



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
CAMPUS DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS - CCET
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM
CIÊNCIAS MOLECULARES

ALLANE CATHARINA CARVALHAES RODRIGUES

**EFEITO DA SOLVATAÇÃO AQUOSA NOS PARÂMETROS
GEOMÉTRICOS E ELETRÔNICOS DA MELATONINA USANDO
DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO**

ANÁPOLIS – GO

2019

ALLANE CATHARINA CARVALHAES RODRIGUES

**EFEITO DA SOLVATAÇÃO AQUOSA NOS PARÂMETROS
GEOMÉTRICOS E ELETRÔNICOS DA MELATONINA USANDO
DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*
em Ciências Moleculares da Universidade
Estadual de Goiás, como parte dos requisitos
para obtenção do título de Mestre em
Ciências Moleculares.

Orientador: Dr. Ademir João Camargo

ANÁPOLIS–GO

2019



TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DE TESES E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL (BDTD)

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Estadual de Goiás a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UEG), regulamentada pela Resolução, **CsA n.1087/2019** sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

Dados do autor (a)

Nome Completo: **Allane Catharina Carvalhaes Rodrigues**

E-mail: **allane.c.c.rodrigues@gmail.com**

Dados do trabalho

Título: **Efeito da solvatação aquosa nos parâmetros geométricos e eletrônicos da melatonina usando dinâmica molecular de Car-Parrinello**

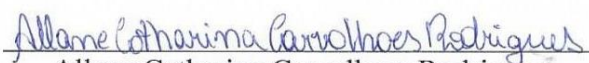
Tipo


() Tese (X) Dissertação

Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em **Ciências Moleculares**

Concorda com a liberação documento SIM NÃO¹

Anápolis, 07/06/2019
Local Data


Allane Catharina Carvalhaes Rodrigues
Autora


Ademir João Camargo
Orientador

- ¹ **Casos de impedimento:**
- Período de embargo é de um ano a partir da data de defesa
 - Solicitação de registro de patente;
 - Submissão de artigo em revista científica;
 - Publicação como capítulo de livro;
 - Publicação da dissertação/tese em livro.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UEG com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

CAL418 Catharina, Allane
e EFEITO DA SOLVATAÇÃO AQUOSA NOS PARÂMETROS
GEOMÉTRICOS E ELETRÔNICOS DA MELATONINA USANDO
DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO / Allane Catharina;
orientador Ademir João Camargo. -- Anápolis, 2019.
82p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação Mestrado
Acadêmico em Ciências Moleculares) -- Câmpus-Anápolis CET,
Universidade Estadual de Goiás, 2019.

1. Melatonina. 2. Solvatação. 3. Dinâmica Molecular. I. João Camargo,
Ademir, orient. II. Título.

**EFEITO DA SOLVATAÇÃO AQUOSA NOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS E
ELETRÔNICOS DA MELATONINA USANDO DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-
PARRINELLO**

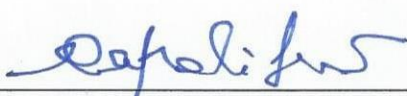
ALLANE CATHARINA CARVALHAES RODRIGUES

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do Campus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, da Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

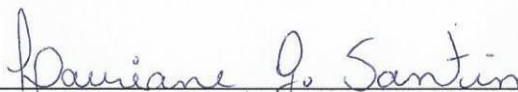
Aprovada em 27/02/2019 por:



Prof. Dr. Ademir João Camargo (Orientador/UEG)



Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano (UEG)



Profa. Dra. Lauriane Gomes Santin (UniEvangélica)

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus pela oportunidade de realizar este sonho.

Aos meus pais, Alan Kardec e Alessandra Carvalhaes por todo o esforço, imensurável, que fizeram para que este sonho se tornasse realidade. A minha Tia Aida Beatriz, que sempre esteve ao meu lado durante esta árdua jornada. As minhas irmãs e cunhada, que sempre quando precisava, estavam dispostas a me ajudar. Ao meu marido e companheiro Guilherme Augusto, por toda paciência nas horas de desespero e dedicação com nossa família.

Enormemente, ao professor Ademir João Camargo, por todo o ensinamento e incentivo a mim concedido, pela paciência, pela agradável convivência e pela sua amizade durante esses anos.

Aos professores Hamilton Barbosa Napolitano, Solemar Silva Oliveira e Lauriane Gomes Santin, por aceitarem compartilhar deste momento. Em especial, ao professor Hamilton Barbosa Napolitano, pelo incentivo e acima de tudo, pela sua amizade.

A secretária Ediléia Mávia Rezende Silva, por todo o apoio durante esses anos.

A Lilian Tatiane, por toda dedicação prestada a mim, por todos os seus ensinamentos, pelas conversas e desabafos, e pelo companherismo. A Priscila Gomes, por ser um grande exemplo de força e superação, pelas viagens Goiânia-Ánapolis, pelas horas de estudo e por todos os momentos compartilhados.

A todos que de alguma de forma contribuíram durante minha jornada.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo incentivo e investimento financeiro para que este trabalho fosse realizado.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fórmula estrutural da melatonina.	17
Figura 2: Representação esquemática da biosíntese da melatonina.	20
Figura 3: Representação esquemática dos principais mecanismos de ação da melatonina.	22
Figura 4: Variação da amplitude da temperatura em função do tempo de simulação para a melatonina isolada (Sistema I) e para a melatonina em água (Sistema II).	40
Figura 5: Variação da energia cinética em função do tempo de simulação para a molécula de melatonina isolada (Sistema I) e para a molécula de melatonina em água (Sistema II).	41
Figura 6: Fórmula estrutural da melatonina com a respectiva numeração atômica adotada nos cálculos.	42
Figura 7: Representação gráfica da relação entre resultados teóricos (simulação de DMCP e PBE/6311++G(d,p)) e resultados experimentais, para os comprimentos de ligação.	44
Figura 8: Representação gráfica da relação entre os comprimentos de ligação obtidos via simulação de DMCP para a molécula de melatonina isolada (Sistema I) e para a melatonina solvatada (Sistema II).	47
Figura 9: Representação gráfica da relação entre resultados teóricos (simulação de DMCP e PBE/6311++G(d,p)) e resultado experimental, para o ângulo de ligação. ...	50
Figura 10: Representação gráfica da relação entre os ângulos de ligação obtidos via simulação de DMCP para a molécula de melatonina isolada (Sistema I) e para a melatonina solvatada (Sistema II).	53
Figura 11: FDRP dos átomos de hidrogênio das moléculas de água (Hw) nas camadas de solvatação centradas no átomo de O1 da molécula de melatonina, e a integral da FDRP indicando o número de átomos de Hw presentes na primeira esfera de hidratação.	55
Figura 12: FDRP dos átomos de hidrogênio das moléculas de água (Hw) nas camadas de solvatação centradas no átomo de O2 da molécula de melatonina, e a integral da FDRP indicando o número de átomos de Hw presentes na primeira esfera de hidratação.	56
Figura 13: FDRP dos átomos de oxigênio das moléculas de água (Ow) nas camadas de solvatação centradas no átomo de H30 da molécula de melatonina, e a integral da FDRP indicando o número de átomos de Ow presentes na primeira esfera de hidratação.	57
Figura 14: FDRP dos átomos de oxigênio das moléculas de água (Ow) nas camadas de solvatação centradas no átomo de H21 da molécula de melatonina, e a integral da FDRP indicando o número de átomos de Ow presentes na primeira esfera.	58

Figura 15: Variação do número de coordenação de átomos de hidrogênio das moléculas de água (Hw) na primeira esfera de solvatação em torno do sítio O1 da molécula de melatonina.....	60
Figura 16: Variação do número de coordenação de átomos de hidrogênio das moléculas de água (Hw) na primeira esfera de solvatação em torno do sítio O2 da molécula de melatonina.....	61
Figura 17: Variação do número de coordenação do átomo de oxigênio (Ow) das moléculas de água na primeira esfera de solvatação em torno do sítio H30 da molécula de melatonina.....	62
Figura 18: Variação do número de coordenação do átomo de oxigênio das moléculas de água (Ow) na primeira esfera de solvatação em torno do sítio H21 da molécula de melatonina.	63
Figura 19: Gráfico da energia de Helmholtz em função da distância de ligação entre o O1 da melatonina e Hw _a	65
Figura 20: Gráfico da energia de Helmholtz em função das distâncias de ligação entre O2 da melatonina e Hw _b , e O2 da melatonina e Hw _c	66
Figura 21: Gráfico da energia de Helmholtz em função da distância de ligação entre H30 da melatonina com Ow _d	67
Figura 22: Gráfico da energia Helmholtz em função da distância de ligação entre o H21 da melatonina e Ow _e	68
Figura 23: Intervalo da densidade eletrônica $[\rho(\vec{r})]$ em função das distâncias das ligações de hidrogênio.	70

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Valores médios dos comprimentos de ligação entre os átomos da molécula de melatonina isolada e comparação entre resultados teóricos (simulação de DMCP e PBE/6311++G(d,p)) e resultado experimental. 43
- Tabela 2:** Valores médios obtidos usando a DMCP com seus respectivos desvios padrões, e comparação entre os comprimentos de ligação dos átomos da molécula de melatonina isolada (Sistema I) e os átomos da molécula de melatonina em água (Sistema II)..... 46
- Tabela 3:** Valores médios dos ângulos de ligação entre os átomos da molécula de melatonina isolada (Sistema I) e comparação entre resultados teóricos (simulação de DMCP e PBE/6311++G(d,p)) e resultado experimental..... 48
- Tabela 4:** Valores médios obtidos através da DMCP com seus respectivos desvios padrões, e comparação entre os ângulos de ligação dos átomos da molécula de melatonina isolada (Sistema I) e os átomos da molécula de melatonina em água (Sistema II)..... 51
- Tabela 5:** Tempo médio de residência (TMR), frequência de troca (FT), e número de coordenação dos átomos das moléculas de água em torno dos sítios O1, O2, H30 e H21 da melatonina, considerando a primeira camada de hidratação..... 59
- Tabela 6:** Valores médios das distâncias e ângulos de ligação com seus respectivos desvios padrões entre os átomos da molécula de melatonina e os átomos das moléculas de água, durante a simulação, considerando a primeira esfera de hidratação. Os valores das distâncias são dados em angstroms (Å) e dos ângulos em graus (°)..... 64
- Tabela 7:** Propriedades topológicas dos pontos críticos entre os átomos da molécula de melatonina e os átomos das moléculas de água, durante a simulação, considerando a primeira esfera de hidratação..... 69

LISTA DE ABREVIações

AFMK - N¹-acetil-N²-formil-5-metoxiquinuramina.

AMK - N¹-acetil-5-metoxiquinuramina.

ATP - Adenosina trifosfato.

cAMP - Adenosina monofosfato cíclico.

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

CCDC - Centro de Dados Cristalográficos de Cambridg.

CGTO - Gaussianas contraídas.

CREB - Proteína regulatória.

Da - Diferença Percentual Absoluta.

DM - Dinâmica Molecular.

DMAI - Dinâmica Molecular *Ab-Initio*.

DMBO - Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer.

DMCP - Dinâmica Molecular de Car-Parrinello.

DME - Dinâmica Molecular de Ehrenfest.

DMTDSCF - Dinâmica Molecular da Teoria do Campo Autoconsistente Dependente do Tempo.

ES - Equação de Schrödinger.

EXP - Experimental.

FDRP - Função de distribuição radial de pares.

FT - Frequência de troca.

GGA - Aproximação de Gradientes Generalizados.

GTO - Gaussianas.

HK - Hohenberg-Kohn.

H_w - Hidrogênio da água.

KS - Kohn-Sham.

LDA - Aproximação da Densidade Local

MT1 - Receptor de melatonina tipo 1A.

MT2 - Receptor de melatonina tipo 1B.

O_w - Oxigênio da água.

PKA - Proteína quinase A.

QR2 - Quinona Redutase II.

QTAIM - Teoria Quântica de Átomos em Moléculas.

QTEA - Química Teórica e Estrutural de Anápolis.

ROR - Receptores órfão para retinóides.

RZR - Receptores Z para retinóides.

STO - Slater.

TFD - Teoria do Funcional da Densidade.

TMR - Tempo médio de residência.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	16
CONSIDERAÇÕES GERAIS	16
1.1- Introdução	16
1.2- Melatonina	17
1.2.1- Síntese, Liberação e Metabolismo.....	19
1.2.2- Mecanismos de ação.....	21
CAPÍTULO 2	23
TÓPICOS DE QUÍMICA TEÓRICA	23
2.1- Mecânica Quântica	23
2.2- Teoria do Funcional da Densidade	25
2.2.1- Funcional de Troca e Correlação	30
2.2.2- Funções de bases	31
2.3- Pseudopotencial	33
2.4- Dinâmica Molecular	33
2.5- Dinâmica Molecular de Car-Parrinello	35
CAPÍTULO 3	38
PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL.....	38
CAPÍTULO 4	40
RESULTADOS E DISCUSSÕES	40
4.1- Controle da Temperatura	40
4.2- Controle da adiabaticidade	41
4.3- Parâmetros Geométricos	42
4.3.1- Comprimento de ligação.....	43
4.3.2- Ângulo de ligação	48
4.4- Função de Distribuição Radial de Pares.....	54

4.4.1- Sítio O1.....	54
4.4.2- Sítio O2.....	55
4.4.3- Sítio H30.....	56
4.4.4- Sítio H21	57
4.5- Tempo Médio de Residência	58
4.5.1- Sítio O1.....	59
4.5.2- Sítio O2.....	60
4.5.3- Sítio H30.....	61
4.5.4- Sítio H21	62
4.6- Análise das Ligações de Hidrogênio.....	63
4.6.1- Sítio O1.....	65
4.6.2- Sítio O2.....	66
4.6.3- Sítio H30.....	66
4.6.4- Sítio H21	67
4.7- Análise topológica (QTAIM)	68
CAPÍTULO 5	71
CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72

RESUMO

A melatonina (5-metoxi-N-acetiltryptamina) é produzida pela glândula pineal a partir do aminoácido triptofano. Uma vez liberada na corrente sanguínea, a melatonina apresenta vários tipos diferentes de bioatividade. Entre as principais bioatividades apresentadas, destacam-se a capacidade de remoção de radicais livres, atividades antioxidantes, atividade protetora do DNA, regulação do ciclo circadiano, etc. É possível que o largo espectro da sua bioatividade esteja relacionado com a interação da melatonina com as membranas celulares. Consequentemente, a interação da melatonina com as moléculas de água presentes na corrente sanguínea é de fundamental importância no entendimento da sua bioatividade. No entanto, estudos de interação da melatonina com moléculas de água são bastante limitados na literatura. Nesse sentido, o presente trabalho teve como objetivo principal estudar os efeitos da solvatação aquosa nos parâmetros geométricos e eletrônicos da melatonina usando a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello. Os principais efeitos da solvatação aquosa nos parâmetros geométricos da melatonina foram observados para os comprimentos de ligação C14-O2 (2,176%), N17-C14 (2,169%) e N16-H21 (1,079%). Os ângulos de ligação que foram mais afetados pela solvatação aquosa foram O1-C3-C4 e O1-C3-C8 que sofreram um desvio médio absoluto de 4,37% e 4,241%, respectivamente. Esses desvios da fase aquosa em relação à fase gasosa são atribuídos principalmente à formação de ligação de hidrogênio no sítio O1 do grupo metoxi, sítio O2 e H30 do grupo amida e sítio H21 do indol. As análises topológicas confirmam a existência da formação de ligação entre os átomos da molécula de melatonina e os átomos das moléculas de água, bem como, o grau de covalência e a força da interação. As interações em torno dos sítios O1, H30 e H21 variam de fraca a moderada, e somente para o sítio O2 as interações variam de fraca a forte. Portanto, essas mudanças geométricas e eletrônicas devem ser levadas em consideração para explicar as bioatividades da melatonina.

PALAVRAS-CHAVE: *Melatonina, Solvatação, Dinâmica Molecular.*

ABSTRACT

Melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamine) is a hormone produced by the pineal gland from amino acid tryptophan. Once released into the bloodstream, melatonin presents several different types of bioactivities. Among the main bioactivities presented, highlight the ability to remove free radicals, antioxidant activities, protective activity of DNA, circadian cycle regulation. It is possible that the broad spectrum of their bioactivities is related to the interaction of melatonin with the cell membranes. Consequently, the interaction of melatonin with the water molecules present in the bloodstream is of fundamental importance in understanding its bioactivity. However, studies of the interaction of melatonin with water molecules are quite limited in the literature. In this sense, the main objective of this work was to study the effects of aqueous solvation on the geometric and electronic parameters of melatonin using the Car-Parrinello Molecular Dynamics. The main effects of aqueous solvation on geometric parameters of melatonin were observed for the bond lengths C14-O2 (2.176%), N17-C14 (2.169%) and N16-H21 (1.079%). The bond angles that were most affected by aqueous solvation were O1-C3-C4 e O1-C3-C8 which an absolute average deviation of 4.37% and 4.241%, respectively. These deviations of the aqueous phase relative to the gas phase are attributed mainly to the formation of to the hydrogen bonding at the O1 site of the methoxy group, O2 and H30 site of the amide group and H21 site of the indole. The topological analyzes confirm the existence of the bond formation between the atoms of the melatonin molecule and the atoms of the water molecules, as well as the degree of covalence and the strength of the interaction. The interactions around the O1, H30 and H21 sites vary from weak to moderate, and only for the O2 site the interactions vary from weak to strong. Therefore, these geometric and electronic changes must be taken into account to explain the bioactivities of melatonin.

Key-words: *Melatonin, Solvation, Molecular Dynamics.*

CAPÍTULO 1

CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1- Introdução

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio produzido pela glândula pineal a partir do aminoácido triptofano (REITER, J. R. 1991). Uma vez liberada na corrente sanguínea, a melatonina apresenta vários tipos diferentes de bioatividades. Entre as principais bioatividades, destacam-se a regulação do ciclo circadiano, atividades antioxidantes, capacidade de remoção de radicais livres, atividade protetora do DNA (REITER, J. R. 2003). É possível que o largo espectro da sua bioatividade esteja relacionado com a interação da melatonina com membranas celulares. Entretanto, os mecanismos de ação da melatonina ainda não são completamente entendidos (SEVERCAN F.; SAHIN I.; KAZANC N. 2005). Deste modo a interação da melatonina com as moléculas de água presentes na corrente sanguínea é de fundamental importância no entendimento da sua bioatividade. Alguns estudos estruturais e espectroscópicos foram realizados (TURJANSKI, G. A.; ROSENSTEIN, E. R.; ESTRIN, A. D. 1998) (TURJANSKI, G. A.; ROSENSTEIN, E. R.; ESTRIN, A. D. 1999) (VASILESCU, D.; BROCH, H. 1999) (ERKOÇ, S.; ERKOÇ, F.; KESKIN, N. 2002) (CSONTOS, J.; KÁLMA, M.; TASI, T. 2003) (BAYARI, S.; IDE, S. 2003) (GUNASEKARANA, S. *et. al.* 2008) (REINA, M.; MARTÍNEZ, A. 2018) (SINGH, G. *et. al.* 2014) (FLEMING, D. G. *et. al.* 2015) (FOGUERI, R. U. *et. al.* 2013), no entanto estudos de interação da melatonina com moléculas de água são bastante limitados na literatura.

A descrição microscópica de substâncias em meio aquoso é um desafio, uma vez que o meio aquoso pode alterar suas propriedades eletrônicas e estruturais. Dentro deste contexto, a Dinâmica Molecular *Ab-Initio* (DMAI) representa uma ferramenta útil capaz de fornecer informações detalhadas sobre o comportamento dinâmico microscópico do sistema (SHAMOVSKY; RIOPELLE; ROSS, 2001). Basicamente, a Dinâmica Molecular (DM) é entendida, como o estudo sistemático dos movimentos dos corpos, sendo estes corpos átomos ou moléculas. A DMAI procura

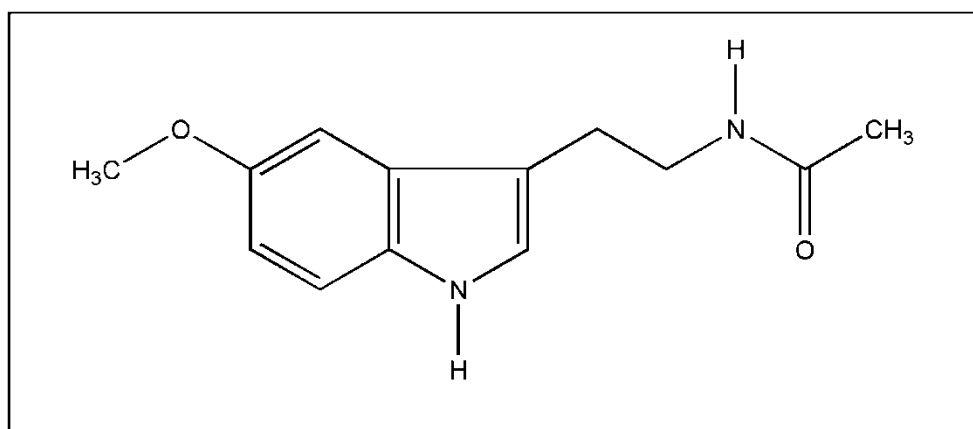
calcular forças que atuam sobre o núcleo, a partir de cálculos de estrutura eletrônica executados em tempo real à medida que a trajetória da dinâmica é gerada (MARX, D.; HUTTER, J. 2009).

Nesse sentido, o presente trabalho teve como objetivo principal estudar os efeitos da solvatação aquosa nos parâmetros geométricos e eletrônicos da melatonina usando a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP).

1.2- Melatonina

A melatonina foi caracterizada quimicamente por Lerner (LERNER, B. A.; CASE, D. J.; HEINSELMAN, V. R. 1959). Sua estrutura está representada na Figura 1, cuja fórmula molecular é $C_{13}H_{16}N_2O_2$ e peso molecular igual a 232,278 g/mol.

Figura 1: Fórmula estrutural da melatonina.



A melatonina participa na regulação do ciclo circadiano (DUBOCOVICH, L. M. 2007), desempenhando um importante papel na reprodução humana (DIKIC, D. S. *et al.* 2015), possui capacidade antiinflamatória (CHEN, Y. *et al.* 2016) (EL-SHENAWY, M. S. *et al.* 2002) e antioxidante (AYDEMIR, S. *et al.* 2015) (REITER, J. R. *et al.* 2003). É um importante imunomodulador (CARRILLO-VICO, A. *et al.* 2005), tem efeitos neuroprotetores (LI, H. *et al.* 2014), sugerindo potencial terapêutico. Pode ser útil no tratamento de hipertensão e doenças cardiovasculares (TENGATTINI, S. *et al.* 2008), em uma variedade de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e de Parkinson (REITER, J. R. 1998) (ROSALES-CORRAL, A. S. *et al.* 2011) e alguns tipos de tumores (VIJAYALAXMI. *et al.* 2002).

Também foi relatada a presença da melatonina no reino vegetal, sementes e frutos (RIGA, P. *et. al.* 2104) (AGUILERA, Y. *et. al.* 2015). Seu papel nas plantas parece ser semelhante ao dos animais, sendo benéficos não só aos organismos que os consomem, mas também protegem as plantas de substâncias oxidativas e danos induzidos por ambientes agressivos, como a radiação UV e temperaturas extremas (TAN, X. D. *et. al.* 2007) (WANG, L. *et. al.* 2017).

Devido a importância da sua atividade biológica, vários estudos estruturais e espectroscópicos têm sido realizados (SHILLADY, D. D. *et. al.* 2003). Adrian Gustavo Turjanski e colaboradores investigaram os mecanismos de ação para a remoção de radicais hidroxila utilizando ferramentas computacionais semiempíricas AM1 e teoria do funcional da densidade (TFD) (TURJANSKI, G. A.; ROSENSTEIN, E. R.; ESTRIN, A. D. 1998). Um ano depois, estudaram os efeitos da solvatação nas propriedades moleculares da melatonina e seus análogos, a fim de se obter relações realísticas sobre a estrutura-atividade do sistema através de cálculos semiempíricos AM1 e AM1-SM2.2 (TURJANSKI, G. A.; ROSENSTEIN, E. R.; ESTRIN, A. D. 1999). Cálculos semiempíricos AM1 e cálculos *ab-initio* RHF/STO3G foram realizados por Vasilescu e Broch, no qual relataram quatro conformações de energia mínima para a molécula de melatonina (VASILESCU, D.; BROCH, H. 1999). Cálculos envolvendo otimização geométrica e avaliação energética foram realizados usando ferramentas computacionais semiempíricas AM1, e Hartree-Fock como ponto de partida para os cálculos subsequentes Pós Hartree-Fock, com intuito traçar o caminho da reação entre a melatonina e radical hidroxila (STASICA, P.; PANETH, P.; ROSIAK, J. M. 2000). Em outro estudo, as propriedades estruturais e eletrônicas da melatonina e seus hidroxil isômeros foram investigadas teoricamente, onde cálculos semiempíricos AM1 e cálculos *ab initio* RHF/STO3G foram novamente utilizados (ERKOÇ, S.; ERKOÇ, F.; KESKIN, N. 2002). Análises conformacional foram realizadas utilizando cálculos *ab-initio* RHF com os conjunto de bases STO-3G e 6-31G* (CSONTOS, J.; KÁLMA, M.; TASI, T. 2003) e cálculos de mecânica molécula MM3 e semiempíricos PM3 (BAYARI, S.; IDE, S. 2003) para obter a conformação mais estável da molécula.

