

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Larissa Ribeiro Pinto

**Estudo computacional das propriedades miméticas de peptídeos usados como
potenciais atenuantes da interação metal-proteína no combate à Doença de
Alzheimer**

Juiz de Fora
2025

Larissa Ribeiro Pinto

Estudo computacional das propriedades miméticas de peptídeos usados como potenciais atenuantes da interação metal-proteína no combate à Doença de Alzheimer

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antônio Sodré Costa

Juiz de Fora

2025

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Pinto, Larissa Ribeiro .

Estudo computacional das propriedades miméticas de peptídeos usados como potenciais atenuantes da interação metal-proteína no combate à Doença de Alzheimer / Larissa Ribeiro Pinto. -- 2025.
97 p. : il.

Orientador: . Luiz Antônio Sodré Costa

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2025.

1. Alzheimer. 2. DFT. 3. Dinâmica Molecular. 4. Hipótese Metálica.
I. Costa, . Luiz Antônio Sodré , orient. II. Título.

Larissa Ribeiro Pinto

Estudo computacional das propriedades miméticas de peptídeos usados como potenciais atenuantes da interação metal-proteína no combate à Doença de Alzheimer

Dissertação
apresentada ao
Programa de Pós-
Graduação em
Química
da Universidade
Federal de Juiz de
Fora como requisito
parcial à obtenção do
título de Mestre em
Química. Área de
concentração: Química.

Aprovada em 21 de fevereiro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Antônio Sodré Costa - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Camila Anchau Wegermann
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Hélio Ferreira dos Santos
Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 11/02/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Antonio Sodre Costa, Professor(a)**, em 21/02/2025, às 16:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Helio Ferreira dos Santos, Professor(a)**,



em 21/02/2025, às 16:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Camila Anchau Wegermann, Usuário Externo**, em 27/02/2025, às 15:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2241261** e o código CRC **162B40B8**.

Dedico este trabalho a minha mãe Marcia
(*in memoriam*) e toda minha família.
Estamos chegando lá...

Dedico também a todos os idosos que
sofrem com Alzheimer.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela oportunidade de estar aqui hoje e por ter me sustentado durante toda essa jornada.

Sou imensamente grata ao meu companheiro de vida, Matheus, que acolheu meus sonhos como seus, oferecendo amor, apoio, cuidado e força ao longo desses dois anos.

Agradeço também à minha família — meu pai, Wagner, e minha irmã, Lara — por me darem o suporte necessário para que eu pudesse seguir esse caminho. Estendo esse agradecimento aos meus tios, tias, avô, sogros e cunhada, por todo o apoio emocional, financeiro e mental que sempre me ofereceram.

Com o coração cheio de gratidão, agradeço à minha psicóloga, Layane Gomes, por sua escuta sensível, acolhimento e apoio fundamentais durante esse processo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Antônio Sodré Costa, minha profunda gratidão pelos ensinamentos, pelo incentivo e pelas trocas sempre generosas. Sua sala foi, muitas vezes, também um espaço de acolhimento — obrigada por tudo.

Agradeço ao Prof. Dr. Hélio Ferreira dos Santos pela leitura atenta, pelas contribuições ao meu trabalho e pelos aprendizados na aula e no laboratório.

À Profa. Dra. Camila Anchau Wegermann, que sempre esteve disposta a participar e colaborar, inclusive neste momento tão especial, expresse minha gratidão.

Agradeço aos professores Giset Yuliana, Maribel Navarro e Alexandre Leitão pelos valiosos ensinamentos e trocas.

Aos amigos do NEQC — Diego, Eduardo, Frederico, Luiz Felipe, Maria Luiza, Rivaél e Virgínia —, meu carinho e gratidão. Em especial, à Marcela, que compartilha comigo este trabalho, e ao Daniel, cuja amizade e ajuda foram essenciais.

Aos colegas da UFJF, das conversas, dos cafés e dos corredores, que tornaram os dias mais leves, meu muito obrigada.

Aos amigos de fora da universidade, que compreenderam minha ausência e me apoiaram de tantas formas, minha sincera gratidão.

Por fim, agradeço ao suporte institucional do NEQC, da UFJF, da CAPES, do CNPq e da FAPEMIG, especialmente pela bolsa de mestrado, que tornou esse projeto possível.

“If I have seen further, it is by standing on the shoulders of giants”
(NEWTON, 1959, p. 416)

RESUMO

A doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa complexa, caracterizada por uma série de eventos patológicos no cérebro, como a desregulação da homeostase metálica. Há evidências de que íons metálicos interagem com a proteína A β , formando espécies oligoméricas neurotóxicas, especialmente no caso dos íons Cu(II), que podem favorecer a geração de espécies reativas de oxigênio. Nesse contexto, a proposta de compostos capazes de atenuar a interação entre os metais e a proteína A β (MPACs) surge como uma abordagem promissora, pois esses agentes previnem a formação do complexo tóxico, ao mesmo tempo em que mantêm a disponibilidade dos metais para funções biológicas essenciais. O uso de estruturas peptídicas como possíveis fármacos também tem se destacado. Este estudo avaliou cinco decapeptídeos sintéticos, investigando sua capacidade de atenuar a interação entre os metais e a proteína A β . As estruturas cíclicas demonstraram maior estabilidade conformacional em comparação às abertas, destacando-se a sequência contendo aspartato, a qual apresentou os melhores resultados. A estrutura com D-prolina não apresentou diferenças conformacionais significativas em relação à L-prolina. A presença do metal contribuiu para uma maior estabilidade conformacional do ligante C-Asp. Apesar disso, esse ligante não interage de maneira relevante com a proteína A β (1-16). Este trabalho oferece uma contribuição computacional relevante para investigações futuras.

