1.398	1.409	1.413

O3-C23	1.402	1.426	1.439	C12-C15	1.522	1.544	1.556
N4-C5	1.453	1.473	1.486	C13-C14	1.493	1.511	1.520
N4-C7	1.445	1.466	1.478	C14-C17	1.397	1.408	1.412
C5-C10	1.509	1.530	1.541	C16-C20	1.380	1.391	1.395
C6-C7	1.521	1.542	1.542	C17-C21	1.380	1.390	1.394
C6-C11	1.510	1.532	1.552	C20-C21	1.408	1.421	1.424
C6-C12	1.515	1.539	1.553				

ÂNGULO DE LIGAÇÃO

PARÂMETRO GEOMÉTRICO	LDA- PWC	GGA- PBE	GGA- BLYP
O1-C11-C6	122.889	123.113	123.038
C20-O2-C22	116.328	117.031	117.715
C23-O3-C21	116.309	116.906	117.621
C5-N4-C7	112.020	112.914	113.722
N4-C9-C13	112.134	112.818	112.915
C14-C10-C16	119.301	119.054	118.983
C6-C12-C15	115.120	116.763	117.299
C18-C15-C19	110.435	110.750	110.914
C14-C17-C21	121.604	121.907	121.850
C5-C8-C11	111.630	112.152	112.381

ÂNGULO DE TORÇÃO

PARÂMETRO GEOMÉTRICO	LDA- PWC	GGA- PBE	GGA- BLYP
C22-O2-C20- C16	-0.724	-1.945	-1.265
C23-O3-C21- C17	-0.054	-0.324	-0.353
C7-N4-C5-C8	-40.251	-36.636	-34.739
C5-N4-C7-C6	76.435	74.797	72.900
C5-N4-C9-C13	64.597	62.748	61.683
N4-C5-C8-C11	-24.228	-26.803	-27.685
N4-C5-C10-C14	13.603	10.904	10.116
C11-C6-C7-N4	-38.896	-40.483	-40.017
C7-C6-C11-O1	158.934	161.777	162.273
C7-C6-C12-C15	91.912	92.001	91.114

A Figura 14 apresenta a molécula de Tetrabenazina de menor energia com as respectivas projeções da densidade eletrônica de cargas, plotada sobre uma superfície potencial eletrostática usando as aproximações LDA/PWC, GGA/PBE e GGA/BLYP. Onde esse mapa de cores permite identificarmos as regiões mais eletronegativas, que são identificadas pela cor avermelhada. A obtenção desses dados nos garante a otimização das moléculas e nos dá a certeza de que ambas estão no estado de menor energia.

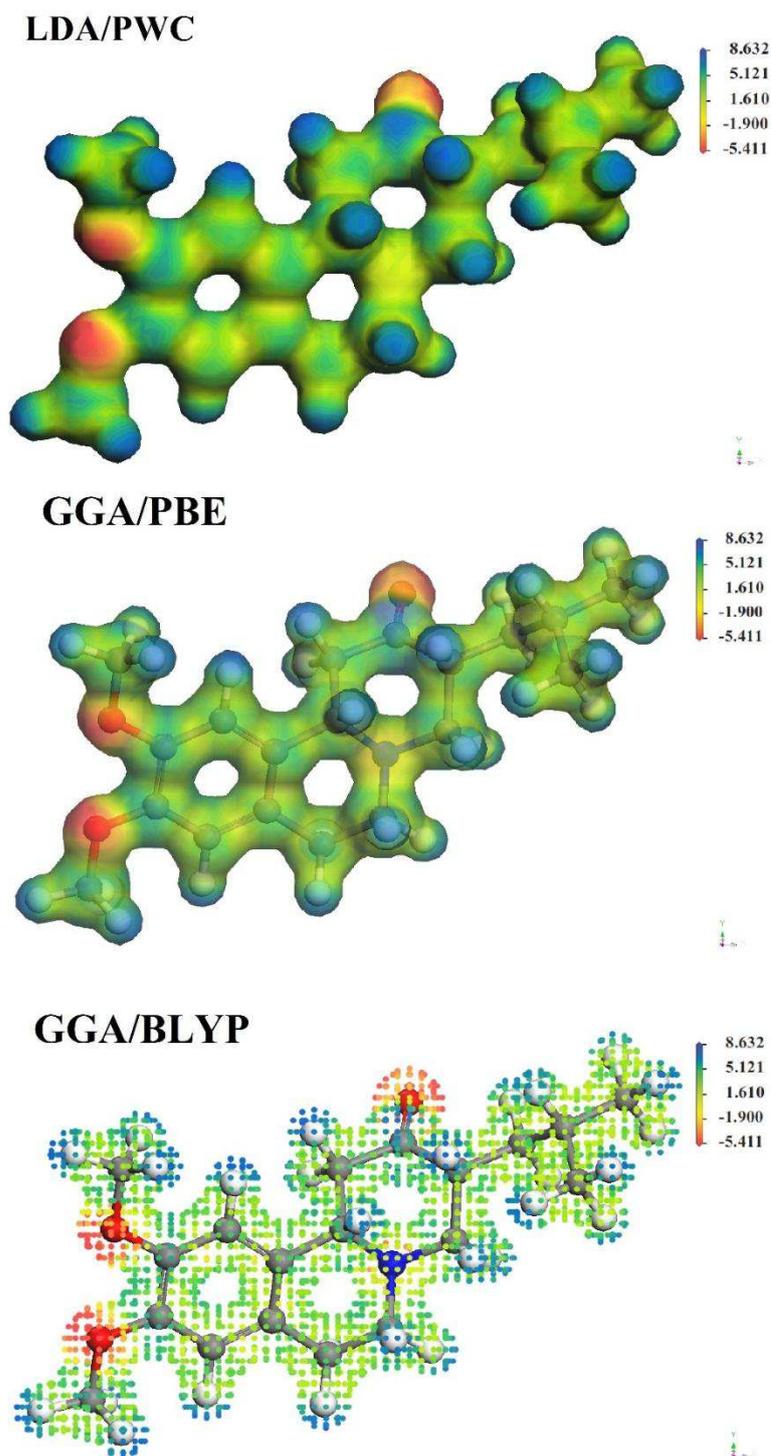


Figura 14: Densidade eletrônica plotada sobre a superfície equipotencial de cada molécula.