Cálculos *ab-initio* (HF/6-31G(d,p)) e cálculos usando a TFD (b3lyp/6-31G* e b3lyp/6-311G(d,p)) foram utilizados como base para calcular parâmetros como frequências vibracionais e propriedades termodinâmicas por S. Gunasekaran e colaboradores (GUNASEKARANA, S. *et. al.* 2008). Recentemente, investigações

teóricas sobre a capacidade da melatonina e de seus metabólitos de eliminar ·OOH foram investigadas utilizando a TFD (M06/ 6-31+G(d, p)) (REINA, M.; MARTÍNEZ, A. 2018). Gurpreet Singh *et, al.* relataram a absorção infravermelha e os espectros Raman da melatonina, além disso, neste a molécula de melatonina foi otimizada utilizando a TFD (b3lyp/6-31+G(d,p)e b3lyp/6-311G) para comparação com os resultados experimentais (SINGH, G. *et, al.* 2014). Guillermo Diaz Fleming *et. al.*, também estudaram os espectros Raman da melatonina, neste foi utilizado a TFD com o funcional B3LYP, em combinação com o conjunto de base 6-311++G(d,p) (FLEMING, D. G. *et, al.* 2015). Valores de referência foram estabelecidos para o espectro de energia conformacional da melatonina com intuito de avaliar o desempenho de vários métodos *ab-initio* e TFD (FOGUERI, R. U. *et, al.* 2013).

1.2.1- Síntese, Liberação e Metabolismo

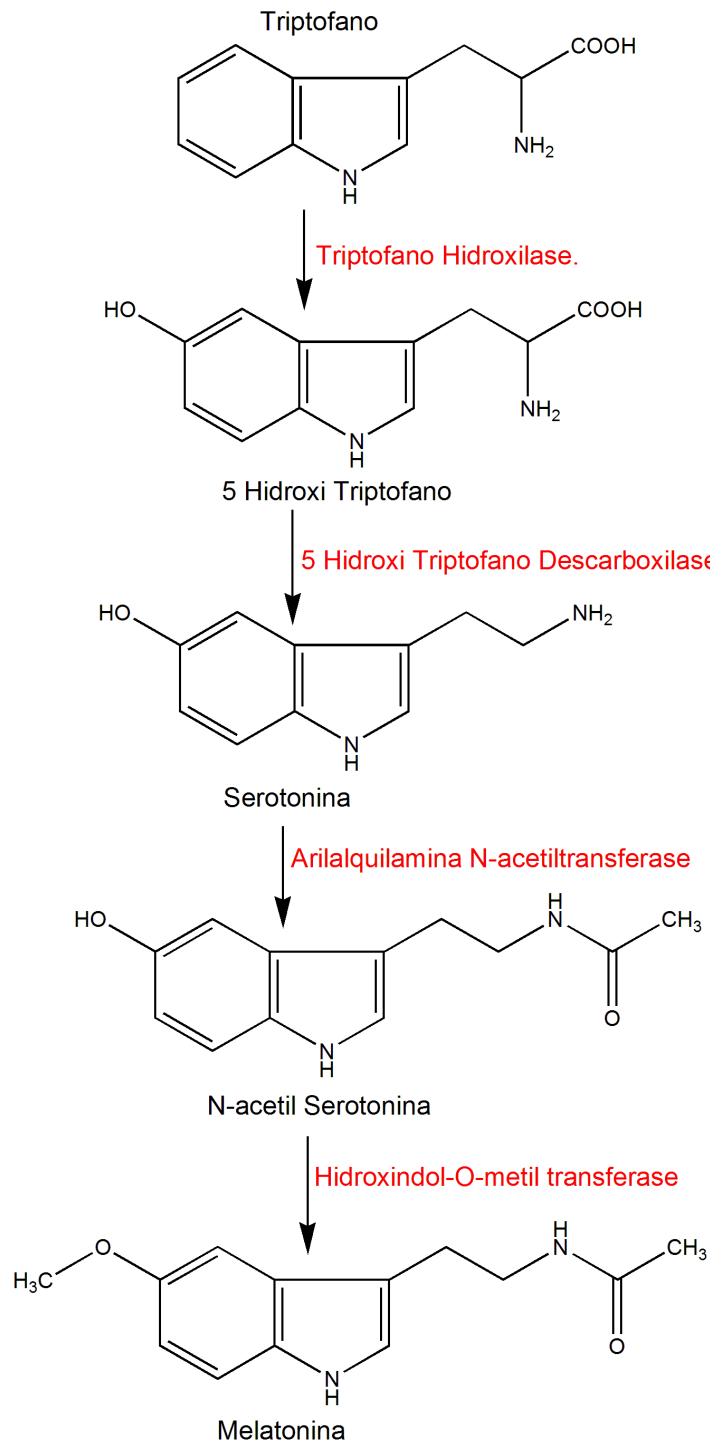
A melatonina é sintetizada e secretada pela glândula pineal durante a noite devido à ausência de luz que atinge seus receptores celulares na retina (MARONDE, E.; STEHLE, H. J. 2007). A biossíntese da melatonina inicia com a conversão do aminoácido triptofano em serotonina via 5-hidroxitriptofano através da ação do triptofano hidroxilase. A serotonina é então acetilada pela ação da enzima arilalquilamina N-acetiltransferase formando a N-acetilserotonina, que por sua vez é O-metilada pela enzima hidroxindol-O-metil transferase dando origem à melatonina (Figura 2) (SRINIVASAN, V. *et, al.* 2011).

A síntese também pode ocorrer em outros locais extrapineal, como na retina (WIECHMANN, F. A.; SUMMERS, A. J. 2008), medula óssea (CONTI, A. *et, al.* 2000), ovário (ITOH, T. M. *et, al.* 1999) (TAMURA, H. *et, al.* 2009), pele (SLOMINSKI, A. *et, al.* 2008), tracto gastrointestinal (CHEN, Q. C. *et, al.* 2011), glândulas de Harder (DJERIDANE, Y.; TOUITOU, Y. 2001), glândulas endócrinas (HARDELAND, R. 2009) (REITER, J. R. *et, al.* 2000) e etc. Entretanto, não está claro se a melatonina extrapineal é liberada para circulação ou limitada aos órgãos ou tecidos que a sintetizam (TAN, X. D. *et, al.* 2002).

Uma vez sintetizada, a melatonina é liberada para a corrente sanguínea (VAUGHAN, M. G. *et, al.* 1976) e assim para outros fluidos corporais, como bile (TAN, X. D. *et, al.* 1999), líquido cefalorraquidiano (LEGROS, C. *et, al.* 2014), saliva

(KENNAWAY, J D.; VOULTSIOS, A. 1998), fluido folicular ovariano (REITER, J. R. *et al.* 2013), sêmen (BORNMAN, S. M. *et al.* 1989) entre outros, apresentando vários tipos diferentes de bioatividade. A melatonina circulante é metabolizada principalmente no fígado, acabando por ser excretada na urina na forma de 6-sulfatoximelatonina (SRINIVASAN, V. *et al.* 2011) (MA, X. *et al.* 2006).

Figura 2: Representação esquemática da biosíntese da melatonina.



1.2.2- Mecanismos de ação

Os mecanismos de ação da melatonina advêm, em grande parte, da sua interação com receptores de membrana acoplados a proteínas G (sendo as mais importantes as proteínas Gi e proteína Gq), denominados MT1(Mel1a) e MT2 (Mel1b) (LI, Y. D. *et, al.* 2013) (LEGROS, C. *et, al.* 2016). Também exerce ações devido à ligação com a enzima quinona redutase II (QR2) (LI, Y. D. *et, al.* 2013) (CALAMINI, B. *et, al.* 2008). Outras ações da melatonina são atribuídas à sua capacidade de se ligar a receptores nucleares da família ROR/RZR (SU, C. S. *et, al.* 2017).

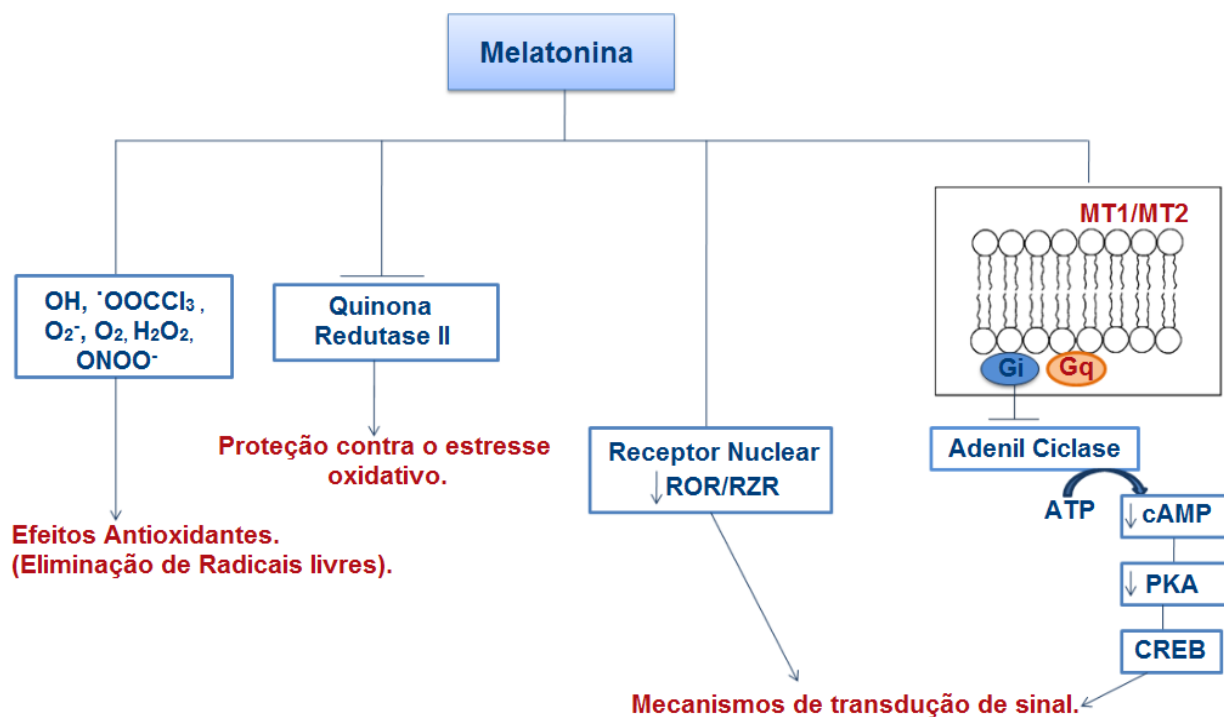
A interação da melatonina com receptores MT1 e MT2 acoplado com a proteína Gi, inibe a adenil ciclase que diminui a produção de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) reduzindo a atividade da proteína quinase A (PKA) resultando na fosforilação e ativação de CREB (proteína de ligação ao elemento de resposta ao cAMP) (SINGH, M.; JADHAV, R. H. 2014). Este é o mecanismo de transdução de sinal mais comum entre estes dois receptores, mas dependendo do tecido, órgãos e espécie, outros mecanismos podem ser desencadeados.

O terceiro sítio de ligação da melatonina é uma enzima que pertence a um grupo de redutases, denominada QR2, que participam na proteção contra o estresse oxidativo, evitando reações de transferência de elétrons entre quinonas (NOSJEAN, O. *et, al.* 2000). Acredita-se que a QR2 pode transformar certos substratos de quinona em compostos altamente reativos capazes de causar danos celulares (BOUTIN, A. J. 2015). Desta forma a melatonina se liga em múltiplas orientações dentro dos sítios ativos do dímero QR2, principalmente por interações hidrofóbicas, e atua como um inibidor da QR2 (CALAMINI, B. *et, al.* 2008). A melatonina também liga-se aos fatores de transcrição nuclear que pertencem à super-família do receptor do ácido retinóico (ROR α , ROR α 1, ROR α 2, RZR α , RZR β) (EMET, M. *et, al.* 2016) que por sua vez diminui a expressão destes, já que ROR/RZR é super expresso em múltiplos cânceres humanos (WANG, X. R. *et, al.* 2016).

Além disso, a melatonina foi relatada como um potente inibidor de radicais livres (SEVERCAN F.; SAHIN I.; KAZANC N. 2005). Acredita-se que ela e seus metabólitos (AFMK, AMK) recuperam uma série de reagentes incluindo o radical hidroxila (OH) (HARDELAND, R. *et, al.* 1993) (GALANO, A.; TAN, X. D.; REITERJ. R., 2012), $^{\bullet}\text{OOCCL}_3$ (GALANO, A.; TAN, X. D.; REITER J. R. 2012), ânion superóxido (O_2^-

) (HARDELAND, R. *et al.* 1993), oxigênio singlete (O_2) (ALMEIDA, A. E. *et al.* 2003), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (TAN, X. D. *et al.* 2000), óxido nítrico (NO) (TURJANSKI, G. A. *et al.* 2001) e peroxinitrito ($ONOO^-$) (BLANCHARD, B.; POMPON, D.; DUCROCQ, C. 2000). Existem vários mecanismos pelos quais a melatonina captura esses radicais livres, como a formação de aduto radical, transferência de hidrogênio, transferência de elétrons simples e ambientes de polaridades diferentes (GALANO, A.; TAN, X. D.; REITER J. R. 2012) (GALANO, A.; TAN, X. D.; REITER J. R. 2014). A Figura 3 apresenta os principais mecanismos de ação da melatonina.

Figura 3: Representação esquemática dos principais mecanismos de ação da melatonina.



CAPÍTULO 2

TÓPICOS DE QUÍMICA TEÓRICA

2.1- Mecânica Quântica

Através da resolução da Equação de Schrödinger (ES) é possível calcular propriedades tanto de sistemas atômicos como de sistemas moleculares. A versão da ES independente do tempo pode ser escrita como:

$$\hat{H} \Psi(\vec{r}, \vec{R}) = E \Psi(\vec{r}, \vec{R}), \quad (1)$$

onde \hat{H} representa o operador hamiltoniano, Ψ representa a função de onda que depende das coordenadas eletrônicas \vec{r} e das coordenadas nucleares \vec{R} e contém todas as informações do sistema, e E representa a energia total do sistema. O operador hamiltoniano é definido como o somatório dos operados da energia cinética e da energia potencial:

$$\begin{aligned} \hat{H} = & - \sum_{\alpha}^N \frac{\hbar^2}{2M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{Z_{\alpha} e^2}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{r}_i|} \\ & + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>1}^n \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} + \sum_{\alpha=1}^{N-1} \sum_{\beta>\alpha}^N \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{R}_{\beta}|} e^2. \end{aligned} \quad (2)$$

O primeiro termo do lado direito da equação 2, representa o operador da energia cinética do núcleo e o segundo termo o operador da energia cinética dos elétrons. O $\hbar = h/2\pi$, sendo h a constante de Planck, M_{α} denota a massa do núcleo e m_e a massa dos elétrons, ∇^2 representa o operador Laplaciano, que atua nas coordenadas nucleares e eletrônicas. O terceiro termo representa a interação núcleo/elétron, o quarto termo a interação elétron/elétron e por fim, o quinto e último termo, representa a interação núcleo/núcleo. Aqui, Z denota a carga do núcleo, e a carga do elétron e ϵ_0 a permissividade elétrica no vácuo.

Entretanto, o terceiro termo da equação 2 (interação núcleo/elétron) não permite escrever o hamiltoniano como uma soma de dois operados

($\hat{H} = \hat{H}_{Núcleo} + \hat{H}_{Elétrons}$) para sistemas multieletrônicos. Consequentemente, não podemos escrever a função de onda como um produto de duas funções [$\Psi = \varphi(\vec{r}).X(\vec{R})$], onde uma depende somente das coordenadas eletrônicas e outra somente das coordenadas nucleares. Dessa forma, a ES independente do tempo é uma equação diferencial parcial de variáveis não separáveis e não pode ser resolvida utilizando o método das separações de variáveis. Só é possível resolver a ES pelo método da separação de variáveis para sistemas monoelétrônicos, isto é, para o átomo de hidrogênio ou para cátions hidrogenóides (He^+). Portanto, há necessidade de uma série de aproximações para sua utilização.

Uma das aproximações mais utilizadas é a Aproximação de Born-Oppenheimer, que permite separar os movimentos nucleares dos movimentos eletrônicos. Esta aproximação sugere os núcleos bem mais pesados do que os elétrons, então considera que os elétrons se movimentam em um campo fixo gerado pelo núcleo, já que os núcleos estão quase parados em relação aos elétrons (SZABO, A.; OSTLUND, N. S. 1996). A partir desta aproximação, as energias cinéticas dos núcleos serão nulas e a interação núcleo/núcleo pode ser considerada constante, dessa forma podemos escrever o hamiltoniano como:

$$\hat{H}_{el} = - \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{Z_{\alpha} e^2}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{r}_i|} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>1}^n \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}. \quad (3)$$

Apesar da Aproximação de Born-Oppenheimer, o termo de interação elétron/elétron não permite escrever o hamiltoniano eletrônico (\hat{H}_{el}) como um somatório de hamiltonianos monoelétrônicos ($\hat{H}_{el} = \hat{h}_1 + \hat{h}_2 + \hat{h}_3 + \hat{h}_n$). Logo, não podemos escrever a função de onda como um produto de funções de ondas monoelétrônicas [$\Psi = \varphi_1(\vec{r}_1). \varphi_2(\vec{r}_2). \varphi_n(\vec{r}_n)$], e consequentemente, não é possível resolver a ES independente do tempo analiticamente. Deste modo, surge a necessidade de métodos aproximativos para cálculos de estrutura eletrônica. Dentre estes métodos podemos destacar os que utilizam dados empíricos ou semiempíricos, como a mecânica molecular, e os que não utilizam estes dados, como os cálculos Hartree-Fock (SZABO, A.; OSTLUND, N. S. 1996) e os baseado na TFD (LEVINE, 1999).

2.2- Teoria do Funcional da Densidade

A TFD baseia-se no fato de que a energia do sistema e as propriedades eletrônicas podem ser calculadas através da densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ no lugar da complexa função de onda de Schrödinger.

$$\rho(\vec{r}) = \int |\Psi|^2 d\vec{r}. \quad (4)$$

As primeiras idéias deste método surgiram com Thomas em 1927 e Fermi em 1928. O problema do modelo proposto por eles é que não sabia se poderia usar a densidade eletrônica como uma variável fundamental (THOMAS, L. H. 1927) (FERMI, E. 1928). Logo mais tarde, em 1964, Hohenberg e Kohn (HK) demonstraram teoremas importantes e provaram que a energia do estado fundamental realmente pode ser determinada através da densidade eletrônica $E_0 = E_0[\rho(\vec{r})]$ (HOHENBERG, P.; KOHN, W. 1964).

O teorema fundamental de HK afirma que, o potencial externo $v(\vec{r})$ gerado pelos núcleos e demais campos externos, como, por exemplo, campo elétrico ou campo magnético, pode ser determinado univocamente, a menos de uma constante aditiva, pela densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$. Considere dois potenciais externos $v(\vec{r})$ e $v'(\vec{r})$ que diferem um do outro apenas por uma constante aditiva, ou seja:

$$v(\vec{r}) \neq v'(\vec{r}) + K, \quad (5)$$

sendo, K uma constante, que pode ser inclusive igual a zero. Como $v(\vec{r}) \neq v'(\vec{r})$, então $\hat{H} \neq \hat{H}'$, no qual \hat{H} representa o hamiltoniano obtido a partir do potencial externo $v(\vec{r})$ e \hat{H}' o hamiltoniano obtido a partir do potencial $v'(\vec{r})$. Agora, considere duas funções de onda Ψ_0 e Ψ'_0 que produzem a mesma densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$, de tal modo que Ψ_0 seja a função de onda do estado fundamental do hamiltoniano \hat{H} , Ψ'_0 a função de onda do estado fundamental do hamiltoniano \hat{H}' .

Provando através de uma suposição por absurdo, de acordo com o teorema variacional e usando a Ψ'_0 como uma função de onda tentativa do hamiltoniano \hat{H} , temos:

$$E_0 < \langle \Psi'_0 | \hat{H} | \Psi'_0 \rangle = \langle \Psi'_0 | \hat{H} + \hat{H}' - \hat{H}' | \Psi'_0 \rangle, \quad (6)$$

$$E_0 < \langle \Psi'_0 | \hat{H}' | \Psi'_0 \rangle + \langle \Psi'_0 | \hat{H} - \hat{H}' | \Psi'_0 \rangle, \quad (7)$$

$$E_0 < E'_0 + \int \rho(\vec{r}) [v(\vec{r}) - v'(\vec{r})] d\vec{r}. \quad (8)$$

Onde, E_0 e E'_0 representam as energias para os estados fundamentais dos hamiltonianos \hat{H} e \hat{H}' , respectivamente. De forma análoga e usando Ψ_0 como uma função de onda tentativa do hamiltoniano \hat{H}' , temos:

$$E_0 < E'_0 - \int \rho(\vec{r}) [v(\vec{r}) - v'(\vec{r})] d\vec{r}. \quad (9)$$

Somando as Equações 8 e 9, obtemos:

$$E_0 + E_0 < E'_0 + E'_0, \quad (10)$$

assumindo que as funções de onda Ψ_0 e Ψ'_0 não sejam degeneradas, a desigualdade se mantém. Se as funções de ondas forem degeneradas, então não vale a desigualdade, e conseqüentemente, não podemos usar o teorema variacional.

A contradição deste teorema deve-se ao fato de que dois potenciais externos que diferem por apenas uma constante aditiva, podem levar a mesma densidade eletrônica, e sabe-se que cada potencial gera uma densidade distinta e que existe somente um único potencial que nos leva a densidade eletrônica do estado fundamental. Conseqüentemente, existe uma relação biunívoca entre densidade e o potencial externo. Como a densidade determina o número total de elétrons por integração:

$$\int \rho_0(\vec{r}) d\vec{r} = N, \quad (11)$$

para encontrar a densidade eletrônica que leva á energia do estado fundamental, HK postulou o segundo teorema.

O segundo teorema de HK estabelece o princípio variacional para a teoria do funcional da densidade. Este afirma que para qualquer densidade tentativa $\tilde{\rho}(\vec{r})$, tal que, $\tilde{\rho}(\vec{r}) \geq 0$ e $\int \tilde{\rho}(\vec{r}) d\vec{r} = N$, temos que:

$$E_0[\rho(\vec{r})] \leq E[\tilde{\rho}(\vec{r})], \quad (12)$$

no qual, $E_0[\rho(\vec{r})]$ é a energia obtida a partir da função de densidade verdadeira do estado fundamental e $E[\tilde{\rho}(\vec{r})]$ é a energia obtida partir da densidade tentativa. Portanto, a energia obtida a partir de uma densidade tentativa é sempre maior do que a energia obtida usando a densidade verdadeira. A igualdade se mantém somente quando $\rho(\vec{r}) = \tilde{\rho}(\vec{r})$.

Dessa forma concluímos que realmente é possível usar a densidade eletrônica como variável fundamental do sistema. Logo, pode-se escrever a energia total do sistema em termos da densidade eletrônica, segundo HK:

$$E_v[\rho(\vec{r})] = T[\rho(\vec{r})] + V_{ee}[\rho(\vec{r})] + V_{ne}[\rho(\vec{r})], \quad (13)$$

onde, $T[\rho(\vec{r})]$ é o funcional da energia cinética, $V_{ee}[\rho(\vec{r})]$ é o funcional da energia de interação elétron-elétron e $V_{ne}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r}$ é o funcional da energia de interação núcleo-elétron. Definindo o funcional de HK (F_{HK}), de forma independente do potencial externo ($F_{HK} = T[\rho(\vec{r})] + V_{ee}[\rho(\vec{r})]$) e reescrevendo a equação da energia total do sistema para HK, temos:

$$E_v[\rho(\vec{r})] = F_{HK} + \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r}. \quad (14)$$

Porém, não está claro que a densidade que produz por integração, o número total de elétrons, se mantém no estado fundamental durante o processo de minimização.

O argumento de Lieb-Levy é que, dentre todas as funções de ondas, aquela que minimiza o funcional de HK, é a verdadeira função de onda do estado fundamental. De acordo com Lieb-Levy, qualquer função densidade que satisfaça as condições de N-representabilidade:

$$\text{a) } \rho(\vec{r}) \geq 0, \quad \text{b) } \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N, \quad \text{c) } \int |\nabla \rho(\vec{r})^{\frac{1}{2}}|^2 d\vec{r} < \infty,$$

serve como densidade eletrônica. Utilizando essas condições e aplicando o teorema variacional define-se o potencial químico, que nada mais é, a variação da energia pelo número de elétrons (densidade):

$$\mu = \frac{\delta E \rho(\vec{r})}{\delta \rho}. \quad (15)$$

Aplicando o potencial químico na equação de energia de HK (Equação 13), temos,

$$\mu = \frac{\delta T \rho(\vec{r})}{\delta \rho} + \frac{\delta V_{ee} \rho(\vec{r})}{\delta \rho} + v(\vec{r}), \quad (16)$$

definindo o potencial efetivo real $v_{ef}(\vec{r}) = \frac{\delta V_{ee} \rho(\vec{r})}{\delta \rho} + v(\vec{r})$, podemos reescrever o potencial químico no formalismo de HK, como:

$$\mu = \frac{\delta T[\rho(\vec{r})]}{\delta \rho} + v_{ef}(\vec{r}). \quad (17)$$

Apesar do grande avanço de HK, sua teoria não mostra como obter a energia do sistema através da densidade eletrônica.