Palavras-chave: Alzheimer; DFT; Dinâmica Molecular.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a complex neurodegenerative condition characterized by a series of pathological events in the brain, such as the dysregulation of metal homeostasis. There is evidence that metal ions interact with the A β protein, forming neurotoxic oligomeric species, especially in the case of Cu(II) ions, which can promote the generation of reactive oxygen species. In this context, the development of compounds capable of attenuating the interaction between metals and the A β protein (MPACs) emerges as a promising approach, as these agents prevent the formation of the toxic complex while maintaining the availability of metals for essential biological functions. The use of peptide structures as potential drugs has also gained prominence. This study evaluated five synthetic decapeptides, investigating their ability to attenuate the interaction between metals and the A β protein. The cyclic structures demonstrated greater conformational stability compared to the linear ones, with the sequence containing aspartate standing out by presenting the best results. The structure with D-proline did not show significant conformational differences compared to L-proline. The presence of the metal contributed to greater conformational stability of the C-Asp ligand. Nevertheless, this ligand does not interact significantly with the A β (1-16) protein. This work provides a relevant computational contribution for future investigations.

Keywords: Alzheimer; DFT; Molecular Dynamics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Sequências peptídicas dos decapeptídeos estudados	16
Figura 1 – Mecanismo de hiperfosforilação da proteína Tau e características de um neurônio portador da DA	19
Figura 2 – Rotas de degradação da PPA - amiloidogênica (A) e não amiloidogênica (B)	20
Figura 3 – Via amiloidogênica, com ênfase na agregação mediada por metais, conforme proposto pela hipótese metálica	22
Figura 4 – Mecanismo de sinapse colinérgica demonstrando a reação de síntese (A) e hidrólise (B) da Acetilcolina (ACh)	23
Figura 5 – Estruturas dos inibidores da colinesterase e do antagonista dos receptores NMDA, aprovados para o tratamento do Alzheimer	24
Figura 6 – Fragmento Fab do Aducanumabe	26
Figura 7 – MPACs mencionados neste trabalho	28
Quadro 2 – Sequências peptídicas das variantes A β ₄₂ no estudo de Gómez-Castro e colaboradores (2024)	33
Figura 8 – Decapeptídeos sugeridos como MPACs e analisados no presente estudo	35
Figura 9 – RMSD médio das estruturas C-Asp (A), O-Asp (B), C-Asn (C) e O-Asn (D)	38
Figura 10 – Raio de giro médio das estruturas O-Asn (laranja), O-Asp (verde) e O _{DPro} -Asp (roxo)	40
Quadro 3 – Sequências peptídicas numeradas dos decapeptídeos estudados	41
Figura 11 – Estrutura em 3D do ligante C-Asp evidenciando as interações de hidrogênio majoritárias	42
Figura 12 – Estrutura em 3D do ligante O-Asp evidenciando as interações de hidrogênio majoritárias	43
Figura 13 – Estrutura em 3D do ligante C-Asn evidenciando as interações de hidrogênio majoritárias	45
Figura 14 – Estrutura em 3D do ligante O-Asn evidenciando as interações de hidrogênio majoritárias	46
Figura 15 – Área de superfície acessível ao solvente dos ligantes analisados	47
Figura 16 – Geometrias das estruturas retiradas dos <i>frames</i> 4000 (A) e 9000 (B) e de seus análogos otimizados no nível de cálculo B3LYP/6-31G (C e D).....	50

Figura 17 –	Estrutura do CAsp-Cu otimizada no nível B3LYP/LANL2DZ(Cu)//6-31G	52
Figura 18 –	RMSD e raio de giro médios da estrutura CAsp–Cu	53
Figura 19 –	Área de superfície acessível ao solvente C-Asp e do CAsp-Cu	54
Figura 20 –	A proteína A β , com seus resíduos polares (em vermelho) e apolares (em azul) destacados juntamente com sua sequência peptídica	55
Figura 21 –	Interações da proteína A β (1-16) com o ligante (C-Asp) na representação 2D (A) e 3D destacando a hidrofobicidade da proteína (B)	58
Figura 22 –	RMSD médio da proteína no sistema ligante-proteína (vermelho) e proteína isolada (azul)	59
Figura 23 –	RMSF médio da proteína no sistema ligante-proteína (vermelho) e proteína isolada (azul)	60
Figura 24 –	Energia de interação entre A β (1-16) e C-Asp calculada com o método MM/GBSA	62
Figura 25 –	Estrutura Cu(II)-A β modelo 1 PDB:8b9q (A) e o sítio de coordenação utilizado para este estudo (B)	64
Quadro 4 –	Funcionais utilizados na avaliação, seus tipos e porcentagem de troca exata de Hartree-Fock.....	64
Quadro 5 –	Parâmetros utilizados para avaliar os protocolos de cálculo	66
Figura 26 –	Modelo mimetizado do sítio de coordenação do cobre a partir da estrutura proposta por ABELEIN et al. (2022) com os principais rótulos atômicos definidos	67
Figura 27 –	Análise dos erros médios de cada parâmetro analisado (comprimento de ligação, ângulos e diedros), com a linha da mediana e os melhores resultados destacados em vermelho.....	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Média dos valores de RMSD e Raio de Giro para cada ligante	39
Tabela 2 –	Átomos e Resíduos envolvidos nas interações de hidrogênio do C-Asp	43
Tabela 3 –	Átomos e Resíduos envolvidos nas interações de hidrogênio do O-Asp	44
Tabela 4 –	Átomos e Resíduos envolvidos nas interações de hidrogênio do C-Asn	44
Tabela 5 –	Átomos e Resíduos envolvidos nas interações de hidrogênio do O-Asn	46
Tabela 6 –	Valores dos erros médios absolutos obtidos para os parâmetros analisados, considerando diferentes protocolos de cálculo	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
ADP	Difosfato de Adenosina
ARB	Agentes Redutores Biológicos
ATP	Trifosfato de Adenosina
A β	Proteína Beta-Amiloide
Batophen	Batofenatrolina
BuChE	Butirilcolinesterase
ChAT	Colina Acetiltransferase
CQ	Clioquinol
DA	Doença de Alzheimer
DFT	Density Functional Theory (Teoria do Funcional da Densidade)
DM	Dinâmica Molecular
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
Fab	Fragment Antigen-Binding (Fragmento da Região de Ligação ao Antígeno)
FDA, EUA	Food and Drug Administration, Estados Unidos da América
INHHQ	8-Hidroxiquinolina-2-Carboxialdeído Isonicotinoíl Hidrazona
MPACs	Metal-Protein Attenuating Compounds (Compostos Atenuantes Metal-Proteína)
MQ	Mecânica Quântica
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
Ophen	O-Fenantrolina
PBT2	Dicloro-2-[(Dimetilamino)Metil]-8-Hidroxiquinolina
PCM	Polarizable Continuum Model (Modelo de Continuum Polarizável)
PDB	Protein Data Bank
PPA	Proteína Precursora Amiloide
Rg	Raio de Giro
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMSD	Root Mean Square Deviation (Desvio Quadrático Médio)
RMSF	Root Mean Square Fluctuation (Flutuação Quadrática Média)
ThT	Thioflavina-T