PROPRIEDADES ELETRÔNICAS

A densidade total de estados (*total density of states* (DOS)) fundamentada na interpolação linear do conjunto de pontos Monkhorst-Pack, seguido pela amostragem do conjunto de bandas de energia, foi calculada usando o programa DMol3. Os cálculos PDOS são baseados na análise populacional de Mulliken, a qual permite a realização dos

cálculos da contribuição de cada banda de energia para um dado orbital atômico. O somatório sobre todas essas contribuições produz a DOS ponderada. Observando o gráfico (Figura 15) é possível observar que em ambas as moléculas, a maior contribuição é proveniente do estado p .

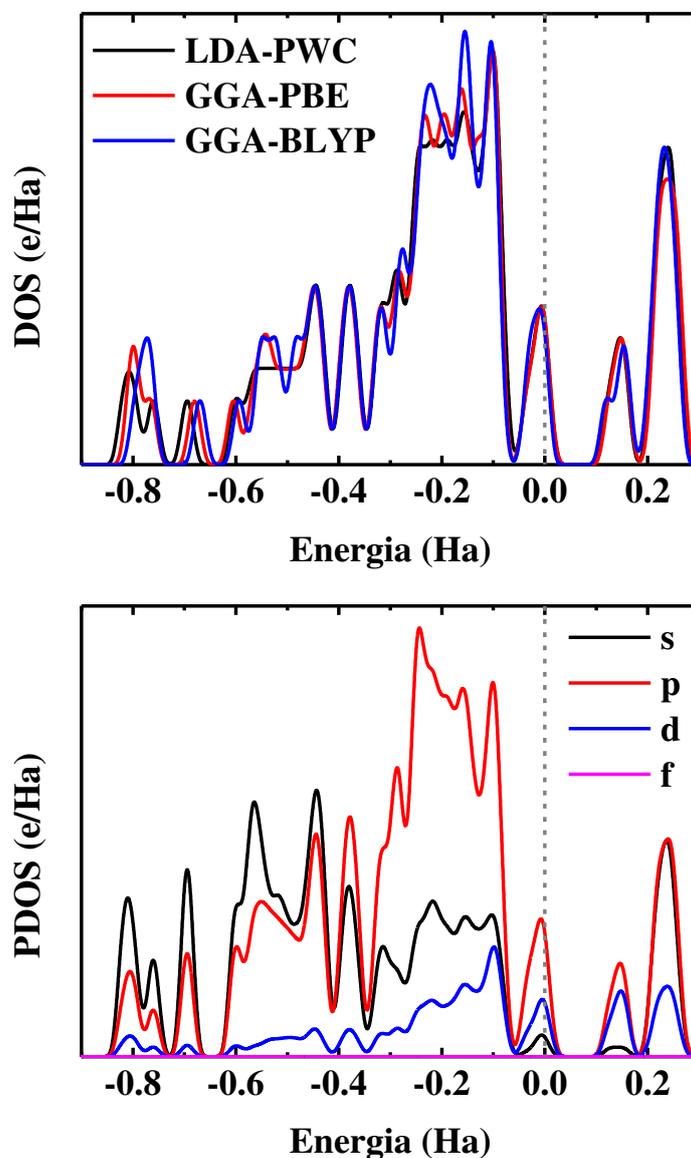


Figura 15: Densidade total de estados (DOS) e densidade parcial de estados (PDOS) da molécula de Tetrabenazina.

ESTUDO DOS ORBITAIS MOLECULARES

Os cálculos do orbital molecular mais alto ocupado (*highest occupied molecular orbital* - HOMO) e o orbital molecular mais baixo não ocupado (*lowest unoccupied molecular orbital* - LUMO) obtidos pela aproximação LDA com o funcional PWC são mostrados nas Figuras 16 na forma de mapas de cores. O gap de energia entre os orbitais

HOMO e LUMO explica a eventual transferência de carga na molécula, sendo que isso tem influência na atividade biológica da molécula.

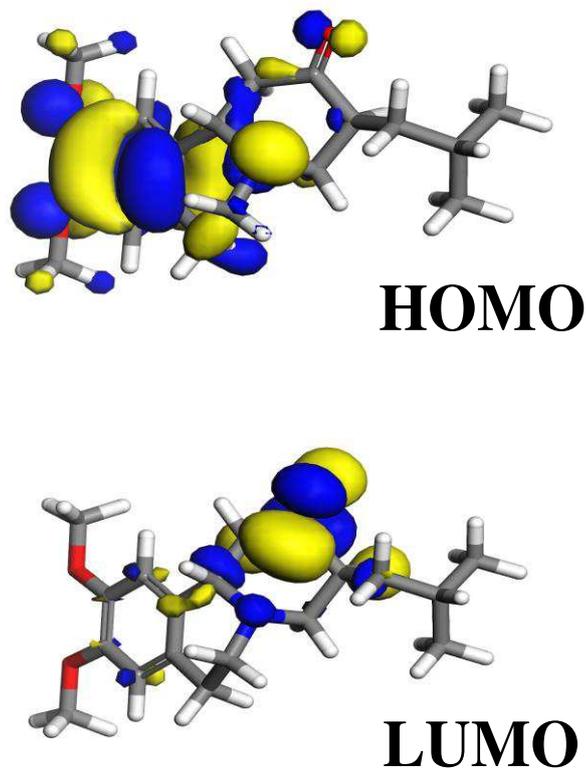


Figura 16: – O orbital mais alto ocupado (HOMO) e o orbital mais baixo não ocupado (LUMO) das moléculas da Tetrabenazina, obtidos através do funcional LDA/PWC.