Em 1965, Kohn e Sham (KS) utiliza do formalismo de HK para obter um conjunto de equações auto-consistentes de maneira mais aproximada (KOHN, W.; SHAM, L. J. 1965). KS propõem o uso de orbitais moleculares para o cálculo da energia $E_v[\rho(\vec{r})]$. Eles consideram um sistema não interagente, ou seja, um sistema que não existe interação do tipo elétron-elétron. Dessa forma, é possível construir uma função de onda antissimétrica como um determinante de Slater que descreve de modo exato um sistema não interagente. Este mesmo procedimento foi feito no método de Hartree-Fock. A energia cinética para um sistema não interagente ($T_s[\rho(\vec{r})]$) pode ser calculada de modo exato como:

$$T_s[\rho(\vec{r})] = \sum_{i=1}^N \left\langle X_i(x_i) \left| -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right| X_i(x_i) \right\rangle. \quad (18)$$

Em analogia á definição do funcional de HK, KS definiram um hamiltoniano para o sistema não interagente (fictício):

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^N \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\vec{r}) \right], \quad (19)$$

onde $v_s(\vec{r})$ representa o potencial fictício. Este $v_s(\vec{r})$ é tal que, a densidade eletrônica gerada por este potencial fictício é igual à densidade eletrônica do sistema real [$\rho_s(\vec{r}) = \rho(\vec{r})$]. Então é possível relacionar o potencial fictício com o potencial efetivo, pois ambos estão relacionados diretamente com a densidade, e podemos defini-lo como:

$$v_s(\vec{r}) = v_{ef}(\vec{r}) = v(\vec{r}) + \frac{\delta V_{ee}\rho(\vec{r})}{\delta \rho}. \quad (20)$$

KS reescreveram o funcional de HK de tal modo a tornar explícito na fórmula a componente da energia cinética para um sistema não interagente $T_s[\rho(\vec{r})]$ e a

interação clássica de Coulomb $J[\rho(\vec{r})] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}) \rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} \cdot d\vec{r}'$.

$$F_{HK} = T_s[\rho(\vec{r})] + (T[\rho(\vec{r})] - T_s[\rho(\vec{r})]) + J[\rho(\vec{r})] + (V_{ee}[\rho(\vec{r})] - J[\rho(\vec{r})]), \quad (21)$$

onde, $(T[\rho(\vec{r})] - T_s[\rho(\vec{r})])$ é a parte não clássica da energia cinética, chamada de correlação dinâmica $E_c[\rho(\vec{r})]$, e $(V_{ee}[\rho(\vec{r})] - J[\rho(\vec{r})])$ é a parte não clássica da interação elétron-elétron, chamada de energia de troca $E_x[\rho(\vec{r})]$.

Dessa forma a energia do sistema no formalismo de KS pode ser escrita como:

$$E[\rho(\vec{r})] = T_s[\rho(\vec{r})] + J[\rho(\vec{r})] + E_{ex}[\rho(\vec{r})] + E_{xc}[\rho(\vec{r})], \quad (22)$$

onde, $T_s[\rho(\vec{r})]$ é o funcional da densidade da energia cinética para o sistema não interagente, $J[\rho(\vec{r})]$ é o funcional da densidade da energia clássica de Coulomb, $E_{ex}[\rho(\vec{r})]$ é o funcional da densidade da energia devido ao potencial externo e $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ é o funcional da densidade da energia não clássica, ou seja, energia de correlação e troca.

$$E[\rho(\vec{r})] = \sum_{i=1}^N \langle X_i(x_i) | -\frac{1}{2} \nabla_i^2 | X_i(x_i) \rangle + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}) \rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} \cdot d\vec{r}' \quad (23)$$

$$+ \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} + E_{xc}[\rho(\vec{r})].$$

Como todos os termos da equação do funcional da energia de KS, são funcionais da densidade, e a densidade pode ser obtida a partir dos orbitais moleculares $\rho(\vec{r}) = \int |X_i(x_i)|^2 d\vec{r} = \int X_i^* X_i d\vec{r}$. Podemos minimizar o funcional da energia de KS em relação aos orbitais $\langle X_i(x_i) |$, sujeitos a restrição de ortonormalidade para chegarmos nas equações monoelétrônicas de KS,

$$[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + v(\vec{r}) + v_{xc}(\vec{r})] |X_i(x_i)\rangle = E_i |X_i(x_i)\rangle, \quad (24)$$

$$[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_{ef}(\vec{r})] |X_i(x_i)\rangle = E_i |X_i(x_i)\rangle. \quad (25)$$

Como o $v_{ef}(\vec{r})$ depende dos orbitais moleculares, as equações monoelétrônicas de KS só podem ser resolvidas iterativamente. Ou seja, como não se conhece a densidade, faz-se uma suposição da densidade eletrônica, a partir desta densidade eletrônica calcula o $v_{ef}(\vec{r})$ e a equação monoelétrica de KS. Ao resolver a equação monoelétrica de KS, os orbitais iniciais são determinados e assim a

energia total do sistema. Se a energia total não variar mais, o cálculo convergiu, caso contrário, acha uma nova densidade a partir desses orbitais iniciais e o ciclo se repete.

2.2.1- Funcional de Troca e Correlação

O último termo da equação da energia de KS, $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$, não é conhecido, nele contém a parte não clássica da energia cinética (correlação dinâmica) e a parte não clássica da energia de interação elétron/elétron (energia de troca). Dessa forma, surge a necessidade de aproximações por métodos empíricos. A primeira tentativa de encontrar uma expressão matemática para o termo $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ foi proposta por KS, nomeada de Aproximação da Densidade Local (LDA) (KOHN, W.; SHAM, L. J. 1965). Nesta aproximação eles consideram uma variação extremamente lenta da densidade em relação á posição. Dessa forma podemos escrever a $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ como:

$$E_{xc}^{LDA}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) E_{xc}^{homo}[\rho(\vec{r})] d\vec{r}, \quad (26)$$

sendo, $E_{xc}^{homo}[\rho(\vec{r})]$ a energia de troca e correlação por um elétron em um gás homogêneo.

Separando $E_{xc}[\rho(\vec{r})] = E_x[\rho(\vec{r})] + E_c[\rho(\vec{r})]$, o termo $E_x[\rho(\vec{r})]$ pode ser obtido a partir da derivada do funcional de energia de troca de Dirac e o termo de correlação $E_c[\rho(\vec{r})]$, é mais complicado e foi calculado por Vosko, Wilk, and Nusair (VOSKO, S. H.; WILK, L.; NUSAIR, M. 1980). No entanto, na maioria dos sistemas a densidade eletrônica não varia tão lentamente, havendo a necessidade de outros métodos aproximativos.

Outra aproximação é a Aproximação de Gradientes Generalizados (GGA), que levam em conta aspectos não locais da densidade eletrônica, ou seja, inclui-se o gradiente da densidade para os elétrons α e elétrons β .

$$E_{xc}^{GGA}[\rho^\alpha(\vec{r}), \rho^\beta(\vec{r})] = \int f \rho^\alpha(\vec{r}) \rho^\beta(\vec{r}) \nabla \rho^\alpha(\vec{r}) \nabla \rho^\beta(\vec{r}) d\vec{r}, \quad (27)$$

onde, f é uma função da densidade e do gradiente da densidade dos spins α e β . Os funcionas de correlação e troca são modelados usando suposições teóricas referentes ao comportamento da densidade, e parâmetros empíricos também podem ser introduzidos. Podemos citar alguns funcionais com a densidade corrigida pelo gradiente, como o funcional PBE (PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M.

1996), e o funcional desenvolvido por Lee, Yang e Parr (LEE, C. T.; YANG, W. T.; PARR, R. G. 1988). Existem também os funcionais híbridos, que combinam as aproximações GGA para a parte de correlação e Hartree-Fock para o termo de troca, como por exemplo, o B3LYP (BECKE, D. A. 1988).

2.2.2- Funções de bases

As expansões dos orbitais moleculares de KS são representados como uma combinação linear de funções de base $X_i = \sum_s^m C_{si} \phi_s$. As funções de bases mais usadas são funções de bases do tipo Slater (STO), Gaussianas (GTO) e ondas planas. As funções de base do tipo STO são inspiradas na solução da ES para o átomo de hidrogênio. Essas funções apresentam o aspecto geral:

$$\phi_{lmn}^{STO}(\zeta, x, y, z) = N x^l y^m z^n e^{-\zeta r}, \quad (28)$$

onde, ϕ representa a função de base; N a constante de normalização; l , m e n representam o momento angular; ζ (zeta) controla a largura do orbital e r a distância do elétron até o núcleo. Os valores das letras l , m e n determinam o tipo do orbital, por exemplo, se $l = m = n = 0$, então ϕ representa um orbital do tipo s . Se $l = 1$ e $m = n = 0$, então ϕ representa um orbital do tipo p_x . Valores grandes de ζ produz um orbital estreito, enquanto que um valor pequeno de ζ produz um orbital difuso. Entretanto, as integrais que aparecem nos cálculos moleculares utilizando este tipo de funções de base, são difíceis de serem implementadas computacionalmente.

As funções de base do tipo GTO são bem mais simples de serem integradas, porém não são tão eficientes quanto a de STO. Para sistemas moleculares, as funções GTO estão centradas em átomos diferentes. Neste caso, as funções GTO, centrada em um átomo A, assumem a seguinte forma:

$$\phi_{lmn}^{GTO}(\alpha, x, y, z) = N(x - x_A)^l (y - y_A)^m (z - z_A)^n e^{-\alpha(r-r_A)^2}, \quad (29)$$

nesta, o subscrito A denota a posição do átomo A. Como as funções de base do tipo GTO são menos eficientes do que as funções do tipo STO, é necessário fazer combinações lineares de GTO para representar uma função do tipo STO. Representamos esse arranjo por:

$$STO = nG, \quad (30)$$

onde, n é o número de GTO que serão usadas. Por exemplo, se usarmos 3 GTO, então teremos $STO = 3G$, se usarmos 6, teremos $STO = 6G$. Essa combinação linear é chamada de gaussianas contraídas (CGTO).

Existem vários tipos de funções de bases. Entre elas, podemos citar as que utilizam apenas uma função de base (STO, GTO, CGTO) para representar o orbital atômico (Conjunto mínimo de funções de base), as que utilizam duas funções de base para representar um orbital atômico (Double-zeta) e as que utilizam três funções de base para representar um orbital atômico (Triplo-zeta). As funções Split-valence são aquelas em que utiliza apenas 1 função de base para representar os elétrons do core (mais interno) e conjunto de base maiores para representar os elétrons de valência.

A nomenclatura adotada por John Pople para denotar o conjunto de funções de base double-zeta do tipo split-valence segue o padrão dado pela fórmula:

$$N - n_1 n_2 G. \quad (31)$$

Onde, N denota o número de CGTO usadas para representar cada função de base dos orbitais atômicos do core eletrônico, n_1 representa o número de CGTO para a primeira zeta, e n_2 o número de CGTO para a segunda zeta, por exemplo, 6-31G. É possível, ainda, adicionar a estes conjuntos de bases, funções polarizadas (*) para melhor descrever o direcionamento e o fluxo eletrônico nas ligações entre átomos com diferentes eletronegatividades, e funções difusas (+) que permitem a descrição de elétrons que estejam distantes dos núcleos. Quando usamos somente um sinal de (+) significa que adicionamos funções difusas somente nos átomos pesados, se usamos (++) significa que adicionamos funções difusas também nos hidrogênios. O mesmo se aplica para as funções polarizadas (*).

Outro tipo de funções de base são as ondas planas. Essas funções de bases são eficientes nos cálculos que envolvem um grande número de átomos, ou seja, reproduzem com sucesso estruturas de sistemas periódicos. As ondas planas são definidas como:

$$\phi(\vec{r}) = N e^{iGr}, \quad (32)$$

onde, N representa a constante de normalização, dada por $N = 1/\Omega$, sendo Ω o volume da célula periódica e G é um vetor da rede recíproca.

A vantagem de se usar este tipo de função de base é que a formulação matemática é bastante simples e as ondas planas são ortonormais. A desvantagem é que é necessário truncar o conjunto de bases para incluir somente ondas planas com baixa energia cinética produzindo um conjunto de base finito. O número de ondas planas que serão utilizadas determina o custo computacional. Um grande número de ondas planas demanda uma maior energia de corte, e conseqüentemente um maior custo computacional. Dessa forma o uso de pseudopotenciais com intuito de diminuir a quantidade de ondas planas deve ser empregado.

2.3- Pseudopotencial

Os pseudopotenciais são utilizados com intuito de diminuir a quantidade de ondas planas e assim o custo computacional. Esses pseudopotenciais descrevem com sucesso a interação do núcleo com os elétrons da camada mais interna (caroço dos átomos) e transformam as funções de ondas geradas por pseudofunções. Existem dois tipos de pseudopotenciais: os de norma não conservada, onde a função de onda varia suavemente (energia de corte menor) e os de norma conservada, onde a variação da função de onda é maior (energia de corte maior). Entre os pseudopotenciais podemos citar os de Vanderbilt (VANDERBILT, D. 1990), de norma não conservada, o pseudopotencial de Goedecker (GOEDECKER, TETER e HUTTER, 1996) e de Touller e Martins (TROULLIER, N.; MARTINS, L. M. 1990) de norma conservada.

2.4- Dinâmica Molecular

A DM é a ciência que estuda a evolução temporal de sistemas atômicos e moleculares, sendo capaz de fornecer informações detalhadas sobre o comportamento dinâmico microscópico do sistema em função do tempo, a partir de leis que regem a mecânica clássica (RAPAPORT, C. D. 2004). As primeiras simulações de DM foram realizadas por Alder e Wainwright, com o intuito de resolver equações clássicas de movimento para várias partículas (ALDER, B. J.; WAINWRIGTH, T. E. 1957), entretanto este método não é capaz de descrever o comportamento eletrônico do sistema.

As equações clássicas de movimento de Hamilton levam às equações de movimento que regem a dinâmica das partículas. As equações clássicas de movimento de Hamilton são dadas por:

$$\dot{p} = - \frac{\partial H}{\partial \vec{R}} \quad e \quad \dot{R} = \frac{\partial H}{\partial \vec{p}}, \quad (33)$$

onde \dot{p} representa a coordenada generalizada do momento e \dot{R} representa a coordenada generalizada da velocidade. Seguindo as formulações da mecânica clássica, o hamiltoniano é a soma da energia cinética e da energia potencial, como mostra a equação a seguir:

$$H_k(\vec{R}, \vec{p}) = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2M_i} + V_k(\vec{R}). \quad (34)$$

Utilizando a segunda lei de Newton, podemos calcular a força sobre o núcleo de um átomo igualando a força com a derivada do hamiltoniano em relação à posição:

$$\vec{F}_\alpha = \vec{p} = - \frac{\partial H_k}{\partial \vec{R}} = - \vec{\nabla} V_k(\vec{R}). \quad (35)$$

Os movimentos nucleares de um átomo também podem ser obtidos pela mecânica de Lagrange. A lagrangiana é definida como sendo a diferença entre energia cinética e a potencial e também levam as equações de movimento de Newton. O comportamento de partículas como os elétrons, não podem ser descritos através desta metodologia clássica, daí surge um novo método de DM com o objetivo de obter informações mais precisas sobre a estrutura eletrônica e propriedades físicas do sistema. A combinação da DM clássica com métodos de cálculos de estrutura eletrônica resulta em um novo método conhecido como DMAI (TUCKERMAN, M.; LAASONEN, K.; SPRIK, M. 1995). Nesta dinâmica os elétrons são tratados como partículas quânticas e os núcleos como partículas clássicas. Os métodos de DMAI mais conhecidos são a Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer (DMBO), Dinâmica Molecular de Ehrenfest (DME) e a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP).

A DMBO separa os movimentos nucleares (dependente do tempo) dos movimentos eletrônicos (independente do tempo) resolvendo a ES eletrônica estacionária. Aqui os elétrons seguem o núcleo sem mudar o estado quântico. Uma desvantagem desta dinâmica é que a função de onda eletrônica deve ser minimizada a cada novo passo ocasionando um alto custo computacional. A DME utiliza-se de

uma função de onda nuclear da Dinâmica Molecular da Teoria do Campo Autoconsistente Dependente do Tempo (DMTDCSF) para obter o limite clássico. A vantagem deste método é que a função de onda é minimizada uma única vez sem perturbação externa, e propagada mantendo-se no estado fundamental. Entretanto, o passo da dinâmica é bastante pequeno, pois os elétrons se movimentam rapidamente. A DMCP foi proposta por Roberto Car e Michele Parrinello (CAR, R.; PARRINELLO, M. 1985). Este permite que o passo de integração das equações de movimento seja relativamente grande e a função de onda minimizada uma única vez, através da formulação de uma lagrangiana estendida, com intuito de reduzir os custos computacionais.

2.5- Dinâmica Molecular de Car-Parrinello

Robert Car e Michele Parrinello propuseram uma lagrangiana estendida (CAR, R.; PARRINELLO, M. 1985) escrita na forma de:

$$\mathcal{L} = \sum_{\alpha} \frac{1}{2} M_{\alpha} \dot{R}_{\alpha}^2 + \mu \langle \dot{\varphi}(\vec{r}, \vec{R}) | \dot{\varphi}(\vec{r}, \vec{R}) \rangle - \langle \varphi(\vec{r}, \vec{R}) | H_{el} | \varphi(\vec{r}, \vec{R}) \rangle + \sum_{i,j} \Lambda_{i,j} (\langle \varphi_i(\vec{r}) | \varphi_j(\vec{r}) \rangle - \delta_{i,j}). \quad (36)$$

O primeiro termo representa a energia cinética dos núcleos; o segundo representa a energia eletrônica fictícia; μ é a massa fictícia ou parâmetro de adiabaticidade ou ainda parâmetro de inércia, cuja função é manter a função de onda eletrônica otimizada na superfície de Born-Oppenheimer durante sua propagação temporal, ou seja, não deixar que ocorra troca de energia entre os subsistemas iônico e eletrônico. O terceiro termo é a energia potencial do sistema, o quarto e último termo, representa a restrição de ortonormalidade para as funções de onda eletrônicas $\langle \varphi_i(\vec{r}) | \varphi_j(\vec{r}) \rangle = \delta_{i,j}$, impostas pelos multiplicadores de Lagrange, $\Lambda_{i,j}$.

Esta lagrangiana é assim definida para que possa recuperar a equação de movimento de Newton pela minimização do funcional de ação. O funcional da ação está representado pela Equação 37.

$$S = \int \mathcal{L}[\varphi(t), \dot{\varphi}(t), R(t), \dot{R}(t), t] dt. \quad (37)$$

A minimização do funcional da ação é obtida através das equações de Euler-Lagrange:

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial R_\alpha} = \frac{d\mathcal{L}}{dt} \left(\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{R}_\alpha} \right) \quad e \quad \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \varphi^*} = \frac{d\mathcal{L}}{dt} \left(\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{\varphi}} \right). \quad (38)$$

Aplicando as equações de Euler-Lagrange na lagrangiana de Car-Parrinello obtém-se as equações de movimentos de Car-Parrinello para o núcleo e para os elétrons, respectivamente:

$$M\ddot{R}_\alpha = -\nabla_\alpha \langle \varphi(\vec{r}, \vec{R}) | H_{el} | \varphi(\vec{r}, \vec{R}) \rangle, \quad (39)$$

$$\mu \ddot{\varphi}(\vec{r}, \vec{R}) = -\frac{\delta}{\delta \varphi_i^*} \langle \varphi(\vec{r}, \vec{R}) | H_{el} | \varphi(\vec{r}, \vec{R}) \rangle + \sum_j \Lambda_{i,j} \varphi_j(\vec{r}, \vec{R}). \quad (40)$$

Para tratar a equação de movimento dos elétrons é necessário utilizar o formalismo da funcional energia de KS usando a TFD, assim as equações de movimentos de Car-Parrinello para o núcleo e para os elétrons podem ser reescritas, respectivamente como:

$$M\ddot{R}_\alpha = -\nabla_\alpha \langle \varphi(\vec{r}, \vec{R}) | H_{el} | \varphi(\vec{r}, \vec{R}) \rangle, \quad (41)$$

$$\mu \ddot{\varphi}(\vec{r}, \vec{R}) = -H_{el}^{KS}(\vec{r}, \vec{R}) | \varphi_i \rangle + \sum_j \Lambda_{i,j} \varphi_j(\vec{r}, \vec{R}). \quad (42)$$

A integração das equações de movimento, a fim de obter a trajetória do sistema, é realizada através de algoritmos baseados nos métodos das diferenças finitas. Uma trajetória é um conjunto de pontos do espaço de fase, cada ponto do espaço de fase é um estado e cada estado é um conjunto de posições e velocidades. Os algoritmos mais utilizados são os de Verlet (VERLET, L. 1967), Velocity-Verlet (SWOPE, W. C. *et al.*, 1982), Leap-Frog (HOCKNEY, R. W. 1970) e Beeman (BEEMAN, D. 1976). Um dos algoritmos utilizados para integrar as equações de movimento de Car-Parrinello é o algoritmo de Verlet (TUCKERMAN, E. M.; PARRINELLO, M. 1994), este método é capaz de determinar a posição e velocidade da partícula em um determinado intervalo de tempo ($t + \delta t$). O algoritmo é derivado usando a expansão de Taylor:

$$\vec{r}(t + \delta t) = \vec{r}(t) + \vec{v}\delta t + \frac{\vec{a}}{2!}(\delta t)^2 + \mathbf{o}(\delta t)^3, \quad (43)$$

$$\vec{r}(t - \delta t) = \vec{r}(t) - \vec{v}\delta t + \frac{\vec{a}}{2!}(\delta t)^2 - \mathbf{o}(\delta t)^3. \quad (44)$$

Para achar a nova posição basta somar a posição do tempo anterior ($t - \delta t$) com a posição do tempo seguinte ($t + \delta t$), de acordo com a Equação:

$$\vec{r}(t + \delta t) = 2\vec{r}(t) - \vec{r}(t - \delta t) + \frac{\vec{F}}{m}(\delta t)^2. \quad (45)$$

Uma vez conhecida a posição, é possível determinar a velocidade subtraindo a equação ($t + \delta t$) com a equação ($t - \delta t$):

$$\vec{v}(t) = \frac{\vec{r}(t + \delta t) - \vec{r}(t - \delta t)}{2\delta t}. \quad (46)$$

CAPÍTULO 3

PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL

A simulação de DMCP foi realizada usando o pacote de programa CPMD (versão 4.1) (CPMD, 2015). Com o objetivo de quantificar os efeitos da solvatação aquosa sobre os parâmetros geométricos e eletrônicos da melatonina, foram construídos dois sistemas: um sistema formado por uma caixa cúbica de 16 Å contendo uma molécula de melatonina isolada (sistema I) e um outro sistema formado por uma caixa cúbica de 16 Å contendo uma molécula de melatonina e 100 moléculas de água (sistema II), simulando a condição de diluição infinita. Os arquivos gerados desta etapa inicial foram utilizados para gerar os arquivos que serão necessários durante a simulação de DMCP através do programa `gqtea.exe` desenvolvido pelo grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA).

Para se executar a simulação de DMCP, tanto para o sistema I quanto para o sistema II, primeiramente foi necessário a minimização da função de onda, levando os sistemas à uma superfície de Born-Oppenheimer. Para a minimização das funções de onda utilizou o algoritmo ODIIS. O segundo passo é a propagação das funções de onda. Para a propagação das funções de onda é necessário que seja feita a integração das equações de movimento. As integrações das equações de movimento foram feitas utilizando o algoritmo Velocity Verlet. Para o controle da temperatura foi empregado o termostato de Nosé-Hoover, a temperatura iônica e a energia cinética eletrônica fictícia foram controladas usando uma cadeia de 3 termostatos de Nose-Hoover (NOSÉ, S. 1984a) (HOOVER, G. W. 1985). A temperatura iônica dos dois sistemas foi fixada em 300K no ensemble canônico (NVT) com condições periódicas de contorno. O passo da dinâmica foi fixado em 5 unidades atômicas de tempo tanto para equilíbrio quanto para produção. Com o intuito de manter a adiabaticidade a massa fictícia empregada foi de 400 ua. O funcional de troca e correlação foi o PBE e pseudopotenciais ultrasoft de Vanderbilt foi usado para descrever o caroço dos átomos (VANDERBILT, D. 1990). As funções de onda dos elétrons de valência foram expandidas usando ondas planas com energia de corte de 25 Ry.

As trajetórias foram visualizadas usando o software Visual Molecular Dynamics

(HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. 1996). Os gráficos de energia e temperatura foram feitos com o auxílio do programa OriginPro 8.0. As propriedades de interesse, tais como distâncias e ângulos de ligação, foram obtidas através da rotina computacional `gqtea.exe`, desenvolvida pelo grupo de QTEA.