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	OBJETIVO GERAL.....	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
3.1	ALZHEIMER.....	18
3.2	MPACs	27
3.3	QUÍMICA COMPUTACIONAL E A DOENÇA DE ALZHEIMER	30
4	ANÁLISE CONFORMACIONAL DOS LIGANTES	34
4.1	METODOLOGIA.....	36
4.2	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
4.3	ANÁLISE CONFORMACIONAL DO C-ASP	49
5	LIGANTE COORDENADO COM O ÍON METÁLICO	51
5.1	METODOLOGIA.....	51
5.2	RESULTADO E DISCUSSÃO	51
6	INTERAÇÕES MOLECULARES	55
6.1	METODOLOGIA.....	56
6.2	RESULTADO E DISCUSSÃO	57
7	VALIDAÇÃO DOS PROTOCOLOS DE CÁLCULO DFT.....	63
7.1	METODOLOGIA.....	63
7.2	RESULTADOS E DISCUSSÕES	67
8	CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	76
	REFERÊNCIAS.....	78
	APÊNDICE A – RMSD médio da estrutura O_{DPro}-Asp	91
	APÊNDICE B – Parâmetro de Houser calculado para o composto [CASP-Cu]...92	
	APÊNDICE C – Raio de Giro médio da proteína Aβ(1-16).....	94
	APÊNDICE D – A Área de Superfície Acessível ao Solvente da proteína AB(1-16).....	95
	APÊNDICE E – Erros médios absolutos de cada parâmetro analisado.....	96
	ANEXO A – Parâmetro de Houser	97

1 INTRODUÇÃO

Mais de cem anos após a descoberta da doença de Alzheimer (DA), ela permanece um desafio significativo em escala global (Goedert; Spillantini, 2006). O envelhecimento da população acoplado com a falta de um tratamento efetivo, coloca a doença em um patamar crítico no que diz respeito à saúde pública mundial, resultando em elevados custos para os sistemas de saúde, além de gerar preocupações com a qualidade de vida dos idosos, grupo mais atingido (Evans-Lacko et al., 2024). Em 2019, estima-se que aproximadamente 57 milhões de pessoas foram acometidas por essa patologia, com previsões indicando um aumento significativo para cerca de 152 milhões de indivíduos afetados em todo o mundo até 2050 (Nichols et al., 2022).

No Brasil, os números correspondem a estimativa de 1,8 milhões de pessoas em 2019, com uma projeção de 5,6 milhões de casos em 2050 (Nichols et al., 2022). Entre os anos de 2000 e 2019, foram registradas 211.658 mortes atribuídas à enfermidade (Paschalidis et al., 2023).

Com o intuito de reverter o quadro atual, a *Food and Drug Administration* (FDA, EUA) aprovou, até o primeiro semestre de 2024, oito medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer. Entre eles estão aducanumab, lecanemab, donepezila, rivastigmina, galantamina, memantina, memantina combinada com donepezila e o brexpiprazol. Vale destacar que este último não está diretamente relacionado ao tratamento do Alzheimer, sendo um antipsicótico atípico aprovado com o objetivo de acalmar os pacientes. Devido aos seus potenciais efeitos colaterais, o uso do brexpiprazol requer cautela (ALZHEIMER'S..., 2024).

Em julho de 2024, a FDA aprovou o donanemabe (Mintun et al., 2023; U.S. Food; Administration, 2024a). No mesmo mês, foi aprovada a benzgalantamina, um pró-fármaco da galantamina, desenvolvido com o objetivo de aumentar a tolerabilidade do tratamento pelos pacientes (Li et al., 2025; Maelicke et al., 2010; U.S. Food; Administration, 2024b). Por outro lado, o aducanumabe foi descontinuado devido aos altos custos de produção, os quais não se justificavam diante de sua eficácia limitada (2024 ALZHEIMER'S...,2024; Beshir et al., 2022).

No Brasil são utilizados donepezila, galantamina, rivastigmina, memantina combinada com donepezila e a memantina (Brasil, 2025). Além desses

medicamentos, o suvorexanto também pode ser indicado no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer, sendo sua principal finalidade o alívio da insônia, e não necessariamente o tratamento direto da demência associada à DA (2024 ALZHEIMER'S..., 2024).