PROPRIEDADES ÓPTICAS

Foram calculados os espectros de absorção óptica da Tetrabenazina usando os funcionais LDA/PWC, GGA/PBE e GGA/BLYP. As curvas foram plotadas com ampliação gaussiana de 5.00 nm no smearing. A Figura 17 apresenta os resultados obtidos para esses três funcionais através de três curvas, visando uma abordagem mais didática. Todos os gráficos da Figura 17 apresentam os eixos das ordenadas expressas em unidade arbitrárias (u.a.), uma vez que, não estamos interessados em saber qual o valor da intensidade de absorção, mas quais valores de comprimentos de onda ocorrem a absorção óptica.

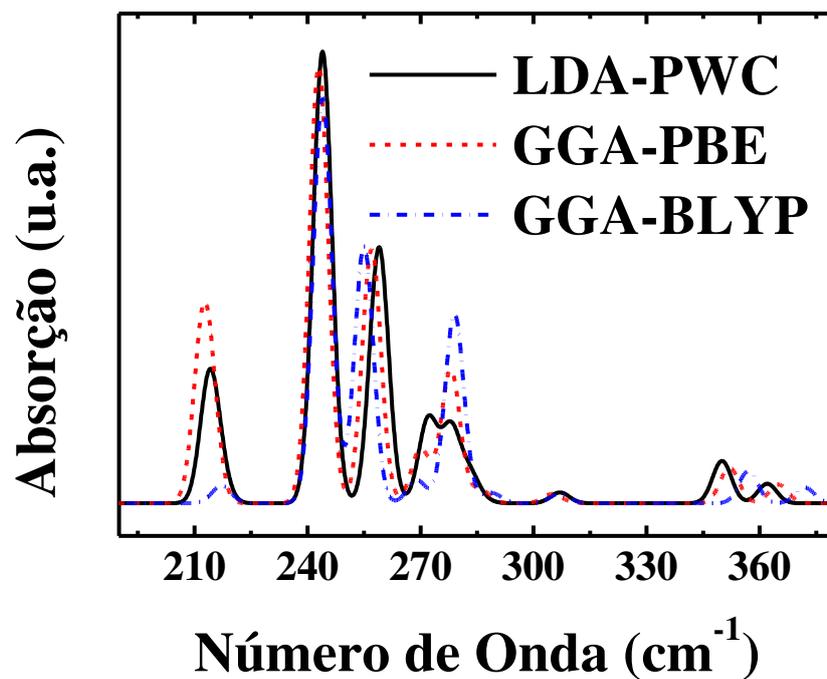


Figura 17: Espectro de absorção óptica (com ampliação gaussiana de 5.00nm no smearing) calculado através LDA/PWV, GGA/PBE e GGA-BLYP conforme mostra a legenda, para a Tetrabenazina.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos através da dinâmica molecular e annealing molecular clássico tornaram possível a construção da estrutura de menor energia da Tetrabenazina ($C_{19}H_{27}NO_3$), na configuração da Figura 13, que é também a estrutura mais provável convergida da molécula. Os valores obtidos para os parâmetros comprimento de ligação (Tabela 2), ângulo de ligação (Tabela 2) e angulo diedral de torção (Tabela 2) calculados a partir das duas aproximações para o funcional de troca e correlação, são valores que diferem ligeiramente. Na literatura, a aproximação GGA é conhecida por descrever sistemas não homogêneos de forma mais precisa [122].

A figura 14 mostra as regiões da Tetrabenazina que possuem uma maior concentração de cargas ($\times 10^{-2} \text{ \AA}^{-3}$) vistas sob três perspectiva diferentes. As regiões com uma coloração em tom vermelho, correspondem as localizações dos átomos de oxigênio que são os elementos com maior carga atômica dentre os que compõem a molécula, e que possuem uma maior afinidade por elétrons. A coloração indica também que as regiões que contém os átomos de oxigênio são carregadas negativamente, enquanto as regiões dos radicais CH_3 ligados aos átomos de oxigênio são carregados positivamente.

Os gráficos de absorção óptica apresentam os eixos das ordenadas expressos em unidades arbitrárias (u.a.) devido ao fato de que não estamos interessados em saber qual o ponto da imagem associado ao valor do domínio, ou seja, é de maior interesse saber em quais intervalos de comprimento de onda, ocorre os picos de absorção. De acordo com a Figura 17, se observa que nos gráficos obtidos para os três funcionais, existe um intervalo de absorção que está na faixa entre 210 nm a 285 nm. Próximo ao valor 210 nm, os funcionais GGA/PBE e LDA/PWC apresentam uma intensidade de absorção maior do que o funcional GGA/BLYP, entretanto ao analisar a figura, notamos que o pico de absorção ocorre muito próximo ao valor 285 nm, onde ambos funcionais apresentam valorem bem próximos. Os três funcionais apresentaram ainda valores de absorção próximos aos comprimentos 345 nm e 375 nm.