Para nível de comparação, o cálculo de estrutura eletrônica foi realizado somente para a molécula de melatonina isolada (Sistema I). No cálculo de estrutura eletrônica utilizou a TFD com o funcional de correlação e troca PBE com um conjunto de bases 6-311++G (d,p).

Para analisar a natureza das interações interatômicas foram realizados cálculos topológicos dos pontos críticos entre os átomos da molécula de melatonina e os átomos de moléculas de água, através da Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM). Este método baseia-se na densidade eletrônica como ponto de partida, que pode ser obtido computacionalmente ou experimentalmente. As análises topológicas foram realizadas em termos de densidade eletrônica $[\rho(\vec{r})]$, laplaciano da densidade eletrônica $\nabla^2[\rho(\vec{r})]$, densidade de energia potencial $V[\rho(\vec{r})]$, densidade de energia cinética $G[\rho(\vec{r})]$, e densidade de energia total $E[\rho(\vec{r})]$ para as extremidades (maior e menor distância) das ligações de hidrogênio em cada sítio. Cada frame foi otimizado utilizando a TFD, com o funcional de correlação e troca M062X combinado com o conjunto de bases 6-311++G(d,p). O programa Multiwfn (LU, T.; CHEN, F. 2012) foi utilizado para obter as propriedades de interesse.

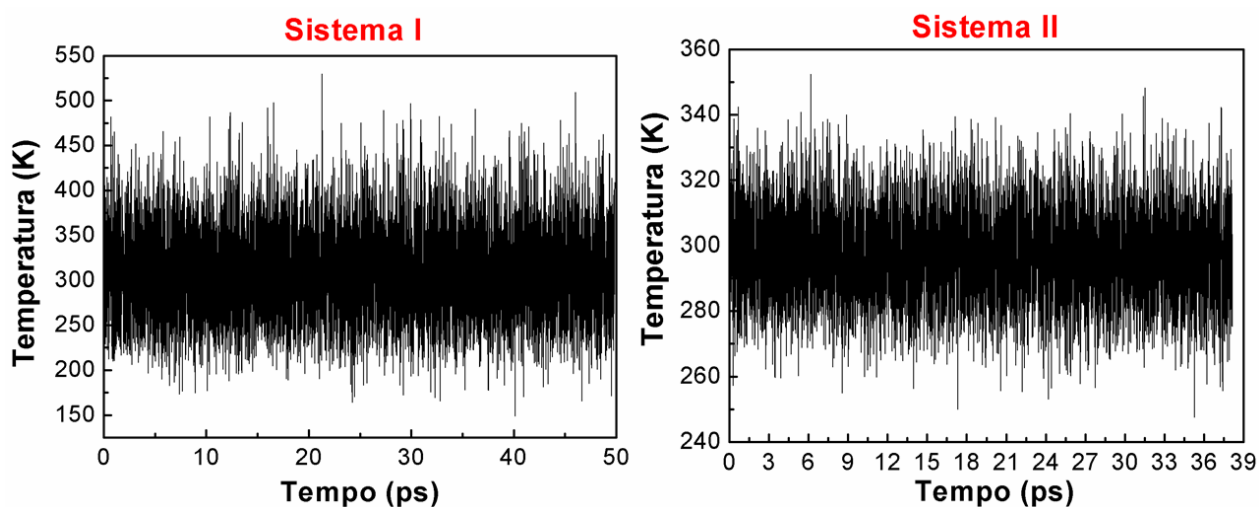
CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1- Controle da Temperatura

A Figura 4 mostra o controle da temperatura durante toda simulação da molécula de melatonina em ambos os sistemas. O período de simulação para o Sistema I foi de aproximadamente 50ps e para o Sistema II foi de aproximadamente 38ps. O período de simulação do Sistema II foi relativamente menor devido ao tamanho do sistema, como o Sistema II é maior que o Sistema I, demanda um custo computacional um pouco maior. Observa-se que a temperatura variou consideravelmente, porém, percebe-se que a temperatura se manteve em torno de 300K, como foi determinado. As oscilações já eram esperadas, pois o sistema estudado neste caso é consideravelmente pequeno, permitindo que os átomos se movimentem com um maior grau de liberdade e velocidade, afetando diretamente na temperatura. Como o Sistema II é maior que o Sistema I, observa-se uma menor variação na temperatura para o Sistema II.

Figura 4: Variação da amplitude da temperatura em função do tempo de simulação para a melatonina isolada (Sistema I) e para a melatonina em água (Sistema II).

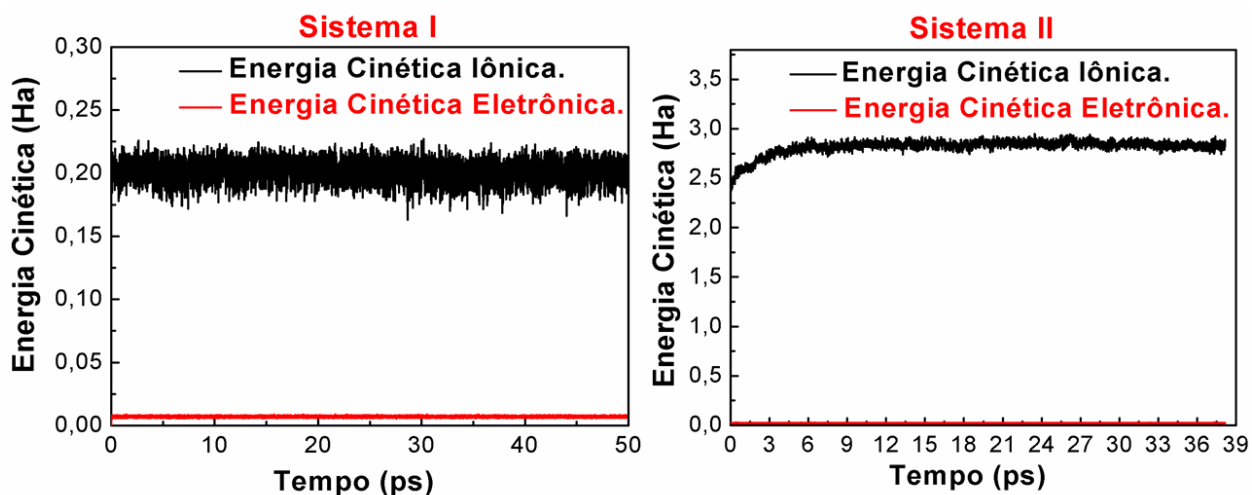


4.2- Controle da adiabaticidade

Na Figura 5, nota-se que durante a simulação, para ambos os sistemas (I e II) a energia cinética iônica e a energia cinética eletrônica fictícia mantiveram-se bem separadas, mantendo a adiabaticidade, ou seja, não houve troca de energia entre os subsistemas. Isto indica que os elétrons permanecem no estado fundamental, matendo-se na superfície de Born-Oppenheimer.

O valor da massa fictícia (μ) propicionou a função de onda eletrônica uma rápida adaptação às novas posições nucleares a cada novo passo, impedindo que ocorra transferência de energia entre subsistemas iônico e eletrônico, ou seja, a núvem eletrônica consegue acompanhar o movimento do núcleo a cada instante sem mudar o estado quântico.

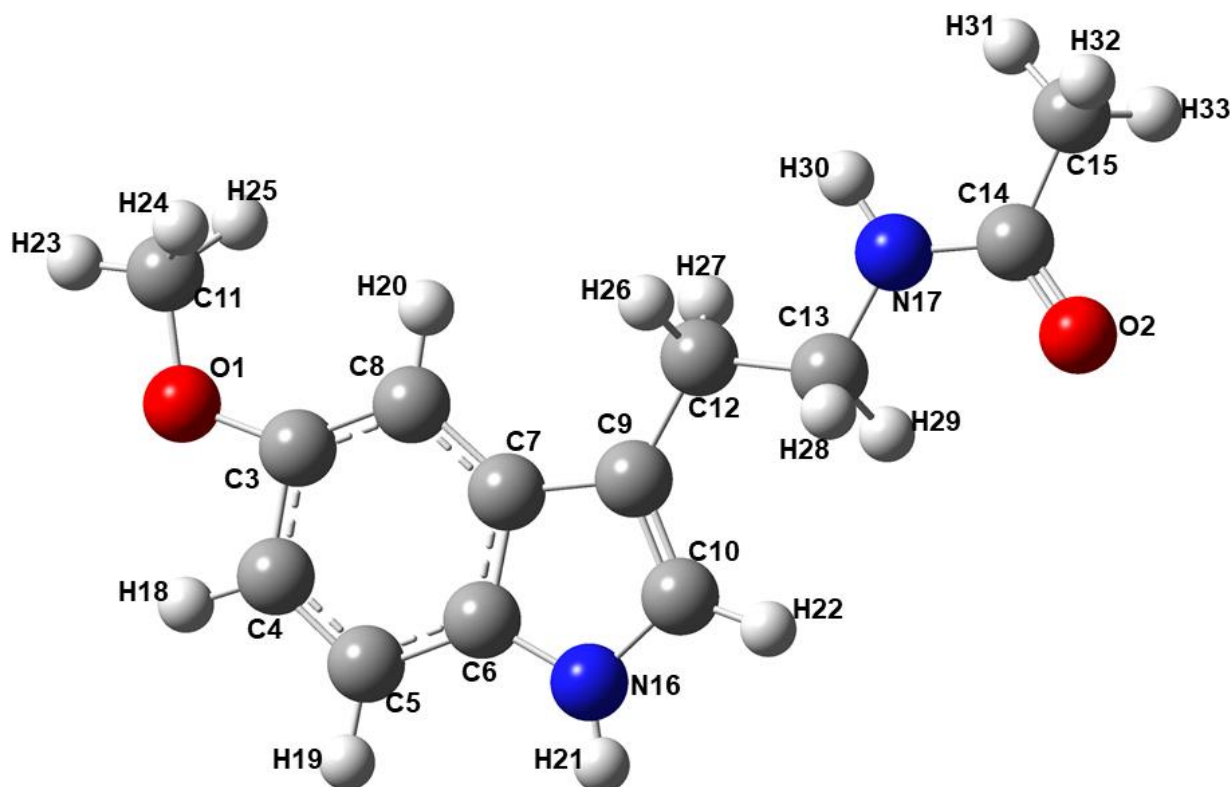
Figura 5: Variação da energia cinética em função do tempo de simulação para a molécula de melatonina isolada (Sistema I) e para a molécula de melatonina em água (Sistema II).



4.3- Parâmetros Geométricos

A Figura 6 mostra a estrutura da molécula da melatonina, bem como a respectiva numeração adotada nos cálculos.

Figura 6: Fórmula estrutural da melatonina com a respectiva numeração atômica adotada nos cálculos.



Os cálculos das diferenças percentuais absolutas (D_a) para os parâmetros geométricos foram realizados utilizando a Equação 47:

$$D_a = \frac{|\chi_I - \chi_{II}|}{\chi_I} \times (100\%), \quad (47)$$

onde, χ_I é o valor médio obtido pelos modelos teóricos (simulação de DMCP e PBE/6311++G(d,p)), e χ_{II} o valor utilizado como referência. O valor utilizado como referência são valores experimentais, obtidos por William G. Quarles *et al.* através de difração de raio-X (QUARLES, G. W., TEMPLETON, H. D., ZALKIN, A. 1974), depositado no banco de dados da Universidade de Cambridge CCDC (The Cambridge Crystallographic Data Centre) (GROOM, C. R.; ALLEN, F. H. 2014), sob o código 1210959, via www.ccdc.cam.ac.uk. Para a comparação entre os dois métodos teóricos (DMPC e PBE/6-311++G(d,p)) o valor utilizado como referência são os resultados obtidos pelo método de cálculo estático.

4.3.1- Comprimento de ligação

Os valores médios dos comprimentos de ligação entre os átomos da molécula melatonina isolada (Sistema I) e a comparação entre os resultados teóricos (simulação de DMCP e PBE/6311++G(d,p)), e resultados experimentais estão dispostos na Tabela 1.

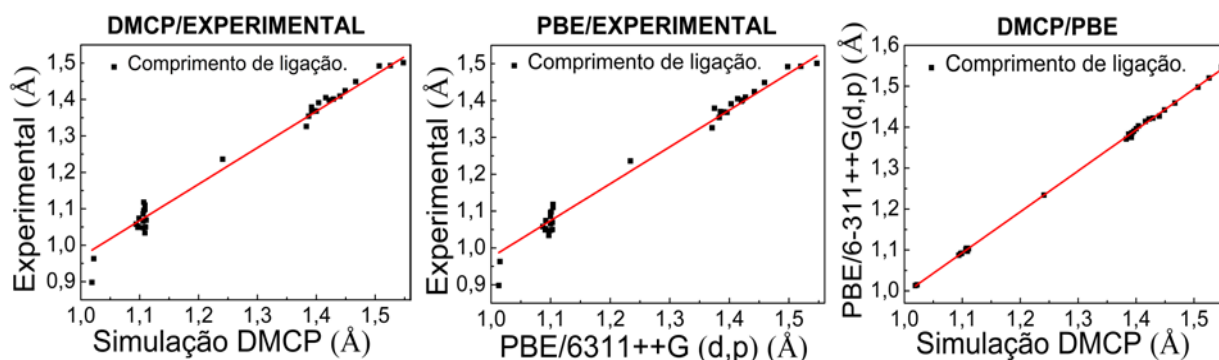
Tabela 1: Valores médios dos comprimentos de ligação entre os átomos da molécula de melatonina isolada e comparação entre resultados teóricos (simulação de DMCP e PBE/6311++G(d,p)) e resultado experimental.

COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO (Å)				Da (%)		
Átomos	DMCP	PBE 6311++G(d,p)	Experimental (CCDC:1210959)	DMCP/EXP	PBE/EXP	DMCP/PBE
C11 - H23	1,109	1,097	1,034	6,763	5,743	1,082
C11 - H24	1,107	1,104	1,118	0,994	1,268	0,271
C11 - H25	1,109	1,104	1,110	0,090	0,543	0,451
C11 - O1	1,440	1,427	1,409	2,153	1,261	0,903
O1 - C3	1,392	1,375	1,379	0,934	0,291	1,221
C3 - C8	1,400	1,396	1,368	2,286	2,006	0,286
C3 - C4	1,422	1,420	1,398	1,688	1,549	0,141
C4 - H18	1,097	1,091	1,049	4,376	3,850	0,547
C4 - C5	1,396	1,390	1,369	1,934	1,511	0,430
C5 - H19	1,099	1,092	1,074	2,275	1,648	0,637
C5 - C6	1,404	1,403	1,391	0,926	0,855	0,071
C6 - C7	1,429	1,422	1,401	1,959	1,477	0,490
C6 - N16	1,393	1,386	1,367	1,866	1,371	0,503
C7 - C8	1,416	1,414	1,405	0,777	0,636	0,141
C7 - C9	1,449	1,442	1,424	1,725	1,248	0,483
C8 - H20	1,097	1,091	1,052	4,102	3,575	0,547
C9 - C10	1,387	1,383	1,354	2,379	2,097	0,288
C9 - C12	1,507	1,498	1,492	0,995	0,401	0,597
C10 - H22	1,094	1,087	1,058	3,291	2,668	0,640
C10 - N16	1,392	1,385	1,370	1,580	1,083	0,503
N16 - H21	1,019	1,013	0,898	11,874	11,352	0,589
C12 - H26	1,111	1,103	1,069	3,780	3,083	0,720
C12 - H27	1,110	1,103	1,050	5,405	4,805	0,631
C12 - C13	1,548	1,547	1,501	3,036	2,973	0,065
C13 - N17	1,467	1,459	1,449	1,227	0,685	0,545
C13 - H29	1,109	1,101	1,098	0,992	0,272	0,721

COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO (Å)				Da (%)		
Átomos	DMCP	PBE 6311++G(d,p)	Experimental (CCDC:1210959)	DMCP/EXP	PBE/EXP	DMCP/PBE
C13 - H28	1,107	1,100	1,095	1,084	0,455	0,632
N17 - H30	1,022	1,015	0,963	5,773	5,123	0,685
N17 - C14	1,383	1,371	1,326	4,121	3,282	0,868
C14 - C15	1,526	1,520	1,493	2,163	1,776	0,393
C14 - O2	1,241	1,234	1,236	0,403	0,162	0,564
C15 - H31	1,106	1,100	1,086	1,808	1,273	0,542
C15 - H32	1,106	1,100	1,066	3,617	3,091	0,542
C15 - H33	1,106	1,100	1,048	5,244	4,727	0,542

Os gráficos da Figura 7 representam a relação entre os resultados da simulação de DMCP com resultado experimental e resultado teórico, bem como a relação entre os resultados obtidos pelo cálculo de estrutura eletrônica com os resultados obtidos experimentalmente, para o comprimento de ligação.

Figura 7: Representação gráfica da relação entre resultados teóricos (simulação de DMCP e PBE/6311++G(d,p)) e resultados experimentais, para os comprimentos de ligação.



Observa-se uma boa concordância entre os resultados de distâncias de ligação teórica obtida pela DMCP e os resultados experimentais. As maiores variações (pontos que estão mais distantes da função linear) foram aquelas em que átomos de hidrogênio estavam envolvidos, pois o método de difração de raio-X não é capaz de determinar distâncias em que átomos de H estão envolvidos, sendo elas determinadas a partir do banco de dados. Logo, os comprimentos de ligação no qual átomos de H estiverem envolvidos não serão considerados nos cálculos de Da para resultado experimental. A média da Da entre os resultados da DMCP e experimental foi de 1,78%, apesar de observar alguns valores relativamente altos, chegando até 4,12% para a ligação N17–C14. Em relação aos resultados do cálculo da estrutura eletrônica realizado neste

trabalho (PBE), observa-se uma média da Da de 1,37% quando comparado com os resultados obtidos experimentalmente.

Em outros dois estudos cristalográficos, de difração de raio-X, Arvid M. e Christian R. encontraram valores para comprimentos de ligação mais próximos aos encontrados neste trabalho (MOSTAD, A.; ROMMING, C. 1974). Akio W. *et al.* também encontraram valores bastante semelhantes aos reportados neste trabalho, porém não foi demonstrado os valores no qual o átomo de hidrogênio estava envolvido (WAKAHAR, A.; FUJIWARA, T.; TOMITA, K. 1972).

Em relação aos cálculos teóricos realizados neste trabalho, que no caso são DMCP e PBE/6-311++G(d,p), os resultados obtidos por estes métodos são bastante semelhantes, inclusive aqueles em que átomos de hidrogênio estavam envolvidos com uma média da Da de 0,53%. A semelhança entre estes resultados mostra que a DMCP é um método adequado para este tipo de cálculo, considerando que a DMCP é um método de alto nível, pois consegue reproduzir a melhor conformação da molécula em tempo real, ou seja, a conformação de menor energia em um determinado intervalo de tempo.

Em trabalhos mais recentes, Gurpreet Singh *et al.* determinou os comprimentos de ligação através da TFD com o funcional de troca e correlação (B3LYP) e conjuntos de base 6-31+G(d,p) e 6-311++G. Os resultados também foram bastante semelhantes aos deste trabalho, inclusive aqueles em que os átomos de hidrogênio estavam envolvidos (SINGH, G. *et al.* 2014). Guillermo Diaz Fleming *et al.*, também obteve valores através da TFD com o funcional B3LYP, em combinação com o conjunto de base 6-311++G(d,p). Os resultados também são muito semelhantes, porém os valores obtidos para os comprimentos de ligação foram somente entre carbono, nitrogênio e oxigênio (FLEMING, D. G. *et al.* 2015).

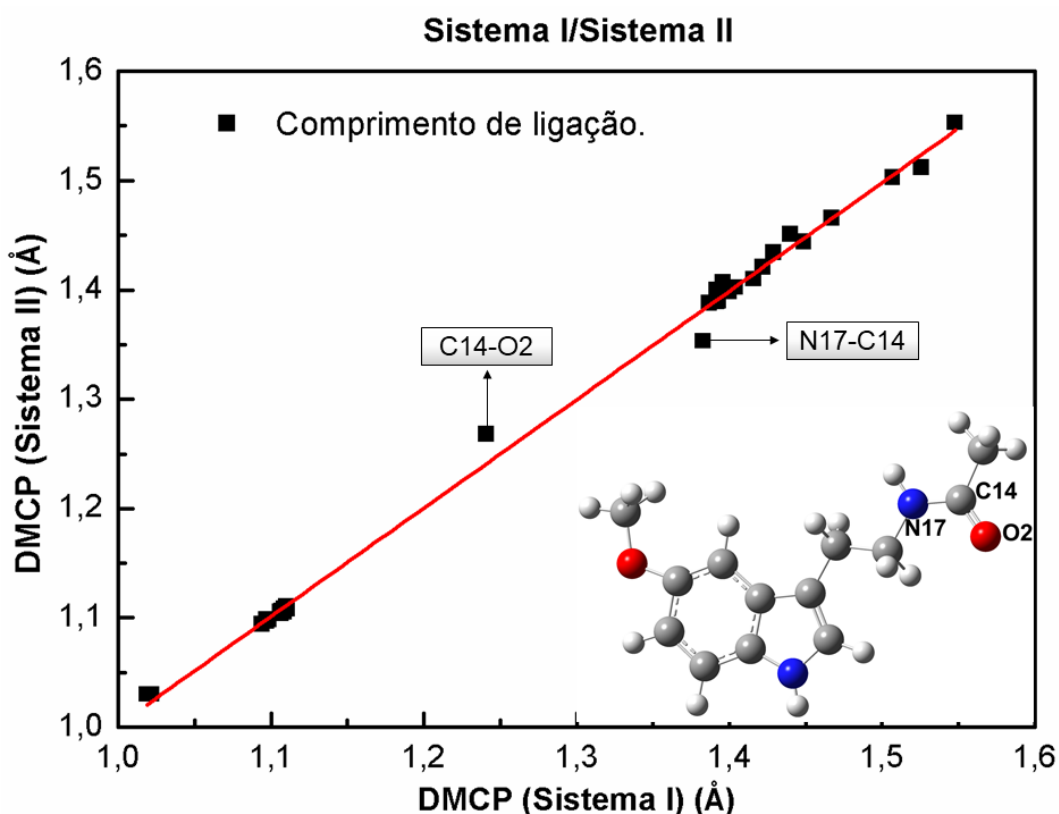
A Tabela 2 mostra os valores médios obtidos através da DMCP com seus respectivos desvios padrões, e a comparação entre os comprimentos de ligação dos átomos da molécula de melatonina isolada (sistema I) e os átomos da molécula de melatonina em água (sistema II). Os cálculos das Da para os parâmetros geométricos foram feitos usando a Equação 47. Neste caso em particular, χ_I representa o valor médio obtido para o sistema I e χ_{II} representa o valor médio obtido para o sistema II.

Tabela 2: Valores médios obtidos usando a DMCP com seus respectivos desvios padrões, e comparação entre os comprimentos de ligação dos átomos da molécula de melatonina isolada (Sistema I) e os átomos da molécula de melatonina em água (Sistema II).

COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO (Å)			Da (%)
Átomos	DMCP (Sistema I)	DMCP (Sistema II)	Sistema I / Sistema II
C11 - H23	1,109 ± 0,032	1,105 ± 0,031	0,361
C11 - H24	1,107 ± 0,032	1,106 ± 0,030	0,090
C11 - H25	1,109 ± 0,032	1,108 ± 0,031	0,090
C11 - O1	1,440 ± 0,035	1,451 ± 0,034	0,764
O1 - C3	1,392 ± 0,031	1,400 ± 0,031	0,575
C3 - C8	1,400 ± 0,027	1,398 ± 0,026	0,143
C3 - C4	1,422 ± 0,029	1,421 ± 0,028	0,070
C4 - H18	1,097 ± 0,031	1,097 ± 0,030	0,000
C4 - C5	1,396 ± 0,028	1,407 ± 0,027	0,788
C5 - H19	1,099 ± 0,029	1,098 ± 0,030	0,091
C5 - C6	1,404 ± 0,027	1,402 ± 0,026	0,142
C6 - C7	1,429 ± 0,029	1,434 ± 0,027	0,350
C6 - N16	1,393 ± 0,029	1,390 ± 0,027	0,215
C7 - C8	1,416 ± 0,028	1,410 ± 0,026	0,424
C7 - C9	1,449 ± 0,031	1,444 ± 0,029	0,345
C8 - H20	1,097 ± 0,031	1,098 ± 0,030	0,091
C9 - C10	1,387 ± 0,026	1,388 ± 0,025	0,072
C9 - C12	1,507 ± 0,033	1,503 ± 0,031	0,265
C10 - H22	1,094 ± 0,030	1,094 ± 0,030	0,000
C10 - N16	1,392 ± 0,029	1,389 ± 0,027	0,216
N16 - H21	1,019 ± 0,026	1,030 ± 0,027	1,079
C12 - H26	1,111 ± 0,032	1,108 ± 0,031	0,270
C12 - H27	1,110 ± 0,032	1,110 ± 0,031	0,000
C12 - C13	1,548 ± 0,038	1,553 ± 0,035	0,323
C13 - N17	1,467 ± 0,034	1,466 ± 0,032	0,068
C13 - H29	1,109 ± 0,031	1,106 ± 0,031	0,271
C13 - H28	1,107 ± 0,032	1,104 ± 0,030	0,271
N17 - H30	1,022 ± 0,027	1,030 ± 0,027	0,783
N17 - C14	1,383 ± 0,030	1,353 ± 0,026	2,169
C14 - C15	1,526 ± 0,036	1,512 ± 0,032	0,917
C14 - O2	1,241 ± 0,023	1,268 ± 0,023	2,176
C15 - H31	1,106 ± 0,031	1,105 ± 0,031	0,090
C15 - H32	1,106 ± 0,031	1,105 ± 0,030	0,090
C15 - H33	1,106 ± 0,031	1,105 ± 0,030	0,090

A Figura 8 mostra a relação entre os comprimentos de ligação obtidos via simulação de DMCP para a molécula de melatonina isolada (Sistema I) e para a melatonina solvatada (Sistema II).