Apesar do tratamento oferecido, a doença não possui um tratamento efetivo (2024 ALZHEIMER'S..., 2024), e isso se deve ao desconhecimento de sua causa exata, sendo conhecidos apenas alguns biomarcadores relacionados a diversos processos patológicos. Dentre muitos outros, o principal deles é a formação de placas proteicas extracelulares, formadas pela proteína beta-amiloide ($A\beta$) (Murphy; Buzinova; Johnson, 2024).

Nessas placas, observa-se uma concentração significativa de metais, como cobre e ferro, o que sugere a possibilidade de outra hipótese: a metálica ou a do estresse oxidativo. Isso se deve ao fato de que esses íons metálicos, coordenados com a $A\beta$, podem participar de reações redox e, conseqüentemente, aumentar a concentração de espécies reativas de oxigênio (EROs) no cérebro. Além disso, esse complexo metálico também é conhecido como uma das formas oligoméricas da proteína, que é mais neurotóxica quando comparada à forma polimérica da mesma (Huang; Wei; Shen, 2014).

Em relação a essa hipótese, os agentes quelantes de metais como o ácido gulurônico, um oligosacarídeo natural derivado de algas, têm se mostrado promissores, pois apresentam a capacidade de quelar o íon $Cu(II)$ e de reduzir a produção de EROs no cérebro (Shen et al., 2023). Assim como derivados de isatina têm sido investigados com o objetivo de competir com a beta-amiloide pela coordenação de íons metálicos, especialmente os íons $Cu(II)$ e $Zn(II)$ (Wegermann et al., 2023). Até mesmo quelantes para o cobre monovalente estão sendo investigados a fim de diminuir o estresse oxidativo no cérebro (Rulmont et al., 2024).

Esse contexto abre novas perspectivas de pesquisa para o desenvolvimento de terapias eficazes, como por exemplo, estudos sobre sistemas que inibem a interação indesejada entre metal e proteína e reintegram esses metais ao organismo. Sendo esses compostos denominados do inglês metal-protein attenuating compounds (MPACs), ou compostos atenuantes metal-proteína. Essas moléculas são capazes de atenuar essa ligação entre o peptídeo e o metal, complexando-se com o íon metálico e devolvendo-o a outro ambiente biológico de modo que ele possa desempenhar sua função normalmente (Ritchie; Bush; Masters, 2004).

Íons metálicos, como o cobre, ao se coordenarem à A β , podem gerar EROs (Hureau; Faller, 2009). Diante disso, os MPACs surgem como uma abordagem eficaz para reduzir a interação entre o cobre e a A β (Carvalho et al., 2023). Dentre as possíveis drogas, os peptídeos se destacam como promissores para essa finalidade devido às suas estruturas e à seletividade pelo cobre, principalmente por meio dos imidazóis das histidinas, o que pode representar uma relevante estratégia no combate à oligomerização da proteína beta-amiloide. Além disso, apresentam grande potencial como fármacos, graças à sua alta biocompatibilidade e à baixa probabilidade de causarem respostas imunogênicas (Asadbegi; Shamloo, 2021; Hu et al., 2016; Singh et al., 2024).

Estudar essas espécies com o íon Cu(II), tanto com ligantes quanto com a proteína A β , representa um desafio devido à natureza paramagnética dos complexos formados por esse íon. Dito isso, estudos computacionais podem auxiliar nesse processo, como por exemplo, complementando a análise estrutural do composto [Cu(II)-A β] por meio de simulações de Dinâmica Molecular (DM) (Abelein et al., 2022).

Assim como para avaliar sua estabilidade, Alí-Torres e colaboradores (2011) realizaram um estudo das interações moleculares entre o cobre e o fragmento A β (1-16), utilizando modelagem por homologia e métodos de mecânica quântica (MQ). Os resultados obtidos forneceram informações valiosas sobre a geometria, estabilidade e preferências de ligação, além de abrirem novas perspectivas para o desenvolvimento de ligantes terapêuticos inovadores, com potencial de atuação como quelantes no tratamento da doença de Alzheimer (Alí-Torres et al., 2011).

A busca pela compreensão desse sistema, embora desafiadora, não é recente, e a química computacional tem desempenhado um papel fundamental na investigação das interações entre metais e a beta-amiloide e/ou possíveis ligantes que possam impedir essa coordenação, fornecendo informações essenciais para o desenvolvimento de agentes quelantes no contexto da hipótese metálica na neurodegeneração. Tais análises podem ser realizadas por meio de cálculos clássicos, como *docking* (Pradhan et al., 2020; Wegermann et al., 2023) e Dinâmica Molecular (ASADBEGI; SHAMLOO, 2021), além de cálculos quânticos, incluindo a utilização da teoria do funcional da densidade do inglês *Density Functional Theory* (DFT) (Puentes-Díaz et al., 2023).

Em vista disso, o presente projeto analisou a conformação estrutural de cinco decapeptídeos propostos como MPACs por Caballero e colaboradores (2020),

denominados pelos autores como C-Asp, O-Asp, O_{DPro}-Asp, C-Asn e O-Asn. Os nomes estão associados às suas conformações e sequências peptídicas relatadas no Quadro 1.

Além disso, avaliou-se computacionalmente a atividade atenuante da interação metal-proteína do decapeptídeo cíclico com o aspartato em sua estrutura, denominado C-Asp. Para alcançar esse objetivo, outro propósito deste trabalho é estabelecer um protocolo de cálculo baseado em DFT eficiente para avaliar a estabilidade desse ligante.