Através da comparação entre as curvas DOS e PDOS obtidos com os funcionais LDA/PWC, GGA/PBE e GGA/BLYP, concluímos que a contribuição mais relevante e dada pelo orbital p. Os orbitais moleculares de fronteira encontram-se em regiões da Tetrabenazina que contém os átomos de oxigênio e nitrogênio.

Uma análise mais detalhada e precisa da molécula de Tetrabenazina requer a execução de cálculos de outras propriedades, que não foram calculados devidos a detalhes de ordem técnica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] KUMAR, V. [et al.]. Robins: Patologia Básica. 8o ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 1028 f.
- [2] GIL-MOHAPEL, J. M.; REGO, A. C. Doença de Huntington: Uma Revisão dos Aspectos Fisiopatológicos. Revista Neurociências, Coimbra, v. 19, n. 4, p. 724-734, 2011.
- [3] ANDRADE, L. A. F.; FERRAZ, H. B. Inibição Enzimática, Neuro proteção e Tratamento da Doença de Parkinson. Rev. Neurociências, v. 5, n. 1, p. 27-33, 1997.
- [4] CAMARGOS, S. [et al.]. Manual para o diagnóstico dos Distúrbios de Movimento. 1o ed. São Paulo: Omnifarma, 2012. 159 f.
- [5] FRIDMAN, C. [et al.]. Alterações Genéticas na Doença de Alzheimer. Rev. Psiqu. Clin., São Paulo, v. 31, n. 1, p. 19-25, 2004.
- [6] PALLOTA, R.; ANDRADE, A.; BISPO, O. C. M. A Esclerose Lateral Amiotrófica como Doença Autoimune. Rev. Neurociências, v. 20, n. 1, p. 144-152, 2012.
- [7] AMARAL, I. S. A. [et al.]. Relatório de caso: doença de Niemann-Pick com manifestações de insuficiência hepática. Rev. Pan-Amaz Saúde, v. 1, n. 3, p. 129-132, 2010.
- [8] C. S. [et al.]. Doença de Parkinson: como diagnosticar e tratar. Revista Científica da Faculdade de Medicina do Campos, v. 2, n. 2, p. 19-29, 2007.
- [9] SPITZ, M. Doença de Huntington e outras coreias. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, v. 9, n. 1, p. 29-39, 2010.
- [10] SANTOS, M. M. M. Caspases como Alvo Terapêutico para o Tratamento de Doenças Neurodegenerativas. [Editorial]. Boletim da Sociedade Portuguesa de Química, v. 121, p. 47-51, abr./jun., 2011.
- [11] PORTO, W.G. Radicais Livres e Neurodegeneração. Entendimento Fisiológico: Base para Nova Terapia?. Revista Neurociências, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 70-76, 2001.
- [12] MIGUEL, S. C. P. [et al.]. Efeitos positivos e negativos da indicação terapêutica farmacológica em pacientes com Doença de Huntington. Revista Cient. da FAMINAS, Minas Gerais, v. 8, n. 2, p. 47-65, 2012.

- [13] AGRAWAL, N. [et al.]. Identification of combinatorial drug regimens for treatment of Huntingtons disease using *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Cambrid, Massachusetts, v. 102, n. 10, p. 3777-3781, 2005.
- [14] BARSOTTINI, O. G. P. Doença de Huntington. O que e preciso saber? *Revista Einstein: Educ. Contin. Saúde*, São Paulo, v. 5, n. 3., p. 83-88, 2007.
- [15] ALBIN, R. L.; TAGLE, D. A. Genetics and molecular biology of Huntingtons disease. *Trends in Neurosciences*, Cambridge, v. 18, n. 1, p. 11-14, 1995.
- [16] VIEIRA, R. T. [et al.]. Atuação Fisioterapêutica na Doença de Huntington: Relato de Casos. *Revista Neurociências*, Goiânia, v. 19, n. 3, p. 504-511, 2011.
- [17] RANGONE, H; HUMBERT, S; SAUDOU, F. Huntington disease: how does hunt intin, an anti-apoptotic protein, become toxic?. *Pathologie Biologie*, Franca, v. 52, n. 6, p. 338-342, 2004.
- [18] BARBIERI, J. Tese revela potencial de nova droga no combate a doenças neurodegenerativas. *Jornal da Unicamp*, São Paulo, n. 446, p. 4, 2 nov. 2009.
- [19] RIBEIRO, R. Doença de Huntington- aspectos psiquiátricos duma doença neuropsiquiátrica paradigmática. *Psilogos*, Revista do Serviço de Psiquiatria do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, v. 3, n. 1, p. 7-18, 2006.
- [20] ROOS, R. A. C. Huntingtons disease: a clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, Londres, v. 5, n. 40, p. 1-8, 2010.
- [21] ERSOY, N. Molecular genetics of Huntingtons Disease: When size does matter. *Journal of Cell and Molecular Biology*, Istambul, v. 6, n. 1, p. 1-8, 2007.
- [22] ANDREW, S. E. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington s disease. *Nature Genetics*, Columbia, v. 4, n. 4, p. 398-403, 1993.
- [23] MIGUEL, S. C. P. [et al.]. Efeitos positivos e negativos da indicação terapêutica farmacológica em pacientes com Doença de Huntington. *Revista Científica da FAMINAS*, Minas Gerais, v. 8, n. 2, p. 47-65, 2012.