Figura 8: Representação gráfica da relação entre os comprimentos de ligação obtidos via simulação de DMCP para a molécula de melatonina isolada (Sistema I) e para a melatonina solvatada (Sistema II).



Observa-se que a solvatação aquosa afeta significativamente os parâmetros geométricos da melatonina. Os principais efeitos da solvatação aquosa nos parâmetros geométricos foram observados para os comprimentos de ligação C14-O2(2,176%) e N17-C14 (2,169%). Esses resultados indicam a possibilidade de uma interação do átomo de O2 da melatonina com hidrogênio de moléculas de água, as quais alteram as densidades eletrônicas dessas ligações. Outras variações envolvendo átomos de oxigênio e nitrogênio, ainda que pequenas, também indicam que podem haver interações dos mesmos com moléculas de água, como será discutido na próxima seção.

4.3.2- Ângulo de ligação

Os valores médios dos ângulos de ligação entre os átomos da molécula de melatonina isolada (Sistema I) e a comparação entre resultados teóricos e resultado experimental estão dispostos na Tabela 3.

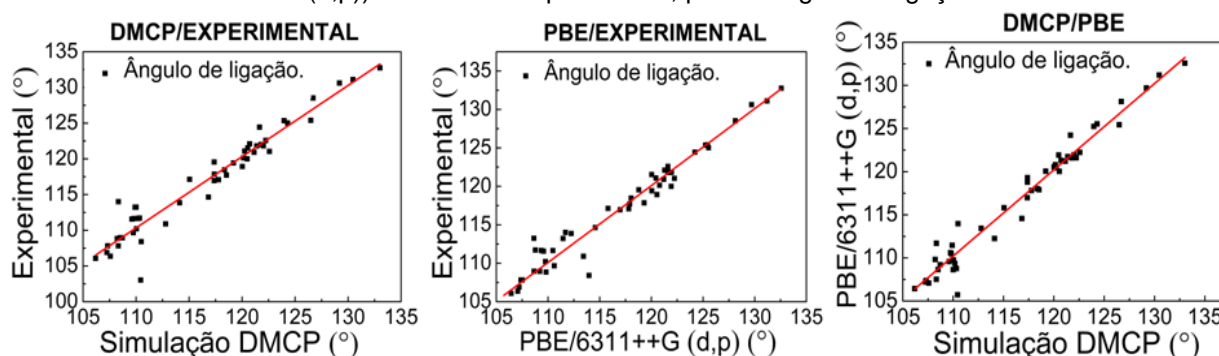
Tabela 3: Valores médios dos ângulos de ligação entre os átomos da molécula de melatonina isolada (Sistema I) e comparação entre resultados teóricos (simulação de DMCP e PBE/6311++G(d,p)) e resultado experimental.

Átomos	ÂNGULO DE LIGAÇÃO (°)			Da (%)		
	DMCP	PBE 6311++G(d,p)	Experimental (CCDC:1210959)	DMCP/EXP	PBE/EXP	DMCP/PBE
O1-C11-H23	110,441	105,726	103,029	6,711	2,551	4,269
O1-C11-H24	108,338	111,694	114,008	5,234	2,072	3,098
O1-C11-H25	109,911	111,461	113,221	3,012	1,579	1,410
O1-C3-C4	116,828	114,571	114,646	1,868	0,065	1,932
O1-C3-C8	121,653	124,219	124,434	2,286	0,173	2,109
C3-O1-C11	117,367	116,983	116,960	0,347	0,020	0,327
C3-C4-H18	118,531	117,909	117,727	0,678	0,154	0,525
C3-C8-H20	120,489	121,922	119,999	0,407	1,577	1,189
C3-C4-C5	120,718	121,287	122,103	1,147	0,673	0,471
C3-C8-C7	118,349	118,041	118,465	0,098	0,359	0,260
C4-C5-C6	117,783	117,818	117,089	0,589	0,619	0,030
C4-C5-H19	120,247	120,444	121,087	0,699	0,534	0,164
C4-C3-C8	121,140	121,208	120,918	0,183	0,239	0,056
H18-C4-C5	120,144	120,802	120,143	0,001	0,546	0,548
C5-C6-C7	121,784	121,596	121,996	0,174	0,329	0,154
C5-C6-N16	130,466	131,195	131,108	0,492	0,066	0,559
H19-C5-C6	121,380	121,736	121,808	0,353	0,059	0,293
C6-C7-C8	119,194	120,047	119,423	0,192	0,520	0,716
C6-N16-H21	124,299	125,534	125,015	0,576	0,413	0,994
C6-N16-C10	108,718	109,215	108,953	0,216	0,240	0,457
C6-C7-C9	107,322	107,379	107,819	0,463	0,410	0,053
C7-C9-C12	126,489	125,433	125,394	0,866	0,031	0,835
C7-C6-N16	107,251	107,206	106,897	0,330	0,288	0,042
C7-C9-C10	106,184	106,436	106,075	0,103	0,339	0,237
C7-C8-H20	120,545	120,033	121,535	0,821	1,251	0,425
C8-C7-C9	133,011	132,571	132,752	0,195	0,137	0,331
C9-C10-N16	110,043	109,761	110,222	0,163	0,420	0,256

ÂNGULO DE LIGAÇÃO (°)				Da (%)		
Átomos	DMCP	PBE	Experimental	DMCP/EXP	PBE/EXP	DMCP/PBE
		6311++G(d,p)	(CCDC:1210959)			
C9-C10-H22	129,190	129,693	130,620	1,107	0,715	0,389
C9-C12-H26	109,744	110,609	109,668	0,069	0,851	0,788
C9-C12-H27	109,606	109,578	111,573	1,795	1,821	0,026
C9-C12-C13	114,109	112,253	113,867	0,212	1,438	1,627
C10-N16-H21	123,973	125,235	125,351	1,112	0,093	1,018
N16-C10-H22	120,026	120,542	118,928	0,914	1,339	0,430
C10-C9-C12	126,702	128,126	128,525	1,439	0,311	1,124
C12-C13-H28	110,177	109,344	111,662	1,348	2,120	0,756
C12-C13-H29	109,807	110,477	111,647	1,676	1,059	0,610
C12-C13-N17	112,791	113,433	110,900	1,677	2,233	0,569
H26-C12-C13	108,220	109,817	108,847	0,579	0,883	1,476
H27-C12-C13	108,328	107,516	107,819	0,470	0,282	0,750
H28-C13-N17	107,579	107,078	106,364	1,129	0,667	0,466
H29-C13-N17	108,503	108,650	108,962	0,423	0,287	0,135
C13-N17-H30	117,381	119,302	117,856	0,405	1,212	1,637
C13-N17-C14	122,233	121,611	122,582	0,286	0,798	0,509
N17-C14-O2	122,584	122,232	121,039	1,260	0,976	0,287
N17-C14-C15	115,051	115,811	117,137	1,813	1,145	0,661
H30-N17-C14	117,373	118,789	119,550	1,855	0,641	1,206
O2-C14-C15	122,013	121,953	121,823	0,156	0,107	0,049
C14-C15-H31	110,008	108,637	113,246	2,943	4,243	1,246
C14-C15-H32	110,491	113,971	108,409	1,884	4,880	3,150
C14-C15-H33	110,334	108,775	111,716	1,253	2,704	1,413

A comparação entre os resultados da simulação de DMCP com resultado experimental e resultado teórico estático, bem como a relação entre os resultados obtidos pelo cálculo de estrutura eletrônica com os resultados obtidos experimentalmente, para o ângulo de ligação, estão representados pelos gráficos da Figura 9.

Figura 9: Representação gráfica da relação entre resultados teóricos (simulação de DMCP e PBE/6311++G(d,p)) e resultado experimental, para o ângulo de ligação.



A relação entre os ângulos de ligação teóricos e experimental também são bastante semelhantes, lembrando que os ângulos em que átomos de H estavam envolvidos não foram considerados nos cálculos de diferença absoluta para os resultados experimental. Comparando os resultados obtidos pelo método DMCP com os resultados obtidos pelo método experimental, observa-se uma média de Da de 0,69%. Considerando os resultados obtidos pelo cálculo estático da estrutura eletrônica (PBE/6-311++G(d,p)) e comparando com os resultados obtidos experimentalmente, percebe-se uma média da Da de 0,50%. Em ambos os casos, as maiores variações foram aquelas em que átomos de hidrogênio estavam envolvidos, pelo fato destas serem determinadas a partir do banco de dados para o modelo experimental. Em relação aos resultados obtidos pelos métodos teóricos (DMCP e PBE), a média de Da entre eles foi de 0,84%. Estes resultados são bastante satisfatórios, pois percebe-se que as variações entre os átomos foram mais baixas para os ângulos do que para os comprimentos de ligação.

Arvid M. e Christian R. através de difração de raio-X, também encontraram valores para os ângulos de ligação bem próximos aos encontrados aqui (MOSTAD, A.; ROMMING, C. 1974). Em outro estudo cristalográfico, Akio W. *et. al.* encontraram também valores bastante semelhantes, porém não foi mostrado os valores no qual o átomo de hidrogênio estava envolvido (WAKAHAR, A.; FUJIWARA, T.; TOMITA, K. 1972).

Guillermo Diaz Fleming *et. al.*, também obteve valores para alguns ângulos de ligação, que neste caso são: C3-C4-C5, C12-C13-N17, C13-N17-C14, O2-C14-C15, C11-O1-C3, C8-C7-C9, C6-N16-C10, através da TFD com o funcional B3LYP, em

combinação com o conjunto de base 6-311++G, os resultados também são muito semelhantes (FLEMING, D. G. *et. al.* 2015).

A Tabela 4 mostra os valores médios obtidos através da DMCP com seus respectivos desvios padrões e a comparação entre os ângulos de ligação dos átomos da molécula de melatonina isolada (sistema I) e os átomos da molécula de melatonina em água (sistema II). Os cálculos das Da para os parâmetros geométricos foram feitos usando a Equação 47, para este caso em particular, χ_I representa o valor médio obtido para o sistema I e χ_{II} representa o valor médio obtido para o sistema II.

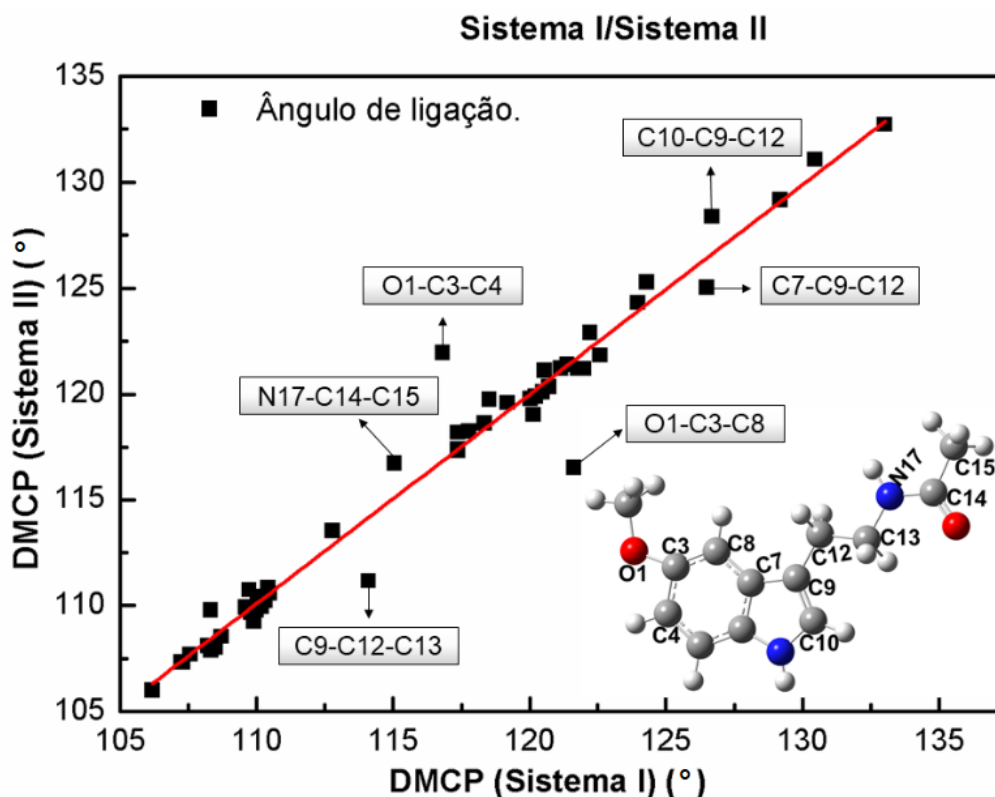
Tabela 4: Valores médios obtidos através da DMCP com seus respectivos desvios padrões, e comparação entre os ângulos de ligação dos átomos da molécula de melatonina isolada (Sistema I) e os átomos da molécula de melatonina em água (Sistema II).

Átomos	ÂNGULO DE LIGAÇÃO (°)		Da (%)
	CPMD (Sistema I)	CPMD (Sistema II)	Sistema I/ Sistema II
O1-C11-H23	110,441 ± 4,747	110,823 ± 4,282	0,346
O1-C11-H24	108,338 ± 4,973	107,871 ± 4,625	0,431
O1-C11-H25	109,911 ± 4,870	109,261 ± 4,881	0,592
O1-C3-C4	116,828 ± 4,960	121,933 ± 3,537	4,370
O1-C3-C8	121,653 ± 4,902	116,494 ± 3,472	4,241
C3-O1-C11	117,367 ± 3,805	117,383 ± 3,867	0,014
C3-C4-H18	118,531 ± 4,316	119,727 ± 4,174	1,009
C3-C8-H20	120,489 ± 4,368	120,059 ± 4,107	0,357
C3-C4-C5	120,718 ± 2,708	120,342 ± 2,538	0,312
C3-C8-C7	118,349 ± 2,617	118,615 ± 2,456	0,225
C4-C5-C6	117,783 ± 2,598	118,236 ± 2,441	0,384
C4-C5-H19	120,247 ± 4,180	119,852 ± 4,118	0,329
C4-C3-C8	121,140 ± 2,665	121,189 ± 2,505	0,040
H18-C4-C5	120,144 ± 4,279	119,017 ± 4,073	0,938
C5-C6-C7	121,784 ± 2,668	121,170 ± 2,489	0,504
C5-C6-N16	130,466 ± 2,957	131,062 ± 2,749	0,457
H19-C5-C6	121,380 ± 4,220	121,380 ± 4,134	0
C6-C7-C8	119,194 ± 2,643	119,562 ± 2,485	0,308
C6-N16-H21	124,299 ± 4,552	125,264 ± 4,260	0,776
C6-N16-C10	108,718 ± 2,158	108,522 ± 2,052	0,180
C6-C7-C9	107,322 ± 2,185	107,316 ± 2,011	0,006
C7-C9-C12	126,489 ± 3,802	125,015 ± 3,358	1,165

ÂNGULO DE LIGAÇÃO (°)			Da (%)
Átomos	CPMD (Sistema I)	CPMD (Sistema II)	Sistema I/ Sistema II
C7-C6-N16	107,251 ± 2,171	107,319 ± 2,048	0,064
C7-C9-C10	106,184 ± 2,129	105,991 ± 2,024	0,181
C7-C8-H20	120,545 ± 4,220	121,078 ± 4,104	0,442
C8-C7-C9	133,011 ± 2,982	132,719 ± 2,789	0,220
C9-C10-N16	110,043 ± 2,177	110,421 ± 2,172	0,344
C9-C10-H22	129,190 ± 4,260	129,146 ± 4,151	0,034
C9-C12-H26	109,744 ± 4,425	110,727 ± 4,404	0,896
C9-C12-H27	109,606 ± 4,328	109,899 ± 4,366	0,267
C9-C12-C13	114,109 ± 4,173	111,153 ± 3,615	2,590
C10-N16-H21	123,973 ± 4,553	124,312 ± 4,200	0,274
N16-C10-H22	120,026 ± 4,158	119,760 ± 4,040	0,222
C10-C9-C12	126,702 ± 3,818	128,375 ± 3,419	1,320
C12-C13-H28	110,177 ± 4,406	109,951 ± 4,300	0,205
C12-C13-H29	109,807 ± 4,482	109,673 ± 4,262	0,121
C12-C13-N17	112,791 ± 3,794	113,535 ± 3,551	0,659
H26-C12-C13	108,220 ± 4,530	108,095 ± 4,336	0,116
H27-C12-C13	108,328 ± 4,435	109,767 ± 4,380	1,328
H28-C13-N17	107,579 ± 4,324	107,685 ± 4,063	0,098
H29-C13-N17	108,503 ± 4,388	108,011 ± 4,116	0,454
C13-N17-H30	117,381 ± 4,444	118,165 ± 4,181	0,668
C13-N17-C14	122,233 ± 3,859	122,889 ± 3,498	0,537
N17-C14-O2	122,584 ± 3,052	121,813 ± 2,833	0,629
N17-C14-C15	115,051 ± 3,443	116,719 ± 3,215	1,449
H30-N17-C14	117,373 ± 4,446	117,296 ± 4,071	0,065
O2-C14-C15	122,013 ± 3,486	121,180 ± 3,261	0,683
C14-C15-H31	110,008 ± 5,189	109,780 ± 4,855	0,207
C14-C15-H32	110,491 ± 5,244	110,552 ± 4,834	0,055
C14-C15-H33	110,335 ± 5,217	110,219 ± 4,965	0,104

A relação entre os ângulos de ligação obtidos via simulação de DMCP para a molécula de melatonina isolada (Sistema I) e para a melatonina solvatada (Sistema II) estão representados na Figura 10.

Figura 10: Representação gráfica da relação entre os ângulos de ligação obtidos via simulação de DMCP para a molécula de melatonina isolada (Sistema I) e para a melatonina solvatada (Sistema II).



Observa-se uma maior influência das moléculas de água nos ângulos de ligação do que nos comprimentos de ligação, com uma média de Δ de 0,62%. Novamente, as maiores variações estavam relacionadas com átomos de nitrogênio e oxigênio. Os ângulos de ligação que foram mais afetados pela solvatação aquosa foram O1-C3-C4 e O1-C3-C8 que sofreram um desvio médio absoluto de 4,37% e 4,241%, respectivamente. Este resultado mostra que, possivelmente, o átomo O1 da melatonina está interagindo com o hidrogênio da molécula de água.

Como nas distâncias de ligação, observou-se uma possível influência das moléculas de água nos locais onde os átomos N17, C14 e O2 estão envolvidos, pois em ambos os casos (comprimento de ligação e ângulo de ligação) são observadas variações, ainda que pequenas, em torno do átomo C14.

Outras variações como para os átomos C7-C9-C12 (1,165%), C9-C12-C13 (2,590%), C10-C9-C12 (1,320%), H27-C12-C13 (1,328%) merecem ser destacadas, pois acredita que a água influencia diretamente na posição da cadeia lateral quando ocorre interação do amido carbonil e NH do indol da molécula de melatonina com água (FLORIO, M. G.; ZWIER, S. T., 2003).

4.4- Função de Distribuição Radial de Pares

A Função de Distribuição Radial de Pares (FDRP), $g_{ij}(\vec{r})$, representa a probabilidade de encontrar um átomo i á certa distância radial (\vec{r}) de outro átomo j em um determinado sistema (SERRANO, A.; SANTOS, F. M. T.; GRECA, I. M. 2004). A FDRP entre os átomos i e j pode ser calculada utilizando a seguinte equação:

$$g_{ij}(\vec{r}) = \frac{N_{ij}(\vec{r}, \vec{r} + \Delta\vec{r})}{4\pi\vec{r}^2\Delta\vec{r}\rho_j}, \quad (48)$$

sendo, $N_{ij}(\vec{r}, \vec{r} + \Delta\vec{r})$ o número médio de partículas j encontradas numa casca esférica de raio interno \vec{r} e raio externo $\vec{r} + \Delta\vec{r}$. O volume da casca esférica é representado por $4\pi\vec{r}^2\Delta\vec{r}$, e ρ_j representa a média da densidade numérica de j na caixa de simulação (SERRANO, A.; SANTOS, F. M. T.; GRECA, I. M. 2004).

A integral da FDRP determina o número de átomos de moléculas de água nas camadas de solvatação, dada por:

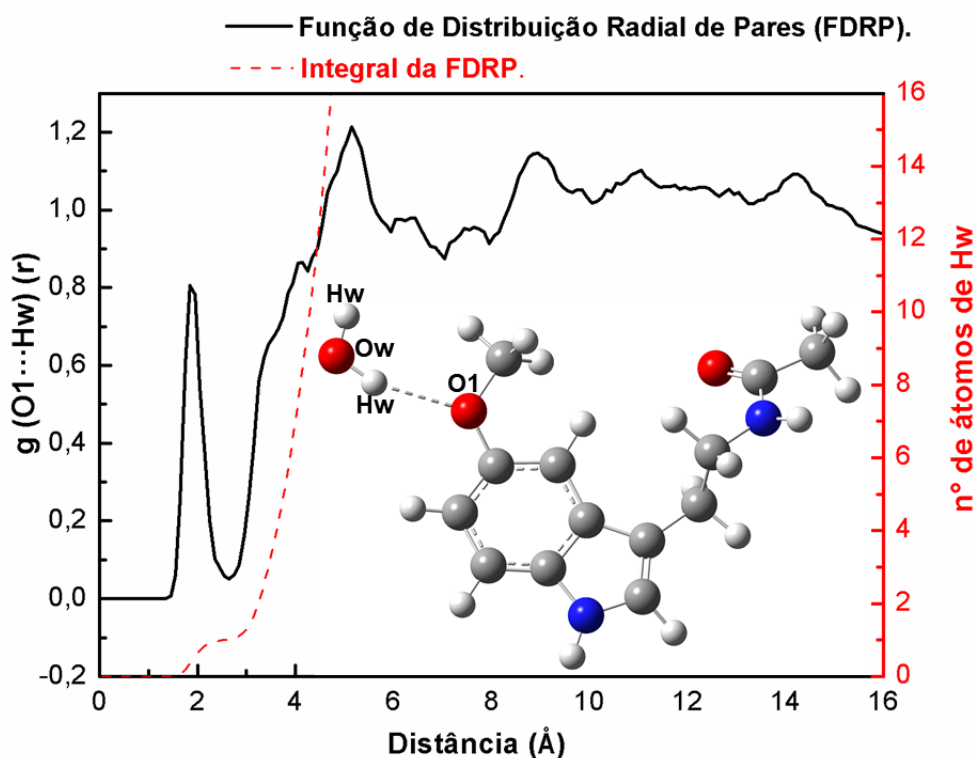
$$N_w = \frac{N_j}{V} 4\pi \int_0^{r_{min}} g_{ij}(\vec{r}) \vec{r}^2 dr. \quad (49)$$

N_w representa o número de átomos de água presentes em um raio mínimo (r_{min}), N_j o número médio de átomos j encontrados e V o volume total da esfera.

4.4.1- Sítio O1

A Figura 11 apresenta a FDRP dos átomos de hidrogênio das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo de O1 da molécula de melatonina. A primeira esfera de hidratação compreende um intervalo de 1,45Å – 2,65Å e apresenta um pico bem definido com o valor máximo de distribuição em 1,85Å. A integral da FDRP para o átomo de hidrogênio da água mostra que esta camada é formada por 1,02 átomo de hidrogênio. A segunda esfera de hidratação, neste caso, não é levada em consideração pois existe uma distância grande entre o átomo de O1 da molécula de melatonina e hidrogênios da água, compreendendo a um intervalo de 2,75Å – 7,05Å com o pico máximo em 5,15Å.