Quadro 1 – Sequências peptídicas dos decapeptídeos estudados

Peptídeo	Sequência (X ₁ ---X ₁₀)
C-Asp	Ciclo(GDWHPGHKHP)
O-Asp	Ac-GDWHPGHKKG-NH ₂
O _{DPro} -Asp ^a	Ac-GDWH ^D PPHKHG-NH ₂ ^a
C-Asn	Ciclo(GQWHPGHKHP)
O-Asn	Ac-GQWHPGHKKG-NH ₂

Nota: ^{aD}P indica a prolina com a configuração D. Fonte: (Caballero et al., 2020)

2 OBJETIVOS

Como visto, os métodos computacionais estão sendo empregados na elucidação de novos fármacos contra a doença de Alzheimer. Neste relato, esses métodos serão utilizados principalmente para identificar possíveis moléculas que atuem contra a hipótese metálica e que possam, futuramente, ser bons candidatos a fármacos para o tratamento dessa demência. Portanto, para atingir essa finalidade, o trabalho foi dividido em objetivo geral e objetivos específicos.

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia de decapeptídeos em atuarem como agentes quelantes do Cu(II) na estrutura de agregados $A\beta$, ilustrando seu modo de ação como composto atenuante da interação metal-proteína (MPAC), e assim, sua capacidade como possível fármaco no combate ao Alzheimer.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar possíveis conformações dos decapeptídeos, intitulados C-Asp, O-Asp, ODPro-Asp, C-Asn e O-Asn, através de dinâmica molecular na ausência dos íons Cu(II).
- Investigar através de DM o comportamento do ligante na presença do metal.
- Validar um protocolo de cálculo a fim de analisar através de métodos da MQ essa estabilidade.
- Estudar a estabilidade desses ligantes como potenciais agentes contra a hipótese metálica do Alzheimer e possível agente terapêutico utilizando cálculo DFT.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A doença de Alzheimer é caracterizada por sua alta complexidade, já que sua causa permanece desconhecida e há apenas hipóteses para explicar os fenômenos que ocorrem ao longo do seu desenvolvimento. Neste estudo, destaca-se a hipótese metálica, que investiga o uso de MPACs com o objetivo de atenuar a interação entre a proteína beta-amiloide e o íon cobre. Assim, com base nos MPACs propostos por Caballero e colaboradores (2020), este trabalho realiza uma análise computacional desses compostos. Esta seção apresenta uma discussão detalhada sobre os tópicos abordados ao longo desta dissertação.

3.1 ALZHEIMER

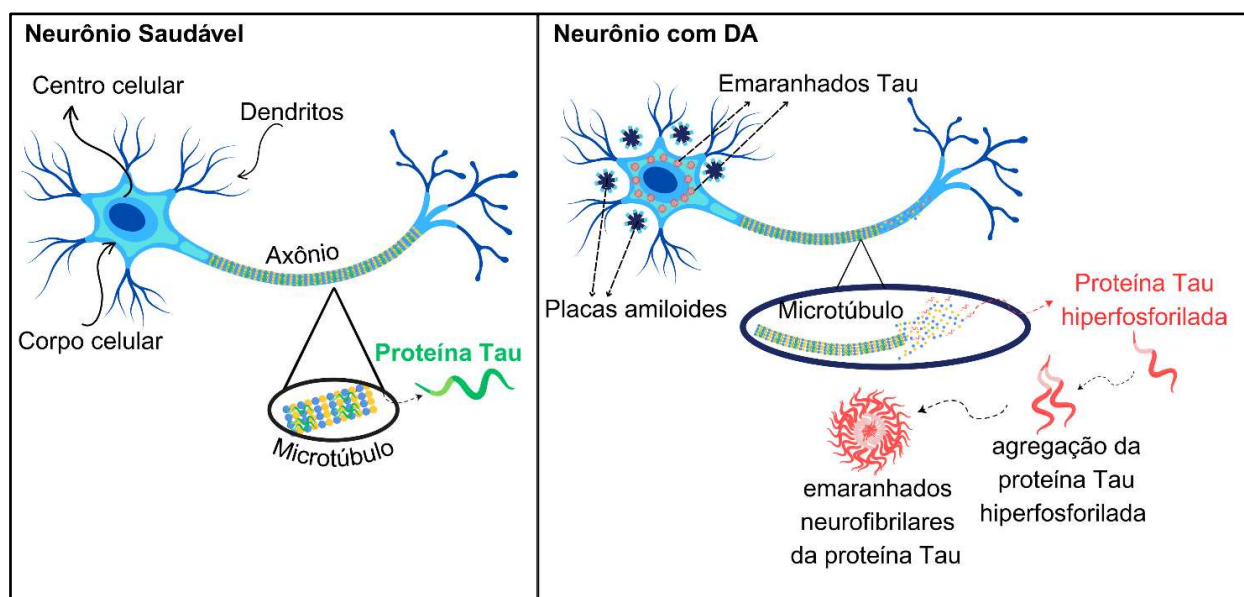
A doença de Alzheimer é a principal responsável pela demência no mundo, atingindo, principalmente, pessoas acima dos 65 anos. Atualmente, não há tratamento definitivo capaz de curar a condição, sendo as terapias disponíveis voltadas apenas para o controle dos sintomas nos estágios iniciais (2024 ALZHEIMER'S..., 2024).

Esse cenário se deve ao fato de que as causas precisas da doença não são compreendidas. No entanto, diversos fatores indicam o desenvolvimento da neurodegeneração, como a formação de placas insolúveis no espaço extracelular cerebral, conhecidas como placas senis (Hardy; Selkoe, 2002), e a presença de emaranhados neurofibrilares da proteína tau no interior das células (AVILA et al., 2004). Além disso, observa-se a desregulação da homeostase metálica (Kim; Lim; Kim, 2018), o aumento do estresse oxidativo (Sakakibara; Kawai, 2020), a redução da atividade colinérgica (Hampel et al., 2018), a neuroinflamação (Onyango et al., 2021), entre outros processos associados.