- [24] TAVARES, P. A.; NEGRAO, I. P. R; LIMA, R. R. Predisposição as doenças neurodegenerativas durante o envelhecimento.. Rev. Paraense de Medicina, vol. 25, n. 4, p. 1-5, 2011.
- [25] BRUSA, L. [et al.]. Treatment of the Symptoms of Huntingtons Disease: Preliminary Results Comparing Aripiprazole and Tetrabenazine. *Moviment Disorders*, Roma, v. 24, n. 1, p. 126-129, 2009.
- [26] GUAY, D. R. P. Tetrabenazine, A Monoamine-Depleting Drug Used in the Treatment of Hyperkinetic Movement Disorders. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, Minnesota, v. 8, n. 4, p. 331-373, 2010.
- [27] CHEN, J. J. [et al.]. Tetrabenazine for the Treatment of Hyperkinetic Movement Disorders: A Review of the Literature. *Clinical Therapeutics*, Houston, v. 34, n. 7, p. 1487-1504, 2012.
- [28] GONCALVES, Nuno F. Carvalho. Doença de Huntington: uma revisão. 2013. 63 f. Dissertação (Mestre em Medicina) - Universidade da Beira Interior, Ciências da Saúde, Covilhão, 2013.
- [29] VASSOS, E. [et al.]. Higher Levels of Extroverted Hostility Detected in Gene Carriers at Risk for Huntingtons Disease. *Biological Psychiatry*, Atenas, v. 62, n. 12, p. 1347-1352, 2007. 6
- [30] GALLUCCI N., J.; TAMELINI, M. G.; FORLENZA, O. V. Diagnostico diferencial das demências. *Revista de Psiquiatria Clínica*, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 119-130, 2005.
- [31] APPOLINARIO, P. P. [et al.]. Metabolismo, Oxidação e Implicações Biológicas do Ácido Docosaenoico Em Doenças Neurodegenerativas. *Química Nova*, São Paulo, v. 34, n. 8, p. 1409-1416, 2011.
- [32] PIRES, Tatiana de Carvalho (E.). *Parcerias Estratégicas* - n. 18. Brasília: Centro de Gestão e Estudos Estratégicos (CGEE), 2004. 248 f.
- [33] GUAZZELLI, Maria Jose; PEREZ, Julian (Org.). *Nanotecnologia- Novas Tecnologias*. Rio Grande do Sul: CV Artes Graças Ltda, 2009. 42 f.
- [34] LEAL, Maria L. C. Machado (Superv.). *Cartilha Sobre Nanotecnologia*. São Paulo: Agência Brasileira de Desenvolvimento Tecnológico (ABDI), 2010. 60 f.

- [35] VIEIRA, Abel. [et al]. Conceito. In: VIEIRA, Abel; ROCCA, Jose; LOPES, Cleber; MOURA, Marco; LEMES, Pedro. Inteligência Artificial e Nanotecnologia. São Paulo: Faculdade de Tecnologia de Guaratinguetá, 2011. Cap. 02, p. 6-7.
- [36] QUINA, Frank. NANOTECNOLOGIA E O MEIO AMBIENTE: PERSPECTIVAS E RISCOS. Carta ao Editor. Quim. Nova, São Paulo, v. 27, n. 6, p. 1028-1029, 2004.
- [37] SCHULZ, P. A. B. O Que e Nanociência e Para Que Serve a Nanotecnologia?. Física na Escola, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 58-62, 2005.
- [38] TOMA, H. E. A Nanotecnologia das Moléculas. Química Nova na Escola, São Paulo, v. 21, n. 21, p. 3-9, 2005. 7 [39] LEAL, Maria L. C. Machado (Superv.). Estudo Prospectivo Nanotecnologia. Brasília: Agência Brasileira de Desenvolvimento Tecnológico (ABDI), 2010. 392 f.
- [39] LEAL, Maria L. C. Machado (Superv.). Estudo Prospectivo Nanotecnologia. Brasília: Agência Brasileira de Desenvolvimento Tecnológico (ABDI), 2010. 392 f.
- [40] LEAL, Maria L. C. Machado (Superv.). Panorama Nanotecnologia. Brasília: Agência Brasileira de Desenvolvimento Tecnológico (ABDI), 2010. 180 f.
- [41] GRANZIERA, Leonardo da S. [et al]. Nanotecnologia na Agricultura: Prospecção dos Indicadores de Impactos Ambientais e Sociais. In: Congresso Interinstitucional de Iniciação Científica, 6, 2012, Jaguariúna. Resumos. São Paulo, p. 1-3.
- [42] ASSIS, Letícia Marques de. Características de nanopartículas e potenciais aplicações em alimentos. Brazilian Journal of Food Technology, Campinas, v. 15, n. 2, p. 99-109, 2012.
- [43] NETO, Emilio dos Reis L. Aspectos relevantes da Nanotecnologia e a sua Aplicação na Construção Civil. Revista Especialize On-line IPOG, Goiânia, v. 1, n. 6, p. 1-19, 2013.
- [44] BARIL, M. B. [et al]. Nanotecnologia Aplicada aos Cosméticos. Revista Visão Acadêmica, Curitiba, v. 13, n. 1, p. 45-54, 2012.
- [45] BROCHADO, Patrícia M. D. de S. C. Nanotecnologia e a sua Aplicação a Terapêutica Oncológica. 2013. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências farmacêuticas)-Escola de Ciências e Tecnologia da Saúde, Universidade Lusofona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2013.