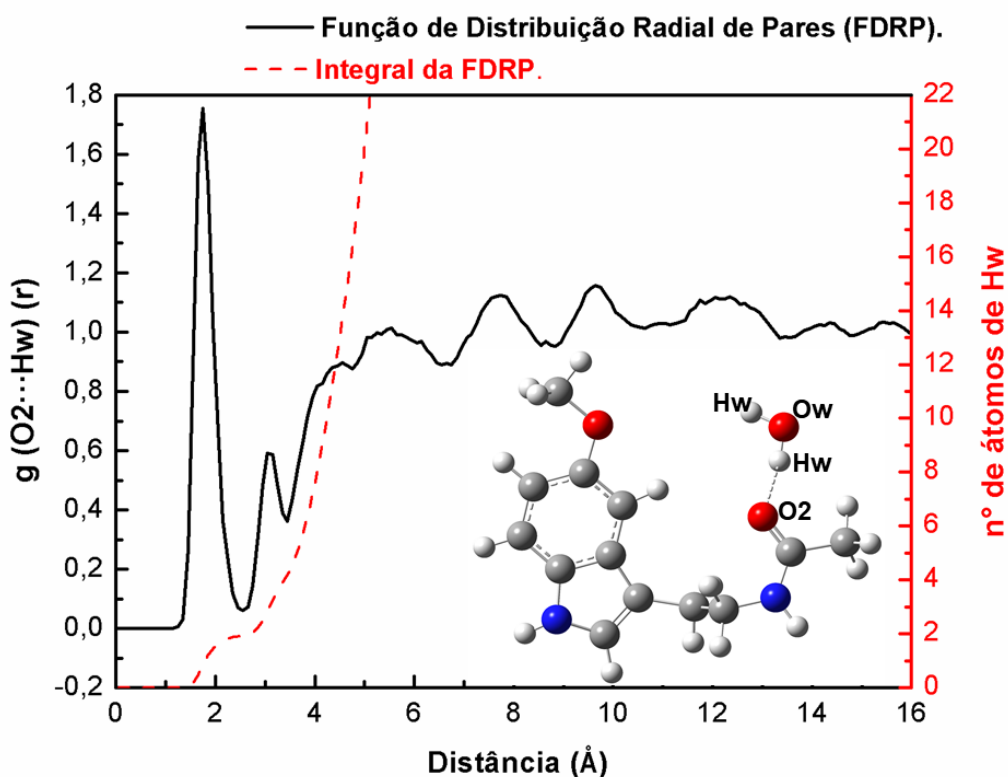
Figura 11: FDRP dos átomos de hidrogênio das moléculas de água (Hw) nas camadas de solvatação centradas no átomo de O1 da molécula de melatonina, e a integral da FDRP indicando o número de átomos de Hw presentes na primeira esfera de hidratação.



4.4.2- Sítio O2

Na Figura 12 percebe-se que a primeira esfera de hidratação se localiza entre 1,25Å – 2,55Å, com o valor máximo de distribuição em 1,75Å apresentando um pico bem definido. A integral da FDRP na primeira esfera mostra que esta camada é formada por 1,92 átomos de hidrogênio. A segunda esfera de hidratação está entre 2,65Å – 3,45Å, com o valor máximo de distribuição em 3,05Å. A integral da FDRP na segunda esfera mostra que esta camada é formada em média por 4,18 átomos de hidrogênio, que corresponde neste caso, a duas moléculas de água.

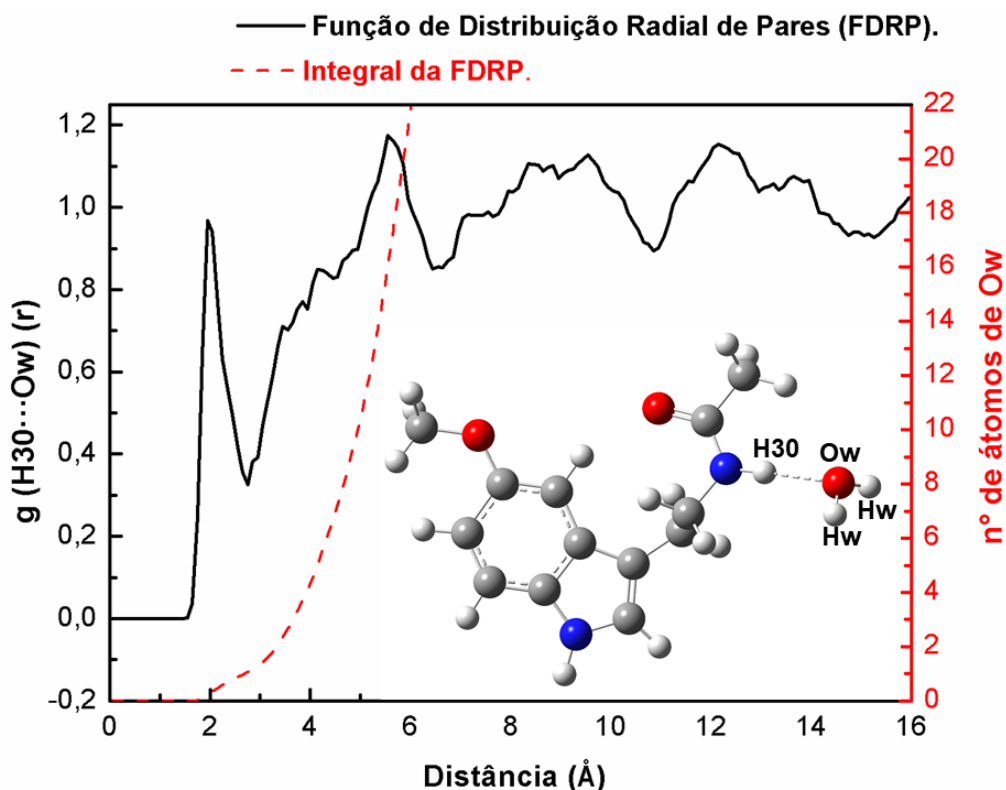
Figura 12: FDRP dos átomos de hidrogênio das moléculas de água (Hw) nas camadas de solvatação centradas no átomo de O2 da molécula de melatonina, e a integral da FDRP indicando o número de átomos de Hw presentes na primeira esfera de hidratação.



4.4.3- Sítio H30

A Figura 13 representa a FDRP dos átomos de oxigênio das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo de H30 da molécula de melatonina. Pode-se observar que a primeira esfera de hidratação está localizada entre 1,55Å – 2,75Å, com o valor máximo de distribuição em 1,95Å com um pico bem definido. Para a primeira esfera de hidratação, a integral da FDRP nesta camada é formada em média por 1,05 moléculas de água, pois um oxigênio representa uma molécula de água. Percebe-se que a segunda esfera de hidratação não está bem definida com uma variação na distância entre H30 e Ow muito grande, começando em 2,85Å e chegando à 6,85Å com o pico máximo em 5,55Å, portanto a segunda esfera de hidratação não será considerada neste estudo.

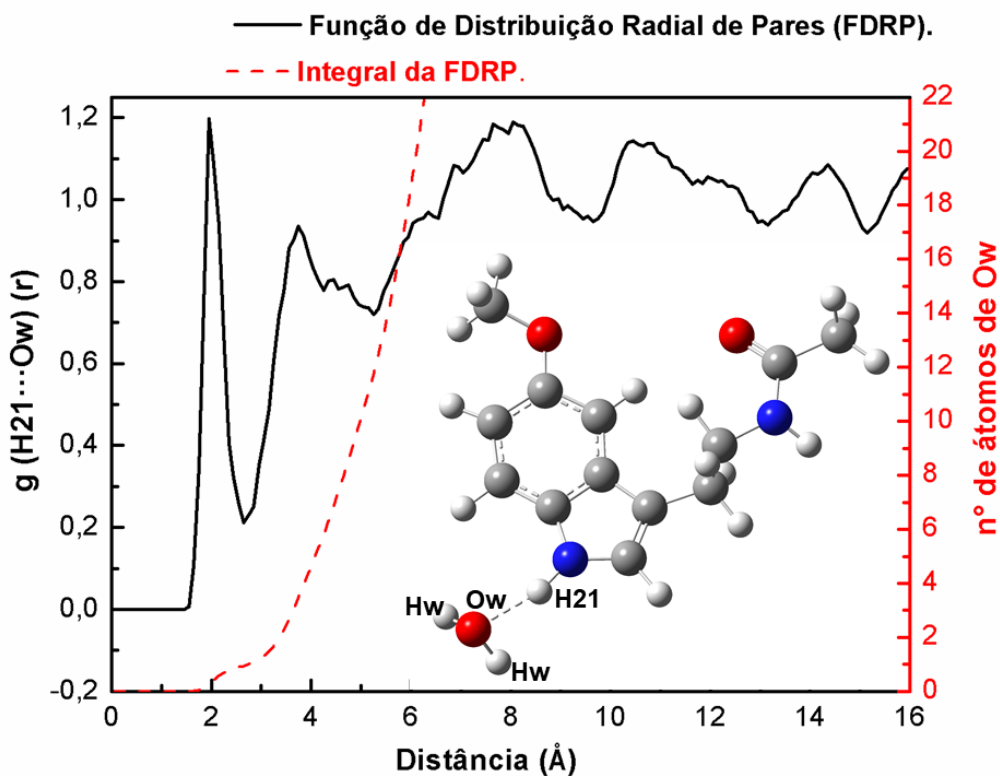
Figura 13: FDRP dos átomos de oxigênio das moléculas de água (Ow) nas camadas de solvatação centradas no átomo de H30 da molécula de melatonina, e a integral da FDRP indicando o número de átomos de Ow presentes na primeira esfera de hidratação.



4.4.4- Sítio H21

Observa-se na Figura 14 um pico bem definido entre 1,55Å – 2,65Å com uma máxima de distribuição em 1,95Å para a primeira camada de hidratação. A integral da FDRP para a primeira camada mostra um total de 0,95 átomos de oxigênio caracterizando uma molécula de água. Para a segunda camada de hidratação a variação foi de 2,75Å – 5,25Å com o pico máximo em 3,75Å. Devido á grande distância entre H21 e Ow, a segunda esfera de hidratação neste caso não será levada em consideração.

Figura 14: FDRP dos átomos de oxigênio das moléculas de água (Ow) nas camadas de solvatação centradas no átomo de H21 da molécula de melatonina, e a integral da FDRP indicando o número de átomos de Ow presentes na primeira esfera.



4.5- Tempo Médio de Residência

O Tempo Médio de Residência (TMR) corresponde ao tempo em que moléculas de água associam ao soluto por meio da coordenação, denotado pela letra τ . O τ é representado pela fórmula:

$$\tau = \frac{n_s t_{sim}}{N_{troca}}, \quad (50)$$

onde, n_s representa o número médio de moléculas do solvente na camada de solvatação, t_{sim} o tempo total de simulação, e N_{troca} o número de troca, que corresponde ao número de vezes em que a moléculas do solvente entram e saem da camada de solvatação. O tempo médio de vida de uma ligação de hidrogênio no solvente é de 0,5ps. Esse tempo permite que haja a troca entre o interior e o exterior da primeira camada de solvatação (IMPEY, R. W.; MADDEN, P.; McDONALD, I. R. 1983).

Na Tabela 5 estão dispostos os valores médios para o TMR, o número de coordenação, a frequência de troca dos átomos das moléculas de água em torno dos sítios O1, O2, H30 e H21 da melatonina, considerando a primeira camada de hidratação. Lembrando que o tempo total de simulação foi de 38,25ps.

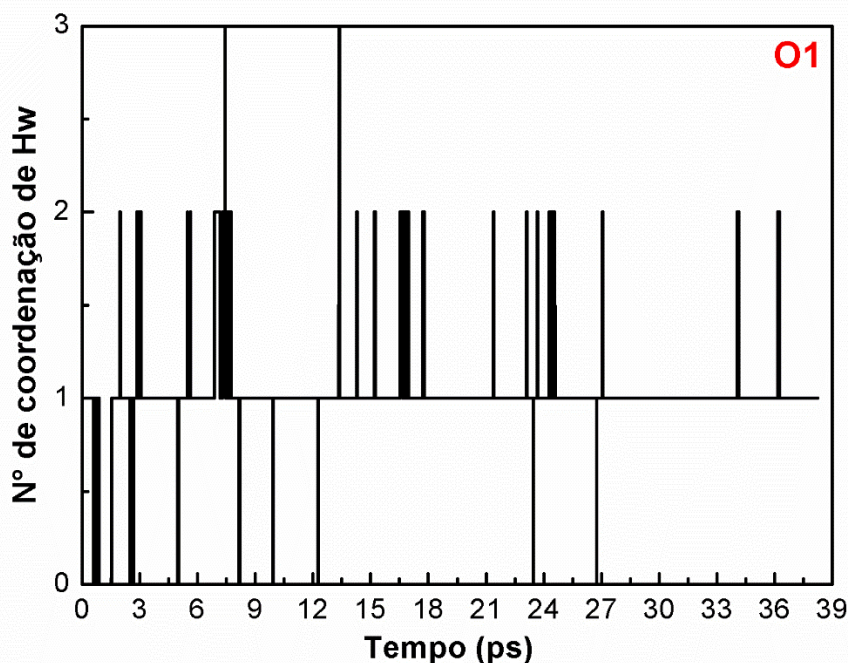
Tabela 5: Tempo médio de residência (TMR), frequência de troca (FT), e número de coordenação dos átomos das moléculas de água em torno dos sítios O1, O2, H30 e H21 da melatonina, considerando a primeira camada de hidratação.

Sítios	TMR	FT	nº de coordenação
	τ (ps)	N(moléculas/ps)	N(Hw/Ow)
O1	0,25	1,75	1,01 (Hw)
O2	2,10	1,93	1,91 (Hw)
H30	0,11	5,35	1,00 (Ow)
H21	0,11	3,00	0,91 (Ow)

4.5.1- Sítio O1

Observa-se que o TMR de todos os átomos de Hw em torno deste sítio é de 0,25ps, que corresponde à metade do valor mínimo para o tempo de vida médio de uma ligação de hidrogênio. Apesar do TMR estar relativamente baixo, os resultados indicam que há em média um Hw coordenado com O1. A FT foi de 1,75 moléculas/ps. Analisando um hidrogênio de uma molécula de água (Hw_a) em particular, nota-se que Hw_a permaneceu na primeira esfera de hidratação por um período de 36,52ps, ou seja, quase todo tempo de simulação, sendo que este átomo entrou e saiu da esfera de hidratação por dezesseis vezes totalizando um TMR de 2,28ps. Na Figura 15, observa-se que na primeira esfera de hidratação (intervalo 1,45Å – 2,65Å) em torno do sítio O1 da molécula de melatonina contém em média 1 átomo de hidrogênio da molécula de água coordenado com O1. Em alguns instantes o número de coordenação de Hw varia de 0 a 3, porém na maior parte do tempo observa-se somente 1 átomo de hidrogênio coordenado.

Figura 15: Variação do número de coordenação de átomos de hidrogênio das moléculas de água (Hw) na primeira esfera de solvatação em torno do sítio O1 da molécula de melatonina.

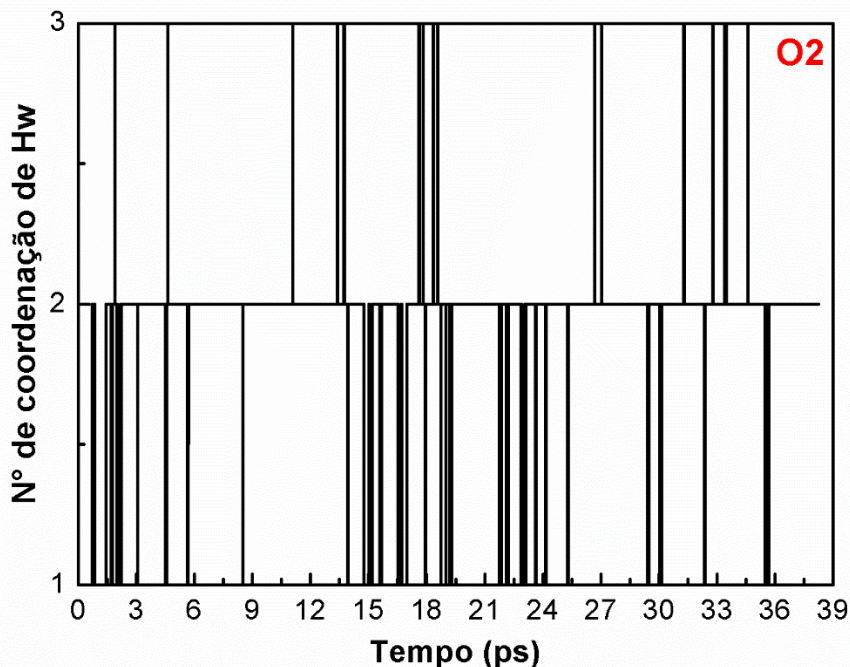


4.5.2- Sítio O2

O TMR de todos os átomos de Hw em torno do O2 foi de 2,10ps. Observa-se que mesmo considerando todos os Hw do sistema, o TMR foi bem maior do que o valor utilizado como referência (0,5ps) para o tempo de vida médio de uma ligação de hidrogênio. Analisando separadamente cada Hw, percebe-se que um átomo de hidrogênio de uma molécula de água (Hw_b) permanece na primeira esfera por um período de 38,25ps, praticamente todo tempo de simulação, entrando e saindo da esfera somente quatro vezes totalizando um TMR de 9,56ps, bem maior do que o utilizado como referência. Um outro átomo de hidrogênio de uma outra molécula de água (Hw_c), permaneceu na primeira esfera por um período de 32,14ps, porém entrou e saiu desta esfera quarenta e uma vezes totalizando um TMR de 0,78ps, apesar de baixo, ainda é um valor maior do que utilizado como referência. Estes resultados sugerem uma interação consistente deste Hw_b da água com O2 da molécula de melatonina. Na Figura 16, percebe-se que em nenhum momento está camada fica sem átomos de Hw e na maior parte do tempo há dois Hw coordenados com O2.

Provavelmente estes átomos de Hw são os mesmos citados a cima, que correspondem a duas moléculas de água diferentes coordenadas com o mesmo sítio.

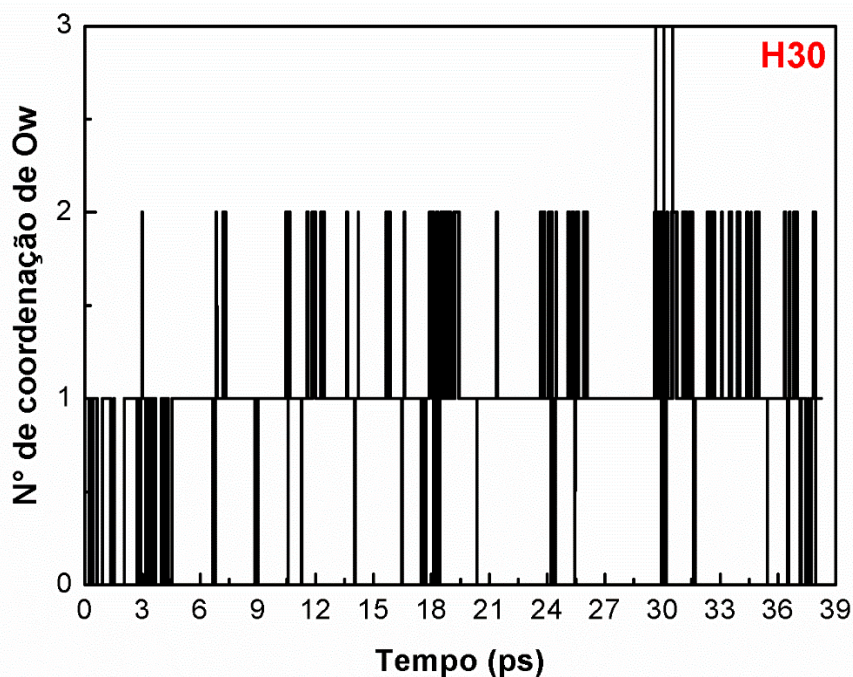
Figura 16: Variação do número de coordenação de átomos de hidrogênio das moléculas de água (Hw) na primeira esfera de solvatação em torno do sítio O2 da molécula de melatonina.



4.5.3- Sítio H30

Observa-se que para este sítio a FT foi de 5,35 moléculas/ps, sendo o maior valor encontrado, indicando que as moléculas de água entraram e saíram da primeira esfera por várias vezes. O TMR de todos os átomos de oxigênio das moléculas de água em torno do H30 da melatonina foi de 0,11ps. Apesar de baixo, o número de coordenação de Ow para este sítio é de aproximadamente um átomo de Ow coordenando com H30. Analisando separadamente os átomos de Ow, nota-se que um átomo de oxigênio de uma molécula de água (Ow_d) permaneceu na primeira esfera de hidratação por 26,37ps entrando e saindo da esfera setenta e três vezes totalizando um TMR de 0,36ps. Percebe-se na Figura 17 que na maior parte do tempo somente um átomo de oxigênio que corresponde a uma molécula da água coordena com o H30 da molécula de melatonina.

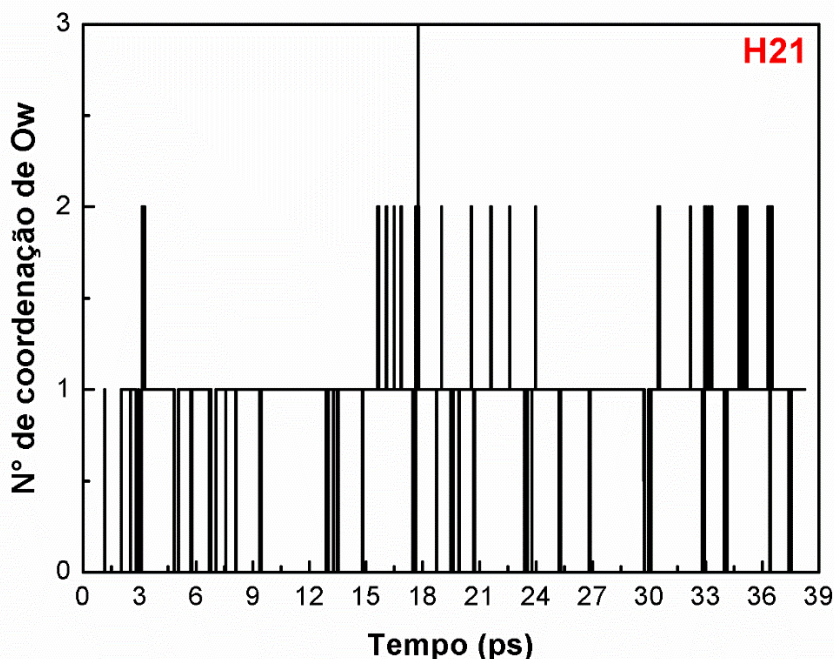
Figura 17: Variação do número de coordenação do átomo de oxigênio (Ow) das moléculas de água na primeira esfera de solvatação em torno do sítio H30 da molécula de melatonina.



4.5.4- Sítio H21

A FT das moléculas de água ao redor deste sítio na primeira camada de solvatação é de 3,005moléculas/ps, indicando que as moléculas de água entraram e saíram da primeira esfera de hidratação por várias vezes. O TMR de todos os átomos de oxigênio das moléculas de água em torno do H21 da melatonina foi de 0,11ps, que apesar de baixo, os resultados indicam em torno de um átomo de Ow coordenado com H21. Analisando um átomo Ow de uma molécula de água em particular (Ow_e), observa-se que Ow_e permaneceu nesta esfera por um período de 32,69ps entrando e saindo sessenta e nove vezes totalizando um TMR de 0,47ps, bem próximo ao valor utilizado como referência para o tempo médio de vida de uma ligação de hidrogênio. Ao analisar a Figura 18 observa-se que na maior parte do tempo somente uma molécula de oxigênio que representa uma molécula de água coordena com o H21 da melatonina.

Figura 18: Variação do número de coordenação do átomo de oxigênio das moléculas de água (Ow) na primeira esfera de solvatação em torno do sítio H21 da molécula de melatonina.



4.6- Análise das Ligações de Hidrogênio

A ligação de hidrogênio ($H\cdots A$) é de fundamental importância para a estrutura química, mecanismos biológicos, função e dinâmica de muitos sistemas químicos (STEINER, T. 2002). A forma clássica de uma ligação de hidrogênio considera a atração entre uma molécula polar $X^{\delta-} - H^{\delta+}$ que se orienta para uma região rica em elétrons $A^{\delta-}$, onde X e A são elementos com alta eletronegatividade (O, N, S, I ...) (STEINER, T. 2002) (BUCKINGHAM, A. D.; DEL BENE, J. E.; MCDOWELL, C. A. S., 2008).

As ligações de hidrogênio variam desde as muito fortes, comparáveis às ligações covalentes, às muito fracas, comparáveis às forças de Van der Waals. Entretanto, existe um limite para o comprimento de ligação $H\cdots A$ de até $3,0\text{\AA}$ a no máximo $3,2\text{\AA}$, e o ângulo entre $X-H\cdots A$ deve ser maior que 90° , havendo preferências para ângulos lineares ($180,0^\circ$) (STEINER, T. 2002). De acordo com Jeffrey, as ligações de hidrogênio ($H\cdots A$) com comprimento de ligação maior que $2,0\text{\AA}$ e ângulo maior que 90° são classificadas como fracas; as ligações com comprimento entre $1,5\text{\AA}$ e $2,2\text{\AA}$, e ângulo maior que 130° são classificadas como moderadas; e as interações

com comprimento de ligação entre 1,2Å e 1,5Å e ângulo entre 175° e 180° são classificadas como fortes (JEFFREY, A. G. 1997). A energia livre de Helmholtz (F) indica a estabilidade da interação, quanto mais fundo o "poço" mais estável é a interação. A energia livre de Helmholtz é calculada pela seguinte equação:

$$F = -K_b T \ln[P(\Delta r)], \quad (51)$$

onde K_b é a constante de Boltzmann, T é a temperatura e $P(\Delta r)$ representa a função de distribuição da probabilidade de encontrar uma partícula a uma certa distância r de outra partícula (DURLAK, P.; LATAJKA, Z. 2014).