Um dos processos intracelulares mencionados é a presença de proteína tau hiperfosforilada. A proteína tau é predominantemente encontrada nos axônios, onde sua principal função é estabilizar os microtúbulos. Estes filamentos, além de diversas outras funções, são responsáveis pelo transporte de vesículas sinápticas. A fosforilação da proteína tau é um processo natural nos neurônios, que ocorre por meio da transferência de um grupo fosfato do ATP (trifosfato de adenosina) para a proteína, resultando na formação de ADP (difosfato de adenosina). No entanto, em doenças neurodegenerativas, ocorre a hiperfosforilação dessa proteína, na qual a fosforilação

ultrapassa os níveis da homeostase, levando à formação de emaranhados. Além dos emaranhados, uma outra consequência da hiperfosforilação é a desintegração dos microtúbulos, o que compromete o transporte de vesículas sinápticas e, conseqüentemente, prejudica a comunicação neuronal (Chen; Yu, 2023; Gao et al., 2018). Esse mecanismo está ilustrado na Figura 1.

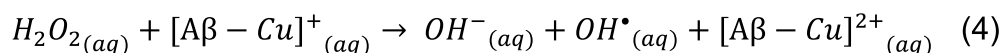
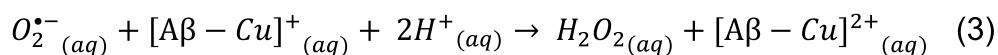
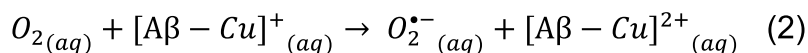
Figura 1 – Mecanismo de hiperfosforilação da proteína Tau e características de um neurônio portador da DA



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Outro biomarcador predominante presente na Figura 1 é a formação de placas amiloides. A hipótese da cascata amiloide é a principal teoria associada à patologia, na qual a elevada concentração dessas placas altera a homeostase do cérebro, desencadeando a DA. Essas placas resultam da agregação de fragmentos da proteína A β , que se acumulam no espaço extracelular do tecido cerebral. A formação de A β é provocada pela clivagem da proteína precursora amiloide (PPA) pela β -secretase, em vez da α -secretase, conforme ilustrado na Figura 2. Embora esse processo também ocorra em pessoas saudáveis, em pacientes com DA ele acontece em concentrações mais elevadas (Hardy; Higgins, 1992; Mormino, 2014; Wilquet; Strooper, 2004).

Esse íon é redox ativo e ao se coordenar com a A β catalisa a formação de espécies reativas de oxigênio, conforme ilustrado nas reações 1-4 (Puentes-Díaz et al., 2023).

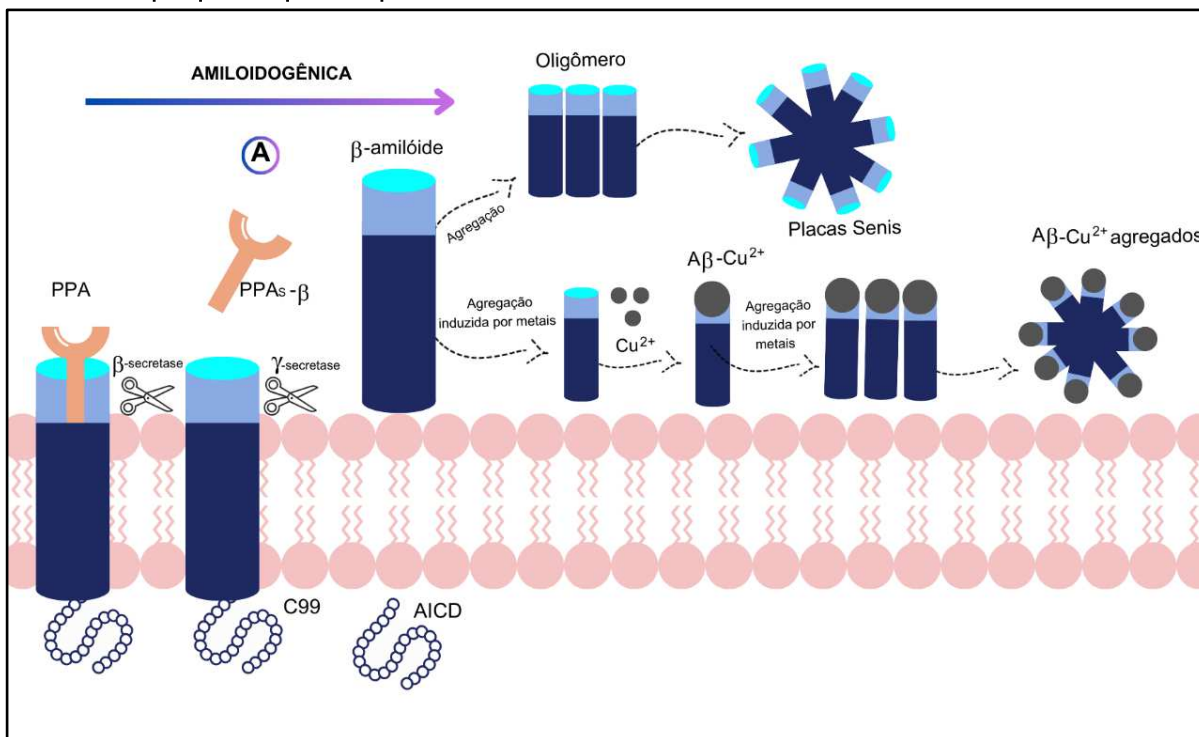


Essas reações ilustram o possível mecanismo envolvido na formação das EROs. Inicialmente, o Cu(II) coordena-se com a proteína amiloide e, posteriormente, é reduzido por Agentes Redutores Biológicos (ARB). A espécie A β -Cu⁺ reduz o oxigênio molecular presente no organismo (O₂) a superóxido (O₂^{•-}), que, por sua vez, é também reduzido por íons Cu(I) a peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Este, então, é reduzido, formando o radical hidroxila (•OH). As espécies formadas contribuem para o aumento da neuroinflamação e do estresse oxidativo.