- [46] POLETTI, F. S. Uma pequena grande revolução. Ciências da Saúde, Rio Grande do Sul, v. 43, n. 255, p. 26-31, 2008.
- [47] MARTINS, Paulo R. (Org.); NEDER, R. de T.; [et al]. Algumas hipóteses teórico metodológicas sobre protocolos de valor para a pesquisa social com coletivos tecno científicos. In: SEGUNDO SEMINARIO INTERNACIONAL, 2005, São Paulo. Nanotecnologia, sociedade e meio ambiente (Tópico Temático). São Paulo: Xama, 2005. p. 263-265.
- [48] VIERIA, Gabriel de Deus; SOUSA, Camila M. Aspectos celulares e fisiológicos da Barreira Hematoencefálica e a sua relação com as doenças neurodegenerativas. Journal of Health & Biological Sciences, Rondônia, v. 1, n. 4, p. 166-170.
- [49] ROJAS, Hugo; RITTER, Cristiane. Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, Criciúma, v. 23, n. 2, p. 222-227.
- [50] TULLY, J.; CEPERLEY, D. Stochastic Molecular Dynamics. Vol. 6, Massachusetts: The National Academy of Sciences Woods Hole, 1979.
- [51] FREED, J. H. Stochastic modeling of molecular-dynamics. Lecture notes in Physics, Nova York, v. 184, p. 220-225, 1983.
- [52] MORGON, N. H.; COUTINHO, K. Métodos de química teórica e modelagem molecular, São Paulo: Editora Livraria da Física, 2007.
- [53] ALDER, B. J.; WAINWRIGHT, T. E. Phase Transition for a Hard Sphere System. J. Chem. Phys., California, v. 27, p. 1208-1209, 1957.
- [54] ALDER, B. J.; WAINWRIGHT, T. E. Studies in Molecular Dynamics. I. General Method. J. Chem. Phys., California, v. 31, n. 2, p. 459-466, 1959.
- [55] DEVELYN, M. P.; RICE, S. A. Comment on the configuration space division criterion for optimization of the force bias Monte Carlo method. Chem. Phys. Lett., v. 77, n. 3, p. 630-633, 1981.
- [56] RAO, M.; BERNE, B. J. On the force bias Monte Carlo simulation of simple liquids. J. Chem. Phys., v. 71, n. 1, p. 129-132, 1979.

- [57] ROSSKY, P. J.; DOLL, J. D.; FRIEDMAN, H. L. Brownian dynamics as smart Monte Carlo simulation. *J. Chem. Phys.*, v. 69, n. 10, p. 4628-4633, 1978.
- [58] PATTI, A.; CUETOS, A. Brownian dynamics and dynamic Monte Carlo simulations of isotropic and liquid crystal phases of anisotropic colloidal particles: A comparative study. *Phys. Rev. E*, v. 86, 011403, 2012.
- [59] GRNBECH-JENSEN, N.; DONIACH, S. Long-time overdamped Langevin dynamics of molecular chains. *J. Comput. Chem.*, v. 15, n. 9, p. 997-1012, 1994.
- [60] DUKOVSKI, I.; MUTHUKUMAR, M. Langevin dynamics simulations of early stage shish-kebab crystallization of polymers in extensional flow. *J. Chem. Phys.*, v. 118, n. 14, p. 6648-6655, 2003.
- [61] HOOGERBRUGGE, P. J.; KOELMAN, J. M. V. A. Simulating Microscopic Hydrodynamic Phenomena with Dissipative Particle Dynamics. *Europhys. Lett.*, v. 19, n. 3, p. 155-160, 1992.
- [62] GROOT, R. D.; WARREN, P. B. Dissipative particle dynamics: Bridging the gap between atomistic and mesoscopic simulation. *J. Chem. Phys.*, v. 107, n. 11, p. 4423-4435, 1997.
- [63] AVDEENKOV, A. V.; BOHN, J. L. Collisional dynamics of ultracold OH molecules in an electrostatic field. *Phys. Rev. A*, v. 66, 052718, 2002.
- [64] WIDERA, A.; [et al]. Coherent Collisional Spin Dynamics in Optical Lattices. *Phys. Rev. Lett.*, v. 95, 190405, 2005.
- [65] SCHERER, C. *Metodos Computacionais da Física*. 1 ed. Sao Paulo: Editora Livraria da Física, 2005.
- [66] BATES, D. R.; FUNDAMINSKY, A.; MASSEY, H. S. W. Excitation and Ionization of Atoms by Electron Impact- the Born and Oppenheimer Approximations. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Ser. A, Math. and Phys. Sci.*, Londres, v. 243, n. 860, p. 93-143, 1950.
- [67] HANDY, N. C.; YAMAGUCHI, Y.; SCHAEFER III, H. F. The diagonal correction to the Born-Oppenheimer approximations: Its effect on the singlet-triplet splitting of CH₂ and other molecular effects. *J. Chem. Phys.* v84,n8, p.4481-4484, 1986.