Considerando o TMR discutidos na secção anterior, serão analisados os parâmetros geométricos e energéticos das ligações de hidrogênio, para os átomos das moléculas de água que permaneceram na primeira esfera de hidratação por mais tempo, em cada sítio. A Tabela 6 apresenta os valores médios das distâncias e ângulos de ligação com seus respectivos desvios padrões entre os átomos da molécula de melatonina e os átomos das moléculas de água, durante a simulação, considerando a primeira esfera de hidratação. Os valores das distâncias são dados em angstroms (Å) e dos ângulos em graus (°).

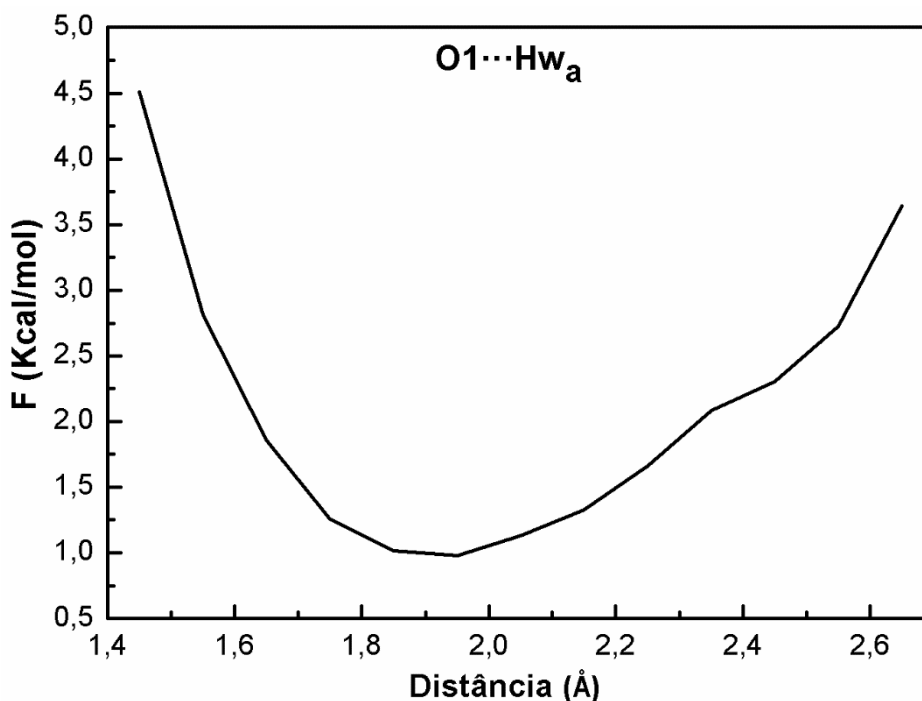
Tabela 6: Valores médios das distâncias e ângulos de ligação com seus respectivos desvios padrões entre os átomos da molécula de melatonina e os átomos das moléculas de água, durante a simulação, considerando a primeira esfera de hidratação. Os valores das distâncias são dados em angstroms (Å) e dos ângulos em graus (°).

Parâmetro Geométrico	Valor médio	Intensidade
O1...Hwa	1,97 ± 0,20(Å)	Moderada
O1...Hwa-Owa	162,95 ± 9,64(°)	
O2...Hwb	1,74 ± 0,16(Å)	Moderada
O2...Hwb-Owb	165,16 ± 8,35(°)	
O2...Hwc	1,98 ± 0,19(Å)	Moderada
O2...Hwc-Owc	160,27 ± 11,53(°)	
H30...Owd	2,17 ± 0,25(Å)	Moderada
N17-H30...Owd	158,38 ± 12,08(°)	
H21...Owe	2,11 ± 0,21(Å)	Moderada
N16-H21...Owe	160,41 ± 9,78(°)	

4.6.1- Sítio O1

O valor médio da distância de ligação do átomo O1 da molécula de melatonina com o átomo Hw_a de uma molécula de água com seu respectivo desvio padrão foi de $1,97 \pm 0,20(\text{Å})$. O valor médio encontrado para o ângulo de ligação entre O1...Hw_a-Ow_a com seu respectivo desvio padrão foi de aproximadamente $162,95 \pm 9,64(^{\circ})$. Os valores médios da distância e do ângulo de ligação encontrados para este sítio confirmam a existência da ligação de hidrogênio entre O1 da melatonina e Hw_a de uma molécula de água, e segundo Jeffrey esta ligação é classificada como moderada. O átomo Hw_a permaneceu na primeira esfera por um tempo consideravelmente grande (36,52ps) chegando a uma distância mínima de 1,44Å e um ângulo máximo de 179,87°. A Figura 19 comprova a existência de uma ligação de hidrogênio entre o O1 da melatonina com o Hw_a, percebe-se a diminuição da energia livre de Helmholtz à medida que a água vai se aproximando do oxigênio da melatonina, caracterizando uma ligação mais estável.

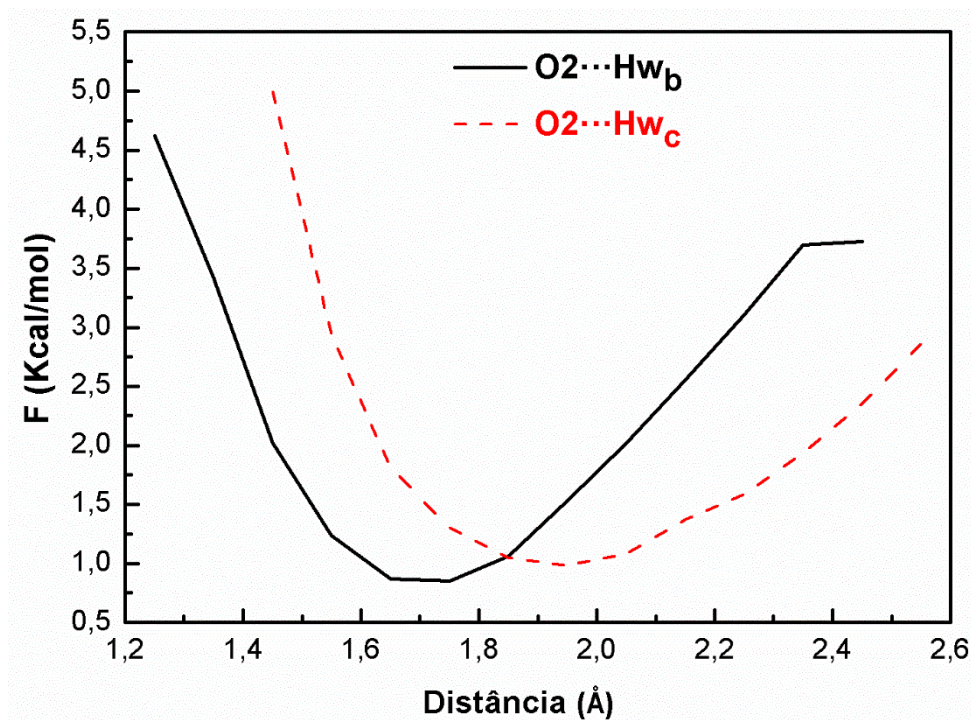
Figura 19: Gráfico da energia de Helmholtz em função da distância de ligação entre o O1 da melatonina e Hw_a.



4.6.2- Sítio O2

Os valores médios apresentados na tabela 6 para as distâncias e ângulos de ligação entre o O2 da melatonina e os átomos Hw_b e Hw_c de diferentes moléculas de água, confirmam a existência da ligação de hidrogênio. Segundo Jeffrey, a ligação entre O2 da melatonina com os átomos Hw_b e Hw_c são classificadas como moderadas. O átomo Hw_b permaneceu na primeira esfera de hidratação todo o tempo de simulação (38,25ps), entrou e saiu desta camada muito pouco (somente 4 vezes), conferindo uma ligação de hidrogênio consistente. O Gráfico de energia de Helmholtz (Figura 20) comprova a existência dessas ligações de hidrogênio, percebe-se uma ligação mais forte e estável entre o O2...Hw_b em relação a O2...Hw_c.

Figura 20: Gráfico da energia de Helmholtz em função das distâncias de ligação entre O2 da melatonina e Hw_b, e O2 da melatonina e Hw_c.

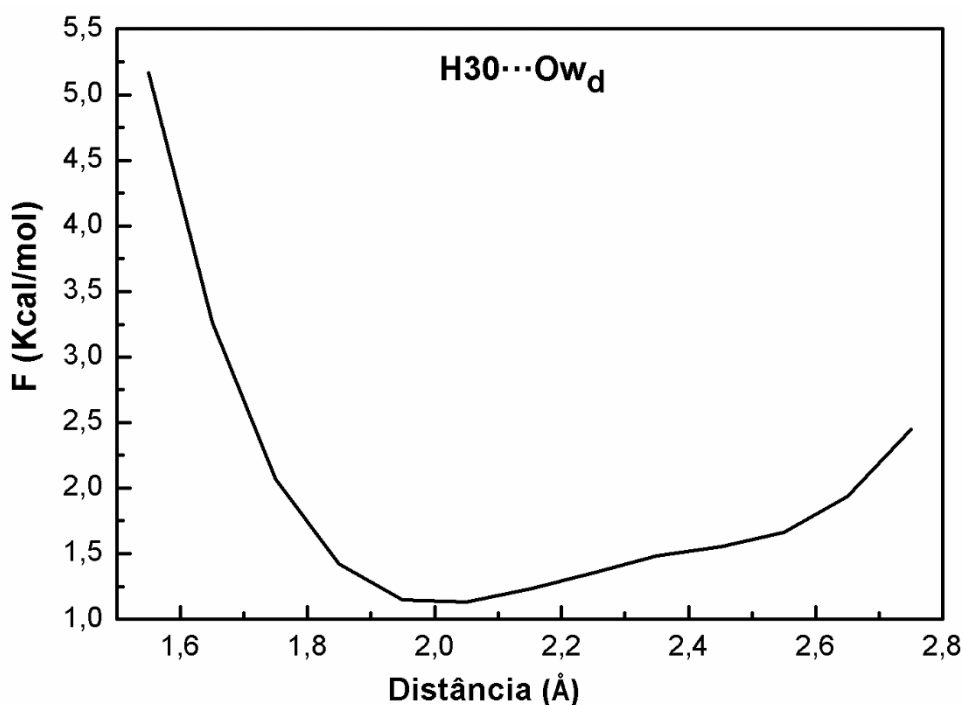


4.6.3- Sítio H30

Os valores médios da distância de ligação e ângulo de ligação com seus respectivos desvios padrões entre o H30 da melatonina e Ow_d de uma molécula de água (Tabela 6), foi de $2,17 \pm 0,25(\text{Å})$ e $158,38 \pm 12,08(^{\circ})$ respectivamente. Estes resultados mostram que a distância e o ângulo formado entre o átomo H30 da

melatonina com o átomo Ow_d da molécula de água, confirmam a formação de ligação de hidrogênio e de acordo com a classificação de Jeffrey, a ligação formada é caracterizada como moderada. O átomo Ow_d foi o que permaneceu por um maior tempo na primeira esfera de hidratação (26,37ps) entretanto saiu e entrou por várias vezes, caracterizando uma ligação instável, como podemos ver no gráfico da energia de Helmholtz (Figura 21).

Figura 21: Gráfico da energia de Helmholtz em função da distância de ligação entre H30 da melatonina com Ow_d .

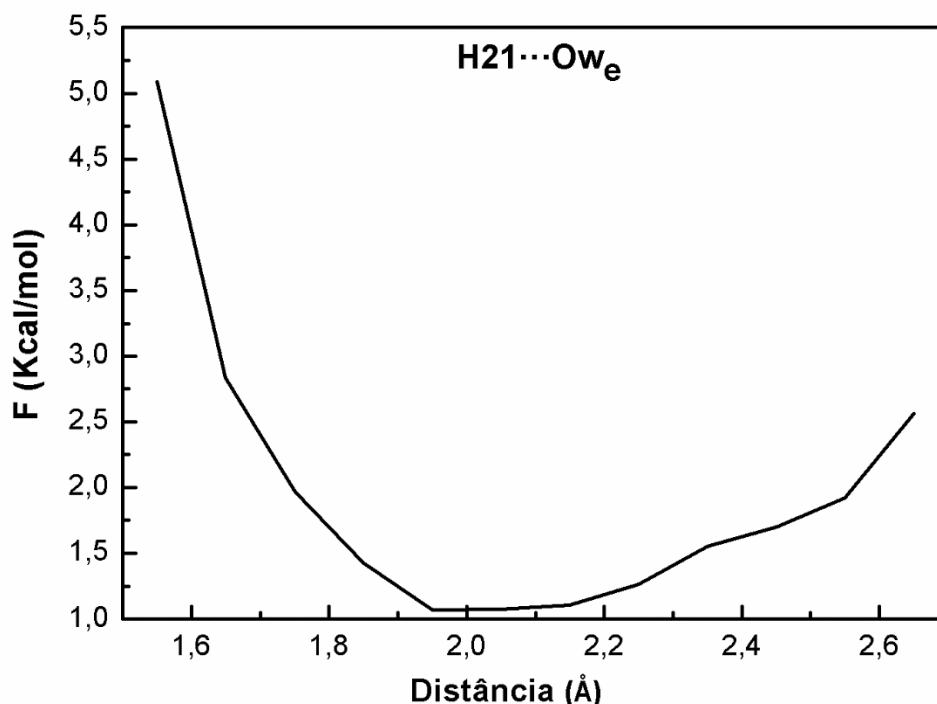


4.6.4- Sítio H21

O valor médio para a distância de ligação entre o átomo H21 da melatonina e o átomo Ow_e de uma molécula de água com seu respectivo desvio padrão foi de $2,11 \pm 0,21$ (Å). O valor médio encontrado para o ângulo de ligação com seu respectivo desvio padrão entre N16-H21... Ow_e foi de $160,41 \pm 9,78$ (°). Verifica-se que a distância e o ângulo formado entre o átomo H21 da melatonina com Ow_e da molécula de água estão dentro dos parâmetros que levam a formação da ligação de hidrogênio, e de acordo com Jeffrey, é classificada como moderada. O átomo que permaneceu por um maior tempo na primeira esfera de hidratação foi o Ow_e (32,69ps) porém entrou e saiu

da esfera várias vezes, caracterizando uma ligação instável, como mostra a Figura 22.

Figura 22: Gráfico da energia Helmholtz em função da distância de ligação entre o H21 da melatonina e Owe.



4.7- Análise topológica (QTAIM)

O QTAIM é uma abordagem para analisar diferentes interações intra e inter moleculares, particularmente, interações entre átomos, tais como, ligações covalentes típicas mais ou menos polarizadas (GRABOWSKI, J. S. 2011). O Laplaciano da densidade eletrônica $\nabla^2[\rho(\vec{r})]$ fornece informações sobre a concentração de carga eletrônica em uma determinada região do espaço. $\nabla^2[\rho(\vec{r})] < 0$ indica que há uma alta concentração de densidade eletrônica entre os átomos, caracterizando uma ligação polarizada ou covalente, $\nabla^2[\rho(\vec{r})] > 0$ indica uma concentração de densidade eletrônica relativamente baixa, como no caso das ligações de hidrogênio (GRABOWSKI, J. S. 2003). A densidade de energia total é igual à soma da densidade de energia potencial e da densidade de energia cinética $E[\rho(\vec{r})] = V + G$ (GRABOWSKI, J. S. 2011). Neste sentido, os parâmetros $\nabla^2[\rho(\vec{r})]$ e $E[\rho(\vec{r})]$ caracterizam a força e a natureza de uma interação. Para $\nabla^2[\rho(\vec{r})] < 0$ e $E[\rho(\vec{r})] < 0$,

caracteriza uma interação muito forte com qualquer grau de covalência, para interações moderadas, $\nabla^2[\rho(\vec{r})] > 0$ e $E[\rho(\vec{r})] < 0$, e para interações fracas $\nabla^2[\rho(\vec{r})] > 0$ e $E[\rho(\vec{r})] > 0$ (GRABOWSKI, J. S. 2003). Os cálculos topológicos dos pontos críticos entre os átomos da molécula de melatonina e os átomos de moléculas de água foram realizados para as extremidades (maior e menor distância) das ligações de hidrogênio em cada sítio.

A Tabela 7 apresenta as propriedades topológicas dos pontos críticos entre os átomos da molécula de melatonina e os átomos das moléculas de água, durante a simulação, considerando a primeira esfera de hidratação. A figura 23 mostra o intervalo em que se encontra a densidade eletrônica das ligações de hidrogênio.

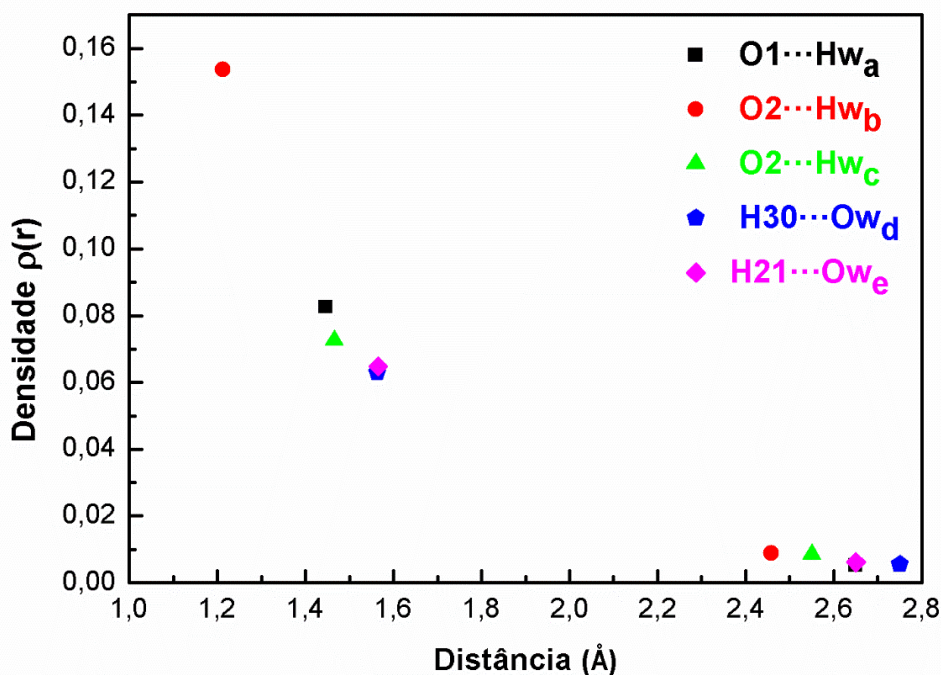
Tabela 7: Propriedades topológicas dos pontos críticos entre os átomos da molécula de melatonina e os átomos das moléculas de água, durante a simulação, considerando a primeira esfera de hidratação.

	Distância	$\rho(\vec{r})$	$E[\rho(\vec{r})]$	$\nabla^2[\rho(\vec{r})]$	$V[\rho(\vec{r})]$	$G[\rho(\vec{r})]$	Intensidade
O1...Hwa	1,4466*	0,0826	-0,0256	0,2109	-0,1040	0,0784	Moderada
	2,6495**	0,0052	0,0007	0,0181	-0,0030	0,0037	Fraca
O2...Hwb	1,2130*	0,1537	-0,1330	-0,0929	-0,2428	0,1098	Forte
	2,4580**	0,0088	0,0008	0,0297	-0,0057	0,0065	Fraca
O2... Hwc	1,4659*	0,0726	-0,0197	0,1929	-0,0877	0,0680	Moderada
	2,5499**	0,0085	0,0006	0,0284	-0,0058	0,0064	Fraca
H30...Owd	1,5632*	0,0629	-0,0137	0,1715	-0,0703	0,0566	Moderada
	2,7498**	0,0055	0,0007	0,0186	-0,0031	0,0038	Fraca
H21... Owe	1,5652*	0,0647	-0,0149	0,1729	-0,0732	0,0582	Moderada
	2,6499**	0,0061	0,0007	0,0210	-0,0037	0,0044	Fraca

*- Menor distância de ligação.

**- Maior distância de ligação.

Figura 23: Intervalo da densidade eletrônica [$\rho(\vec{r})$] em função das distâncias das ligações de hidrogênio.



Os resultados apresentados na tabela 7 confirmam a existência da ligação de hidrogênio entre os átomos O1, O2, H30 e H21 da molécula de melatonina com os átomos das moléculas de água. Percebe-se que a densidade eletrônica no ponto crítico foi diferente de zero em todas as interações observadas, tanto para a menor distância como para a maior distância, respeitando o limite da primeira camada de hidratação. Observa-se que o aumento da distância entre as entidades moleculares, resulta em uma diminuição da densidade eletrônica [$\rho(\vec{r})$], até ao ponto de desaparecerem completamente. Segundo os parâmetros que caracterizam o grau de covalência e a força de uma interação, percebe-se ligações de hidrogênio variando de fraca a moderada para os sítios O1, H30 e H21. Para o sítio O2, observa-se ligações de hidrogênio variando de fraca a forte entre O2...Hw_b, e interações variando de fraca a moderada entre O2...Hw_c.

Percebe-se uma boa concordância entre as análises de ligações de hidrogênio e QTAIM. As análises das ligações de hidrogênio foram realizadas em termos de parâmetros geométricos, a partir da média das distâncias e ângulos de ligações formados durante a simulação, e foram classificadas como moderadas. O QTAIM é baseado na densidade eletrônica e parâmetros energéticos e foi analisada somente para os extremos (menor e maior distância) de cada ligação de hidrogênio.

CAPÍTULO 5

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados dos cálculos de DMCP mostram que a solvatação aquosa afeta significativamente os parâmetros geométricos e eletrônicos da melatonina. Os cálculos dos parâmetros geométricos para a melatonina isolada realizados neste trabalho através da DMCP e através de cálculos de estrutura eletrônica usando PBE/6311++G(d,p) reproduzem resultados bastante semelhantes. Estes resultados teóricos também estão em ótima concordância com os resultados obtidos experimentalmente através de difração de raio-X, e também com outros trabalhos realizados através de cálculos de estrutura eletrônica. Os principais efeitos da solvatação aquosa nos parâmetros geométricos da melatonina observados para os comprimentos de ligação foram entre C14-O2 (2,176%), N17-C14 (2,169%) e N16-H21 (1,079%). Os ângulos de ligação mais afetados pela solvatação aquosa foram O1-C3-C4 e O1-C3-C8 que sofreram um desvio médio absoluto de 4,37% e 4,241%, respectivamente. Variações significativas também foram observadas para os ângulos de ligação C7-C9-C12 (1,165%), C9-C12-C13 (2,590%), C10-C9-C12 (1,320%), H27-C12-C13 (1,328%). Estes efeitos são atribuídos, principalmente, às formações de ligações de hidrogênios que ocorrem nos sítios O1, O2, H30 e H21.

Através da análise das ligações de hidrogênio observa-se uma ligação de hidrogênio consistente para o sítio O2 e O1. Nos sítios H30 e H21 observa-se uma ligação de hidrogênio mais instável. As propriedades topológicas dos pontos críticos entre os átomos da molécula de melatonina e os átomos das moléculas de água confirmam a existência da formação de ligação entre esses átomos, bem como, o grau de covalência e a força da interação. As interações em torno dos sítios O1, H30 e H21 variam de fraca a moderada, e somente para o sítio O2 as interações variam de fraca a forte. Essas alterações geométricas e eletrônicas devem ser levadas em consideração na explicação da bioatividade da melatonina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUILERA, Y.; HERRERA, T.; BENÍTEZ, V.; ARRIBAS, M. S.; ANGEL L.; PABLO, D. L.; ESTEBAN, M. R.; MARTÍN-CABREJAS, A. M. Estimation of scavenging capacity of melatonin and other antioxidants: Contribution and evaluation in germinated seeds. **Food Chemistry**. Vol. 170, Issue 1, p. 203-211, 2015.
- ALDER, B. J.; WAINWRIGHT, T. E. Phase transition for a hard sphere system. **Journal of Chemical Physics**. Vol. 27, p. 1207-1209, 1957.
- ALMEIDA, E. A.; MARTINEZ, R. G.; KLITZKE, F. C.; MEDEIROS, G. H. M.; MASCIU, P. Oxidation of melatonin by singlet molecular oxygen ($O_2(^1\Delta_g)$) produces N¹-acetyl-N²-formyl-5-methoxykynurenine. **Journal of Pineal Research**. Vol. 35, Issue 2, p. 131-137, 2003.
- AYDEMIR, S.; DOGAN, D.; KOCAK, A.; DILSIZ, N. The effect of melatonin on spinal cord after ischemia in rats. **Spinal Cord**. Vol. 54, p. 360-363, 2015.
- BAYARI, S.; IDE, S. Fourier transform infrared spectra and molecular structure of 5-methoxytryptamine, N-acetyl-5-methoxytryptamine and N-phenylsulfonamide-5-methoxytryptamine. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. Vol. 59, Issue 6, p. 1255-1263, 2003.
- BECKE, D. A. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical Review A**. Vol. 38, Issue 6, p. 3098-3100, 1988.
- BEEMAN, D. Some multistep methods for use in molecular dynamics calculations. **Journal of Computational Physics**. Vol. 20, Issue 2, p.130-139, 1976.
- BLANCHARD, B.; POMPON, D.; DUCROCQ, C. Nitrosation of melatonin by nitric oxide and peroxynitrite. **Journal of Pineal Research**. Vol. 29, Issue 3, p. 184-192, 2000.
- BORNMAN, S. M.; OOSTHUIZEN, C. M. J.; BARNARD, C.H.; SCHULENBURG, W. G.; BOOMKER, D.; REIF, S. Melatonin and Sperm Motility/Melatonin und Spermatozoenmotilitiit. **First International Journal of Andrology**. Vol. 21, Issue 5, p. 483-485, 1989.
- BOUTIN, A. J. Quinone reductase 2 as a promising target of melatonin therapeutic actions. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**. Vol. 20, Issue3, p. 303-317, 2015.