Esses íons metálicos, além de catalisarem a formação de espécies tóxicas ao se coordenarem com a A β , também contribuem para aceleração da formação das espécies oligoméricas do peptídeo, conforme ilustrado na Figura 3. Essa forma é mais neurotóxica do que as placas senis, pois interfere nas sinapses neuronais (Abelein, 2023).

Íons como cobre e ferro têm a capacidade de gerar EROs, enquanto o zinco está principalmente envolvido na formação das espécies oligoméricas (Alies et al., 2013). Em portadores da doença, é observada uma deficiência na função biológica desses íons metálicos, o que resulta, consequentemente, em uma disfunção na homeostase metálica. Assim, além de causar estresse oxidativo e a formação de espécies oligoméricas, essa complexação também está relacionada à deficiência de íons endógenos no sistema nervoso central (Ayton; Lei; Bush, 2013; Xu et al., 2017). A Figura 3 pode ser interpretada como continuação da Figura 2 e ilustra o mecanismo esperado de agregação mediada por metais.

Figura 3 – Via amiloidogênica, com ênfase na agregação mediada por metais, conforme proposto pela hipótese metálica



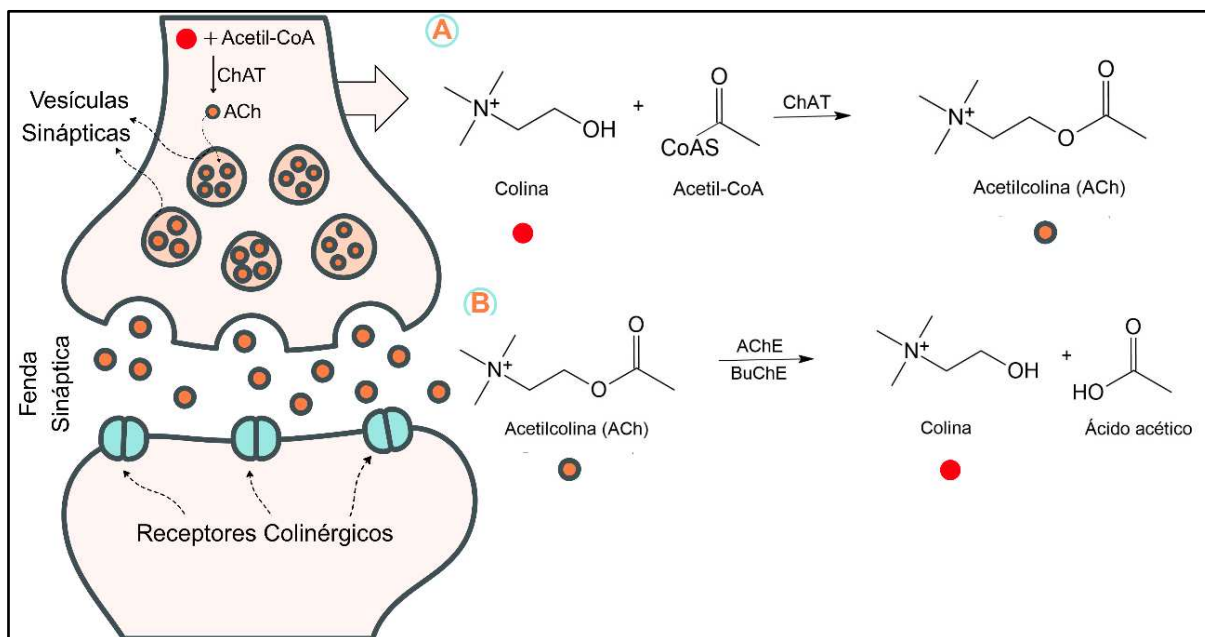
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Essa doença caracteriza-se pela perda progressiva de memória e comprometimento das funções cognitivas. Diversos estudos indicam que, em casos de neurodegeneração, incluindo a Doença de Alzheimer, ocorre uma disfunção das atividades colinérgicas, particularmente associada à redução dos níveis de acetilcolina (ACh), um neurotransmissor essencial para a neurotransmissão e para processos cognitivos, como aprendizagem, memória e outras funções cognitivas. A ACh é hidrolisada pelas enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE). A deficiência de acetilcolina foi proposta como uma das principais hipóteses para o desenvolvimento da doença, conhecida como hipótese colinérgica, sendo uma das primeiras a ser investigada no contexto da neurobiologia da DA (Falco et al., 2015; Zhou; Huang, 2022).

A acetilcolina é sintetizada no neurônio pré-sináptico a partir da colina e da acetil-coenzima A, por meio da ação da enzima colina acetiltransferase (ChAT), como demonstrado na Figura 4A. Após sua síntese, a ACh é armazenada em vesículas e liberada na fenda sináptica. Uma vez liberada, a ACh liga-se aos receptores colinérgicos presentes na membrana do neurônio pós-sináptico, promovendo sua

ativação. Após exercer sua função, as moléculas de acetilcolina dissociam-se dos receptores e são rapidamente degradadas pelas enzimas AChE e BuChE, que catalisam a reação de hidrólise da ACh em colina e ácido acético (Figura 4B). A colina resultante é reutilizada na biossíntese de novas moléculas de acetilcolina, reiniciando assim o ciclo colinérgico. Inibidores de colinesterases têm se mostrado promissores, uma vez que inibem a reação de hidrólise da ACh e aumentam a concentração desse neurotransmissor, prolongando a comunicação entre os neurônios e reduzindo os danos cognitivos. Essa abordagem, embora promissora, é apenas paliativa, ou seja, reduz apenas os sintomas (Chen et al., 2022).