- [68] PISANA, S.; [et al]. Breakdown of the adiabatic BornOppenheimer approximation in graphene. *Nature*, v. 6, p. 198-201, 2007.
- [69] COELHO, L. W.; [et al]. APLICACAO DE MECANICA MOLECULAR EM QUIMICA INORGANICA. *Quim. Nova*, Rio de Janeiro, v. 22, n. 3, p. 396-404, 1999.
- [70] MORENO, R.R.M.; TEIXEIRA, L.S.G. ENTENDENDO ESTRUTURA MOLECULAR COMAMOLECULADEHIDROGENIO IONIZADA. *Quim. Nova*, Rio de Janeiro, v. 22, n. 6, p. 882-888, 1999.
- [71] TAJKHORSHID, E.; [et al]. Control of the Selectivity of the Aquaporin Water Channel Family by Global Orientational Tuning. *Science*, Sao Francisco, v. 296, p. 525-530, 2002.
- [72] FRAZAO, Nilton Ferreira. Bioquímica Quântica de Fármacos Anti-Parkinsonianos. 2012. 323 f. Tese (Doutor em Física) - Departamento de Física Teórica e Experimental da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2012.
- [73] CRAMER, Christopher J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*. 2nd ed. Minnesota: John Wiley & Sons Ltd, 2004.
- [74] RODRIGUES, C. R. Processos Modernos no Desenvolvimento de Fármacos: Modelagem Molecular. *Cadernos Temáticos de Quim. Nova na Esc.*, n. 3, 2001.
- [75] PACHECO, A. G. M. Modelagem Molecular Comparativa e Estudos de Acoplamento Molecular da Enzima Lanosterol 14-Desmetilase do *Monilia perniciosa*. 2009. 92 f. Dissertação (Mestre em Biotecnologia) - Universidade Estadual de Feira de Santana, Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Feira de Santana, 2009.
- [76] WEINER, S. J.; [et al]. An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids. *J. Comp. Chem.*, v. 7, n. 2, p. 230-252, 1986.
- [77] MOMANY, F.A.; RONE, R. Validation of the general-purpose quantum 3.2/charmm(r) force-field. *J. Comp. Chem.*, vol. 13, n. 7, p. 888-900, 1992.
- [78] HYPERCUBE, I. *hyperChem Release 7: Tools for molecular modeling*. PRINTED IN USA, 2002.

- [79] COPRNELL, W. D.; [et al]. A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules. *J. Amer. Chem. Soc.*, v. 117, n. 19, p. 5179-5197, 1994.
- [80] CARTER, R. L. *Molecular Symmetry and Group Theory*. 1998.
- [81] SCHLICK, T. *Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide*. 2nd ed. New York: Springer, 2010.
- [82] LEACH, A. R. *Molecular Modelling: Principles and Applications*. 2nd ed. London: Pearson Education Limited, 1996.
- [83] KITTEL, Charles. *Introdução a Física do Estado Solido*. 8 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2013.
- [84] OLIVEIRA, Ivans S.; JESUS, Vitor L. B. *Introdução a Física do Estado Solido*. 2 ed. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2011.
- [85] PAULI, W. Remarks on the History of the Exclusion Principle. *Science*, Nova Jersey, v. 103, n. 2669, p. 213-215, 1946.
- [86] DUARTE, H.A. *Ligações Químicas: Ligações Iônicas, Covalente e Metálica*. *Cader nos Temáticos de Quim. Nova na Esc.*, n. 4, p. 14-23, 2001.
- [87] FERREIRA, Maria. *LIGACOES QUIMICAS: Uma Abordagem Centrada no Cotidiano*. In: *LIGACOES QUIMICAS: A CONSTRUCAO DE MODELOS QUE BUSCAM EXPLICAR AS PROPRIEDADES DAS SUBSTÂNCIAS*. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1998.
- [88] BEN-NUN, M.; MARTINEZ, T. J. *Ab Initio Quantum Molecular Dynamics*. John Wiley & Sons, Inc., v. 121, p. 439-512, 2002.
- [89] JACKSON, John David. *Clasical Electrodynamics*. 3rd ed. California: John Wiley & Sons, 1999. 22
- [90] HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas*. *Physical Review B*, v. 136, n. 3, p. 864-871, 1964.
- [91] KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects*. *Physical Review A*, v. 140, n. 4, p. 1133-1138, 1965.
- [92] HARRIS, J.; JONES, R. O. Density functional theory of 3d-transition element atoms. *J. Chem. Phys.*, v. 68, n. 7, p. 3316-3317, 1978.

- [93] PERDEW, J. P.; MCMULLEN, E. R.; ZUNGER, A. Density-functional theory of the correlation energy in atoms and ions: A simple analytic model and a challenge. *Physical Review A*, v. 23, n. 6, p. 2785-2789, 1981.
- [94] ZENG, H. [et al]. Controllable tuning of the electronic transport in pre-designed graphene nanoribbon. *Curr. Appl. Phys.*, v. 12, p. 1611-1614, 2012.
- [95] GUNNARSSON, O.; HARRIS, J.; JONES, R. O. Density functional theory and molecular bonding. I. Firstrow diatomic molecules. *J. Chem. Phys.*, v. 67, n. 9, p. 3970-3979, 1977.
- [96] GUSE, M. P. An atoms in molecules approach to density functional theory. *J. Chem. Phys.*, v. 75, n. 2, p. 828-833, 1981.
- [97] TASAL, E. KUMALAR, M. Ab initio HartreeFock and density functional theory investigations on the conformational stability, molecular structure and vibrational spectra of 5-chloro-3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl)benzo[d]thiazol 2(3H)-one drug molecule. *Spectrochim. Acta, Part A*, v. 95, p. 282-299, 2012.
- [98] LESAR, R.; GORDON, R. G. Density-functional theory for the solid alkali cyanides. *J. Chem. Phys.*, v. 77, n. 7, p. 3682-3692, 1982.
- [99] LESAR, R.; GORDON, R. G. Density-functional theory for solid nitrogen and carbon dioxide at high pressure. *J. Chem. Phys.*, v. 78, n. 8, p. 4991-4996, 1983.
- [100] ZUBKOV, V. V.; KOMAROV, P. V. Simulating the ultrathin layer structure of dichloromethane on a solid substrate by means of density functional theory and molecular dynamics. *Russ. J. Phys. Chem. A*, v. 86, p. 1109-1115, 2012.
- [101] ROCHA, M. V. J. Propriedades Estruturais e Térmicas do Híbrido Orgânico/Inorgânico PMMA-Oxido de Ferro: um Estudo Teórico e Experimental. 2013. 104 folhas. Tese (Doutor em Agroquímica) - Universidade Federal de Lavras, Programa de Pós-graduação em Agroquímica, Lavras- MG, 2013.
- [102] CALVINHO, K. U. D. Métodos Computacionais para determinar a estrutura Eletrônica Molecular. In: CALVINHO, K. U. D. Estudo Espectroscopia do Ácido p-Aminobenzoico Através da Teoria do Funcional da Densidade. Curitiba: Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2013. cap. 3, p. 20-23.