BUCKINGHAM, A. D., DEL BENE, J. E., MCDOWELL, C. A. S. The hydrogen Bond. **Chemical Physics Letters**. Vol. 463, Issue 1-3, p. 1-10, 2008.

CALAMINI, B.; SANTARSIERO, D. B.; BOUTIN, A. J.; MESECAR, D. A. Kinetic, thermodynamic and X-ray structural insights into the interaction of melatonin and analogues with quinone reductase 2. **Biochemical Journal**. Vol. 413, Issue 1, p. 81-91, 2008.

CAR, R.; PARRINELLO, M. Unified Approach for Molecular Dynamics and Density Functional Theory. **Physical Review Letters**. Vol. 55, Issue 22, p. 2471-2474, 1985.

CARRILLO-VICO, A.; GUERRERO, M. J.; LARDONE, J. P.; REITER, J. R. A Review of the Multiple Actions of Melatonin on the Immune **System Endocrine**. Vol. 27, Issue 2, p. 189–200, 2005.

CHEN, Q. C.; FICHNA, J.; BASHASHATI, M.; LI, Y. Y.; STORR, M. Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. **World Journal of Gastroenterology**. Vol. 17, Issue 34, p. 3888-3898, 2011.

CHEN, Y.; ZHANG, J.; ZHAO, Q.; CHEN, Q.; SUN, Y.; JIN, Y.; WU, J. Melatonin Induces Anti-Inflammatory Effects to Play a Protective Role via Endoplasmic Reticulum Stress in Acute Pancreatitis. **Cellular Physiology and Biochemistry**. Vol. 40, p. 1094-1104, 2016.

CONTI, A.; CONCONI, S.; HERTENS, E.; SONTA, S. K.; MARKOWSKA, M.; MAESTRONI, J. G. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. **Journal of Pineal Research**. Vol. 28, Issue 4, p. 193-202, 2000.

CSONTOS, J.; KÁLMA, M.; TASI, G. Conformational analysis of melatonin at Hartree – Fock ab initio level. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**. Vol. 640, Issues 1–3, p. 69-77, 2003.

CPMD - An ab initio Electronic Structure and Molecular Dynamics Program. Versão 4.1.0. Copyright IBM Corp 1990-2015, Copyright MPI für Festkörperforschung Stuttgart 1997-2001. <http://www.cpmc.org/>. 2015.

DESIRAJU, R. GATUAN; STEINER, T. The Weak Hydrogen Bond: In Structural Chemistry and Biology. **Oxford University Press**. 2001.

DIKIC, D. S.; JOVANOVIĆ, M. A.; DIKIC, S.; JOVANOVIĆ, T.; JURISIC, A.; DOBROSAVLJEVIĆ, A. Melatonin: a “Higgs boson” in human reproduction. **Gynecological Endocrinology**. Vol. 31, Issue 2, p. 92-101, 2015.

DJERIDANE, Y.; TOUITOU, Y. Melatonin Synthesis in the Rat Harderian Gland: Age- and Time-related Effects. **Experimental Eye Research**. Vol. 72, Issue 4, p. 487-492, 2001.

DUBOCOVICH, L. M. Melatonin receptors: Role on sleep and circadian rhythm regulation. **Sleep Medicine**. Vol. 8, Issue 3, pg. 34-42, 2007.

DURLAK, P.; LATAJKA, Z. Car–Parrinello and path integral molecular dynamics study of the intramolecular hydrogen bonds in the crystals of benzoylacetone and dideuterobenzoylacetone. **Physical Chemistry Chemical Physics**. V. 16, p. 23026–23037, 2014.

EL-SHENAWY, M. S.; ABDEL-SALAM, E. M. O.; BAIUOMY, R. A.; EL-BATRAN, S.; ARBID, S. M. Studies on the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat. **Pharmacological Research**. Vol. 46, Issue 3, p. 235-243, 2002.

EMET, M.; OZCAN, H.; OZEL, L.; YAYLA, M.; HALICI, Z.; HACIMUFTUOGLU, A. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. **The Eurasian Journal of Medicine**. Vol. 48, Issue 2, p. 135-141, 2016.

ERKOÇ, S.; ERKOÇ, F.; KESKIN, N. Theoretical investigation of melatonin and its hydroxy isomers. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**. Vol. 587, Issue 1-3, p. 73-79, 2002.

FERMI, E. A statistical method for the determination of some atomic properties and the application of this method to the theory of the periodic system of elements. **Z. Phys.** Vol.48, p.73-79, 1928.

FLEMING, D. G.; KOCH, R.; PEREZ, M. J.; CABRERA, L. J. Raman and SERS study of N-acetyl-5-methoxytryptamine, melatonin -The influence of the different molecular fragments on the SERS effect Dedicated to the memory of Dennis P. Strommen. **Vibrational Spectroscopy**. Vol. 80, p. 70–78, 2015.

FOGUERI, R. U.; KOZUCH, S.; KARTON, A.; MARTIN, L. M. J. The Melatonin Conformer Space: Benchmark and Assessment of Wave Function and DFT Methods

for a Paradigmatic Biological and Pharmacological Molecule. **The Journal of Physical Chemistry A**. Vol. 117, Issue 10, p. 2269–2277, 2013.

GALANO, A.; TAN, X. D.; REITER, J. R. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination. **Journal of Pineal Research**. Vol. 51, Issue 1, p. 1-16, 2011.

GALANO, A.; TAN, X. D.; REITER, J. R.. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. **Journal of Pineal Research**. Vol. 54, Issue 3, p. 245-257, 2012.

GALANO, A.; TAN, X. D.; REITER, J. R. Cyclic 3-hydroxymelatonin, a key metabolite enhancing the peroxy radical scavenging activity of melatonin. **RSC Advances**. Vol. 4, Issue 10, p. 5220-5227, 2014.

GINA M. FLORIO, TIMOTHY S. ZWIER. Solvation of a Flexible Biomolecule in the Gas Phase: The Ultraviolet and Infrared Spectroscopy of Melatonin-Water Clusters. **The Journal of Physical Chemistry A**. Vol. 107, Issue 7, p. 974-983, 2003.

GOEDECKER, S.; TETER, M.; HUTTER, J. Separable dual-space Gaussian pseudopotentials. **Physical Review B**. Vol. 54, Issue 3, p. 1703-1710, 1996.

GRABOWSKI, J. S. Hydrogen bonding strength-measures based on geometric and topological parameters. **Journal of Physical Organic Chemistry**. Vol. 17, Issue 1, p. 18-31, 2003.

GRABOWSKI, J. S. What Is the Covalency of Hydrogen Bonding. **Chemical Reviews**. Vol. 111, Issue 4, p. 2597-2625, 2011.

GROOM, C. R.; ALLEN, F. H. The Cambridge Structural Database in Retrospect and Prospect. **Angewandte Chemie International Edition**. Vol. 53, Issue 3, p. 662-671, 2014.

GUNASEKARANA, S.; BALAJIA, A. R.; KUMARESANB, S.; ANANDB, G.; SRINIVASAN, S. Experimental and theoretical investigations of spectroscopic properties of N-acetyl-5-methoxytryptamine. **Canadian Journal of Analytical Sciences and Spectroscopy**. Vol. 53, Issue 4, p. 150-162, 2008.

HARDELAND, R.; REITER, J. R.; POEGGELER, B.; TAN, X. D. The Significance of the Metabolism of the Neurohormone Melatonin: Antioxidative Protection and

Formation of Bioactive Substances. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. Vol. 17, Issue 3, p. 347-357, 1993.

HARDELAND, R. Melatonin: signaling mechanisms of a pleiotropic agent. **BioFactors**. Vol. 35, Issue 2, p. 183–192, 2009.

HOCKNEY, R. W. The potential calculation and some applications. **Methods of Computational Physics**. Vol. 9, p. 136, 1970.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. **Physical Review**. Vol. 136, Issue 3B, p.864-871, 1964.

HOOVER, G. W. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. **Physical Reviews A**. Vol. 31, p. 1695–1697, 1985.

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

IMPEY, R. W.; MADDEN, P.; McDONALD, I. R. Hydration and Mobility of Ions in Solution. **The Journal of Physical Chemistry**. V. 87, p. 5071, 1983.

ITOH, T. M; ISHIZUKA, B.; KURIBAYASHI, Y.; AMEMIYA, A.; SUMI, Y. Melatonin, its precursors, and synthesizing enzyme activities in the human ovary. **Molecular Human Reproduction**. Vol. 5, Issue 5, p. 402–408, 1999.

JEFFREY, G. A. An Introduction to Hydrogen Bonding; Oxford University Press: New York and Oxford, 1997.

KENNAWAY, J. D.; VOULTSIOS, A. Circadian Rhythm of Free Melatonin in Human Plasma. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Vol. 83, Issue 3, p. 1013–1015, 1998.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects*. **Physical Review**. Vol.140, Issue 4A, p. 1133-1138, 1965.

LEE, C. T.; YANG, W. T.; PARR, R. G. Development of the colle-salvetti correlation energy formula into a functional of the electron-density. **Physical ReviewB**. Vol.37, p.785-789, 1988.

LEGROS, C.; CHESNEAU, D.; BOUTIN, A. J.; BARC, C.; MALPAUX, B. Melatonin from Cerebrospinal Fluid but Not from Blood Reaches Sheep Cerebral Tissues Under Physiological Conditions. **Journal of Neuroendocrinology**. Vol. 26, p. 151-163, 2014.

LEGROS, C.; BRASSEUR, C.; DELAGRANGE, P.; DUCROT, P.; NOSJEAN, O.; BOUTIN, A. J. Alternative Radioligands for Investigating the Molecular Pharmacology of Melatonin Receptors. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. Vol. 356, Issue 3, p. 681-692, 2016.

LERNER, B. A.; CASE, D. J.; HEINSELMAN, V. R. Structure of melatonin. **Journal of the American Chemical Society**. Vol. 81, p. 6084–6085, 1959.

LEVINE, I.N. Quantum Chemistry. **New Jersey: Prentice-Hall, Inc.** Vol. 5. 2000.

LI, H.; WANG, Y.; FENG, D.; LIU, Y.; XU, M.; GAO, A.; TIAN, F.; ZHANG, L.; CUI, Y.; WANG, Z.; CHEN, G. Alterations in the time course of expression of the Nox family in the brain in a rat experimental cerebral ischemia and reperfusion model: effects of melatonin. **Journal of Pineal Research**. Vol. 57, Issue 1, p. 110-119, 2014.

LI, Y. D.; SMITH, G. D.; HARDELAND, R.; YAO, M. Y.; XU, L. H.; LONGO, Z.; YIN, D. H.; ZHU, Q. Melatonin Receptor Genes in Vertebrates. **International Journal of Molecular Sciences**. Vol. 14, Issue 6, p. 11208–11223, 2013.

LU, T.; CHEN, F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. **Journal of Computational Chemistry**. Vol. 33, Issue 5, p. 580-592, 2012.

MA, C. X.; IDLE, R. J.; KRAUSZ, W. K.; TAN, X. D.; CERAULO, L.; GONZALEZ, J. F. Urinary metabolites and antioxidant products of exogenous melatonin in the mouse. **Journal of Pineal Research**. Vol. 40, Issue 4, p. 343–349, 2006.

MARONDE, E.; STEHLE, H. J. The mammalian pineal gland: known facts, unknown facets. **Trends in Endocrinology & Metabolism**. Vol. 18, Issue 4, p. 142-149, 2007.

MARX, D.; HUTTER, J. Ab initio molecular dynamics: basic theory and advanced methods. **Cambridge University Press**, 2009.

MOSTAD, A.; ROMMING, C. The Crystal and Molecular Structure of N-Acetyl-5-methoxy-tryptamine (Melatonin). **Acta Chemica Scandinavica**. Vol. 28b, p. 564-572, 1974.

NOSÉ, S. A unified formulation of the constant temperature molecular- dynamics methods. **Journal of Chemical Physics**. Vol. 81, p. 511–519, 1984.

NOSJEAN, O.; FERRO, M.; COGÉ, F.; BEAUVERGER, P.; HENLIN, M. J.; LEFOULON, F.; FAUCHERE, L. J.; DELAGRANGE, P.; CANET, E.; BOUTIN, A. J.

Identification of the Melatonin-binding Site MT_3 as the Quinone Reductase 2. **The Journal of Biological Chemistry**. Vol. 275, Issue 40, p. 31311- 31317, 2000

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

QUARLES, G. W.; TEMPLETON, H. D.; ZALKIN, A. The Crystal and Molecular Structure of Melatonin*. **Acta Cryst.** Vol. B24, p. 99-103, 1974.

RAPAPORT, C. D. The Art of Molecular Dynamics Simulation. **Cambridge University Press**. Second Edition, 2004.

REINA, M.; MARTÍNEZ, A. A new free radical scavenging cascade involving melatonin and three of its metabolites (3OHM, AFMK and AMK). **Computational and Theoretical Chemistry**. Vol. 1123, Issue 1, p. 111-118, 2018.

REITER, J. R. Pineal Melatonin: Cell Biology of Its Synthesis and of Its Physiological Interactions*. **Endocrine Reviews**. Vol. 12, Issue 2, p. 151-180, 1991.

REITER, J. R. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. **Progress in Neurobiology**. Vol. 56, Issue 3, p.359-384, 1998.

REITER, J. R.; TAN, X. D.; OSUNA, C.; GITTO, E. Actions of Melatonin in the Reduction of Oxidative Stress. **Journal Biomed Science**. Vol. 7, p. 444-458, 2000.

REITER, J. R. Melatonin: clinical relevance. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**. Vol. 17, Issue 2, p. 273-285, 2003.

REITER, J. R.; TAN, X. D.; MAYO, C. J.; SAINZ, M. R.; LEON, J.; CZARNOCKI, Z. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. **Acta Biochimica Polonica**. Vol. 50, Issue 4, p. 1129-1146, 2003.

REITER, J. R.; ROSALES-CORRAL, A. S.; MANCHESTER, C. L.; TAN, X. D. Peripheral Reproductive Organ Health and Melatonin: Ready for Prime Time. **International Journal of Molecular Sciences**. Vol. 14, Issue 4, p. 7231-7272, 2013.

RIGA, P.; MEDINA, S.; GARCÍA-FLORES, A. L.; GIL-IZQUIERDO, A. Melatonin content of pepper and tomato fruits: Effects of cultivar and solar radiation. **Food Chemistry**. Vol. 156, p. 347–352, 2014.

ROSALES-CORRAL, A. S.; ACUÑA-CASTROVIEJO, D.; COTO-MONTES, A.; BOGA, A. J.; MANCHESTER, C. L.; FUENTES-BROTO, L.; KORKMAZ, A.; MA, S.; TAN, X. D.; REITER, J. R. Alzheimers disease: pathological mechanisms and the beneficial role of melatonin. **Journal of Pineal Research**. Vol. 52, Issue 2, p.167-202, 2011.

SERRANO, A.; SANTOS, F. M. T.; GRECA, I. M. Teaching ionic solvation structure with a Monte Carlo liquid simulation program. **Journal of Chemical Education**. Vol. 81, Issue 9, p. 1322-1329, 2004.

SEVERCAN F.; SAHIN I.; KAZANC N. Melatonin strongly interacts with zwitterionic model membranes—evidence from Fourier transform infrared spectroscopy and differential scanning calorimetry. **Biochimica et Biophysica Acta**. Vol. 1668, Issue 2, p. 215–222, 2005.

SHAMOVSKY, I. L.; RIOPELLE, R. J.; ROSS, G. M. Ab Initio Studies on the Mechanism of Tyrosine Coupling. **The Journal of Physical Chemistry A**. Vol. 105, Issue 6, p. 1061–1070, 2001.

SHILLADY, D. D.; CASTEVENS, M. C.; TRINDLE, C.; SULIK, J.; KLONOWSKI, P. Conformational complexity of melatonin in water and methanol. **Biophysical Chemistry**. Vol. 105, Issues 2–3, p. 471-494, 2003.

SINGH, G.; ABBAS, M. J.; DOGRA, D. S.; SACHDEVA, R.; RAI, B.; TRIPATHI, S.K.; PRAKASH, S.; SATHE, V.; SAINI, G. S. S. Vibrational and electronic spectroscopic studies of melatonin. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. Vol. 118, p. 73–81, 2014.

SINGH, M.; JADHAV, R. H. Melatonin: functions and ligands. **Drug Discovery Today**. Vol. 19, Issue 9, p. 1410-1418, 2014.

SLOMINSKI, M. R.; REITER, J. R.; SCHLABRITZ-LOUTSEVITCH, N.; OSTROM, S. R.; SLOMINSKI, T. A. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions. **Molecular and Cellular Endocrinology**. Vol. 351, Issue 2, p. 152-166, 2012.

SLOMINSKI, A.; TOBIN, J. D.; ZMIJEWSKI, A. M.; WORTSMAN, J; PAUS, R. Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions. **Trends in Endocrinology and Metabolism**. Vol.19, Issue1, p. 17-24, 2008.

SRINIVASAN, V.; SPENCE, W. D.; PANDI-PERUMAL, R. S.; BROWN, M. G.; CARDINALI, P. D. Melatonin in mitochondrial dysfunction and related disorders. **International Journal of Alzheimer's Disease**. Vol.2011, p. 1-16, 2011.

STASICA, P.; PANETH, P.; ROSIAK, J. M. Hydroxyl radical reaction with melatonin molecule: A computational study. **Journal of Pineal Research**. Vol. 29, Issue 2, p. 125-127, 2000.

STEINER, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. **Angewandte Chemie International Edition**. Vol. 41, p. 48-76, 2002.

SU, C. S.; HSIEH, J. M.; YANG, W.; CHUNG, H. W.; REITER, J. R.; YANG, F. S. Cancer metastasis: Mechanisms of inhibition by melatonin. **Pineal Research**. Vol. 62, Issue I, p. 1-11, 2017.

SZABO, A. e OSTLUND, N. S. Modern Quantum Chemistry: introduction to advanced electronic structure theory. **New York, Dover**. 1996.

SWOPE, W. C.; ANDERSEN, H. C.; BERENS, P. H.; WILSON, K. R. A computer simulation method for the calculation of equilibrium constants for the formation of physical clusters of molecules: Application to small water clusters. **Journal of Chemical Physics**. Vol. 76, Issue 1, p. 637-649, 1982.

TAMURA, H.; NAKAMURA, Y.; KORKMAZ, A.; MANCHESTER, C. L.; TAN, X. D.; SUGINO, N.; REITE, J. R. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. **Fertility and Sterility**. Vol. 92, Issue 1, p. 328–343, 2009.

TAN, X. D.; MANCHESTER, C. L.; REITER, J. R.; WENBO Q. I.; HANES, A. M.; FARLEY, J. N. High physiological levels of melatonin in the bile of mammals. **Life Sciences**. Vol. 65, Issue 23, p. 2523-2529, 1999.

TAN, X. D.; MANCHESTER, C. L.; REITER, J. R.; PLUMMER, F. B.; LIMSON, J.; WEINTRAUB, T. S.; QI, W. Melatonin directly scavenges hydrogen peroxide: a potentially new metabolic pathway of melatonin biotransformation. **Free Radical Biology & Medicine**. Vol. 29, Issue 11, p. 1177–1185, 2000.

TAN, X. D.; REITER, J. R.; MANCHESTER, C. L.; YAN, T. M.; EL-SAWI, M.; SAINZ, M. R.; MAYO, C. J.; KOHEN, R.; ALLEGRA, M.; HARDELAND, R. Chemical and Physical Properties and Potential Mechanisms: Melatonin as a Broad Spectrum

Antioxidant and Free Radical Scavenger. **Current Topics in Medicinal Chemistry**. Vol. 2, p. 181-197, 2002.

TAN, X. D.; MANCHESTER, C. L.; MASCIIO, D. P.; MARTINEZ, R. G.; PRADO, M. F.; REITER, J. R. Novel rhythms of N¹-acetyl-N²-formyl-5-methoxykynuramine and its precursor melatonin in water hyacinth: importance for phytoremediation. **The FASEB Journal**. Vol. 21, Issue 8, p. 1724-1729, 2007.

TENGATTINI, S.; REITER, J. R.; TAN, X. D.; TERRON, P. M.; RODELLA, F. L.; REZZANI, R. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. **Journal of Pineal Research**. Vol. 44, Issue 1, p. 16-25, 2008.

THOMAS, L. H. The calculation of atomic fields. **Proc. Cam. Phil. Soc.** Vol. 23, p. 542-548, 1927.

TROULLIER, N.; MARTINS, L. M. Efficient pseudopotentials for plane-wave calculations. **Physical Review B**. Vol. 43, Issue 3, p. 1993-2006, 1990.

TUCKERMAN, E. M.; PARRINELLO, M. Integrating the Car-Parrinello equations. II. Multiple time scale techniques. **Journal of Chemical Physics**. Vol. 101, Issue 2, p. 1316-1329, 1994.

TUCKERMAN, M.; LAASONEN, K.; SPRIK, M. Ab initio molecular dynamics simulation of the solvation and transport of hydronium and hydroxyl ions in water. **The Journal of Chemical Physics**. Vol. 103, Issue 1, p. 150-161, 1995.

TURJANSKI, G. A.; ROSENSTEIN, E. R.; ESTRIN, A. D. Reactions of Melatonin and Related Indoles with Free Radicals: A Computational Study. **Journal of Medicinal Chemistry**. Vol. 41, Issue 19, p. 3684-3689, 1998.

TURJANSKI, G. A.; ROSENSTEIN, E. R.; ESTRIN, A. D. Solvation and Conformational Properties of Melatonin: A Computational Study. **Journal of Molecular Modeling**. Vol. 5, Issue 11, p. 271-280, 1999.

TURJANSKI, G. A.; SÁENZ, A. D.; DOCTOROVICH, F.; ESTRIN, A. D.; ROSENSTEIN, E. R. Nitrosation of melatonin by nitric oxide: a computational study. **Journal of Pineal Research**. Vol. 31, Issue 2, p. 97-101, 2001.

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

VASILESCU, D.; BROCH, H. Quantum molecular modeling of melatonin. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**. Vol. 460, Issues 1–3, p. 191-205, 1999.

VAUGHAN, M. G.; PELHAM, W. R.; PANG, F. S.; LOUGHLIN, L. L.; WILSON, M. K.; SANDOCK, L. K.; VAUGHAN, K. M.; KOSLOW, H. S.; REITER, J. R. Nocturnal Elevation of Plasma Melatonin and Urinary 5-Hydroxyindoleacetic Acid in Young Men: Attempts at Modification by Brief Changes in Environmental Lighting and Sleep and by Autonomic Drugs. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Vol. 42, Issue 4, p. 752-764, 1976.

VERLET, L. Computer “Experiments” on Classical Fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules. **Physical Review**. Vol. 159, Issue 1, p. 98-103, 1967.

VIJAYALAXMI.; THOMAS, R. C.; J.; REITER, J. R.; HERMAN, S. T. Melatonin: From Basic Research to Cancer Treatment Clinics. **Journal of Clinical Oncology**. Vol. 20, Issue 10, p. 2575-2601, 2002.

VOSKO, S. H.; WILK, L.; NUSAIR, M. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. **Canadian Journal of Physics**. Vol. 58, Issue 8, p. 1200-1211, 1980.

WAKAHAR, A.; FUJIWARA, T.; TOMITA, K. The crystal and molecular structure of melatonin, n-acetyl-5-methoxytryptamine. **Chemical Society of Japan**. p. 1139-114, 1972.

WANG, L.; FENG, C.; ZHENG, X.; GUO, Y.; ZHOU, F.; SHAN, D.; LIU, X.; KONG, J. Plant mitochondria synthesize melatonin and enhance the tolerance of plants to drought stress. **Journal of Pineal Research**. Vol. 63, Issue 3, p.1-27, 2017.

WANG, X. R.; LIU, H.; XU, L.; ZHANG, H.; ZHOU, X. R. Melatonin downregulates nuclear receptor RZR/ROR γ expression causing growth-inhibitory and anti-angiogenesis activity in human gastric cancer cells in vitro and in vivo. **Oncology Letters**. Vol. 12, Issue 2, p. 897-903, 2016.

WIECHMANN, F. A.; SUMMERS, A. J. Circadian rhythms in the eye: the physiological significance of melatonin receptors in ocular tissues. **Progress in Retinal and Eye Research**. Vol. 27, Issue 2, p. 137–160, 2008.