- [103] KOHN, W. Nobel Lecture: Electronic structure of matterwave functions and density functionals*. *Reviews of Modern Physics*, v. 71, n. 5, p. 1253-1266, 1999.
- [104] POPLE, J. A. Nobel Lecture: Quantum chemical models*. *Reviews of Modern Physics*, v. 71, n. 5, p. 1267-1274, 1999.
- [105] MELO, A. Teoria do Funcional da Densidade, Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Física, 2009.
- [106] GUEDES, A. M. Espectrometria Raman, UV, DOS e Circular Dicroísmo de Alcaloides do Cigarro. 2011. 74 folhas. Dissertação (Mestre em Ciências - Física) - Universidade Federal do Para, Programa de Pós-graduação em Física, Belém, 2011.
- [107] SILVA, A. R. Teoria do Funcional da Densidade Exata para o Modelo de Hubbard de Dois Sítios. 2009. 108 folhas. Dissertação (Mestre em Ciência do Materiais) - Universidade Federal do Vale do São Francisco- UNIVASF, Programa de pós-graduação em Ciência dos Materiais, Juazeiro- BA, 2009.
- [108] JUNIOR, J. R de L. Estudo Teórico e Experimental de CFCs e HCFCs Isolados em Matrizes Criogênicas. 2008. 155 folhas. Tese (Doutor em Química) - Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Química, Programa de Pós-graduação em Química, Joao Pessoa- PB, 2008.
- [109] OLIVEIRA, A. C. Estudo Teórico de Efeitos da Adsorção de Hidrogênio sobre a Superfície β -SiC(001)c(2x2) Terminada em Carbono Via Teoria do Funcional da Densidade. 2008. 90 folhas. Dissertacao (Mestre em Física) Universidade Federal da Bahia, 2008.
- [110] FAVERO, P.P. Análise da representatividade de Nanopartículas via Teoria do Funcional da Densidade. 2009. 265 folhas. Tese (Doutor em Física) - Universidade de Brasília, Brasília, 2009.
- [111] PINTO, H. M. Estudo das propriedades físicas do oxicarboneto de titânio usando a teoria do funcional da densidade. 2008. 59 folhas. Dissertação (Mestre em Física) - Universidade do Minho, Escola de Ciências, Guimarães- Portugal, 2008.
- [112] PEREIRA, L. de J. M. Estudo teórico do C60 sólido intercalado com FeCl₃ e CrO₃. 2011. 55 folhas. Dissertação (Mestre em Física) - Universidade Federal do Maranhão, Programa de pós-graduação em Física, São Luís, 2008.

- [113] DIAS, R. F. Investigação por métodos de primeiros princípios do metanol. 2013. 66 folhas. Dissertação (Mestre em Física dos Materiais)- Universidade Federal de Ouro Preto, Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Curso de Pós-graduação em Física dos Materiais, Ouro Preto- MG, 2008.
- [114] ABREU, H. A. Estudo de Sistemas Químicos aplicando-se a Teoria do Funcional da Densidade. 2004. 157 folhas. Tese (Doutor em Química) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Exatas, Curso de Pós-graduação em Química, Belo Horizonte- MG, 2004.
- [115] CEPERLEY, D.M.; ALDER, B.J. Ground State of the Electron Gas by a Stochastic Method. *Physical Review Letters*, v. 45, n. 7, p. 566-569, 1980.
- [116] NEUTEL, Dulce; [et al.]. Nocturnal agitation in Huntington disease is caused by arousal-related abnormal movements rather than by rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*, v. 16, n. 6, p. 754-759, 2015.
- [117] PEARSON, S. J.; REYNOLDS, G. P. Depletion of Monoamine Transmitters by Tetrabenazine in brain tissue in Huntington's Disease. *Neuropharmacology*, v. 27, n. 7, p. 717-719, 1988.
- [118] MYERS, Richard H. Huntington's Disease Genetics. : *The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, v. 1, p. 255-262, 2004.
- [119] SATOU, Takao; [et al.]. Repetitive administration of tetrabenazine induces irreversible changes in locomotion and morphology of the substantia nigra in rats. *Urban & Fischer*, v. 53, p. 303-308, 2001.
- [120] ALENTORN, A.; [et al.]. Pelvic dyskinesia with an outstanding response to tetrabenazine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 33, p. 847-848, 2009.
- [121] GUAY, David R. P. Tetrabenazine, A Monoamine-Depleting Drug Used in the Treatment of Hyperkinetic Movement Disorders. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, v. 8, n. 4, p. 331-373, 2010.
- [122] FONSECA, P. A. J. C. Cálculos DFT em Nitretos Magnéticos. 2013. 51 folhas. Dissertação (Mestre em Física)- Universidade de Lisboa, Faculdade de Ciências, Departamento de Física, Lisboa, 2013.

[123] CARVALHO, I. [et al.]. Introdução a Modelagem Molecular de Fármacos no Curso Experimental de Química Farmacêutica. Química Nova, Ribeirão Preto- SP, v. 26, n. 3, p. 428-438, 2003.

[124] KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H. Química Farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008