Figura 4 – Mecanismo de sinapse colinérgica demonstrando a reação de síntese (A) e hidrólise (B) da Acetilcolina (ACh)



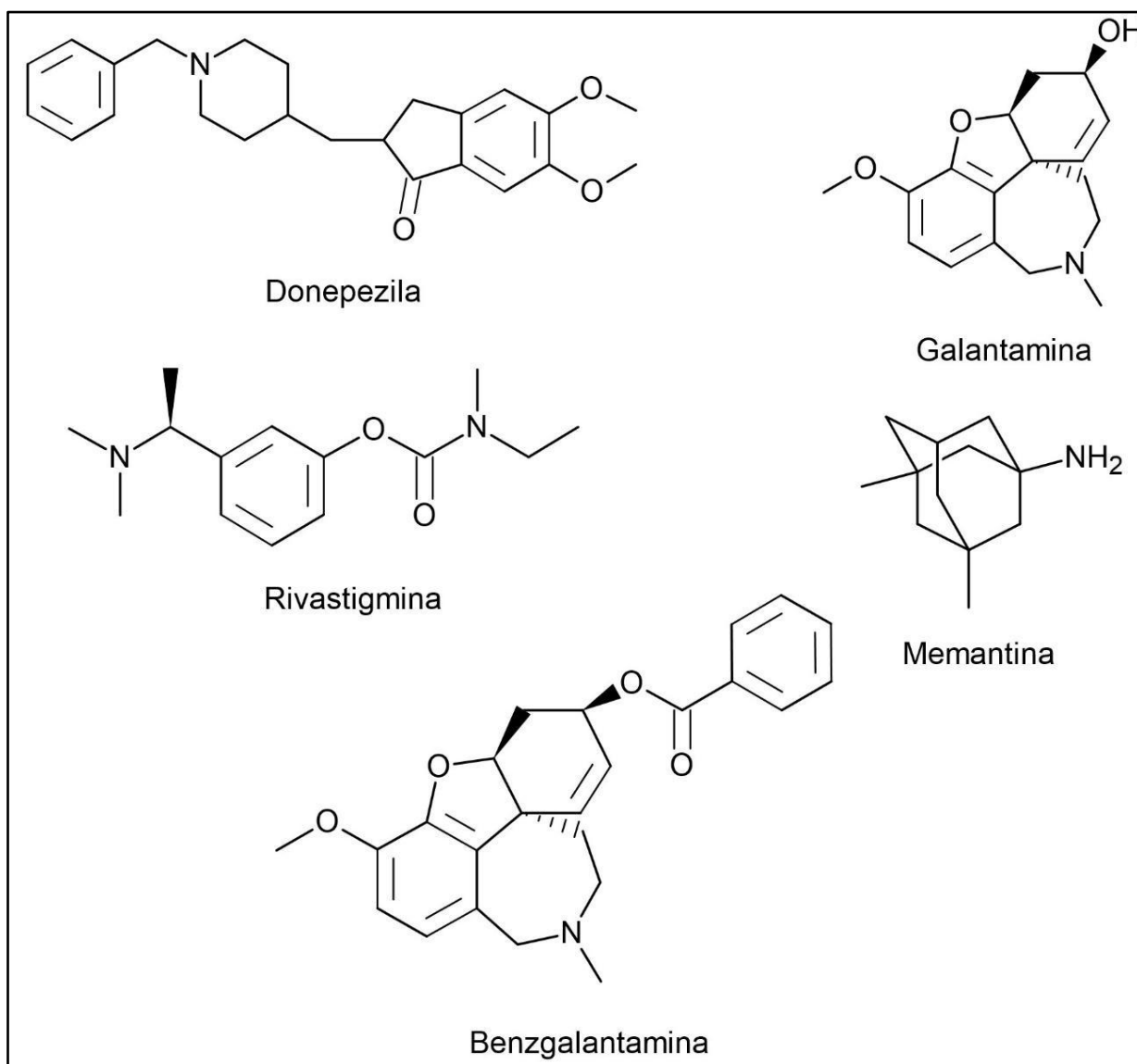
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

A maioria dos medicamentos atualmente disponíveis são direcionados a inibir a acetilcolinesterase, como o donepezila e galantamina, na qual suas estruturas estão apresentadas na Figura 5. A rivastigmina, Figura 5, além de inibir a acetilcolinesterase, também bloqueia a butirilcolinesterase (Anand; Singh, 2013).

Outro medicamento aprovado é a memantina, Figura 5, um antagonista dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), cuja ativação excessiva é explicada pela hipótese glutamatérgica. Essa hipótese descreve a disfunção do metabolismo celular, que resulta em altas concentrações de glutamato. O excesso de glutamato ativa de

maneira exagerada os receptores NMDA, elevando as concentrações de cálcio nos neurônios e causando sua disfunção, o que pode levar até a morte celular (Falco et al., 2015; Parsons; Stöffler; Danysz, 2007).

Figura 5 – Estruturas dos inibidores da colinesterase e do antagonista dos receptores NMDA, aprovados para o tratamento do Alzheimer



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

A memantina combinada com donepezila, é um medicamento aprovado que compila a ação de dois, na qual ambos os medicamentos atuam de maneira complementar. Essa combinação age em duas frentes de combate à doença: o antagonismo dos receptores NMDA e a inibição da AChE (Calhoun et al., 2018). Esse tipo de estratégia, que visa atuar em múltiplos alvos, é uma das promessas para o

desenvolvimento de futuras terapias farmacológicas para essa patologia complexa (Pathak; Kabra, 2024).

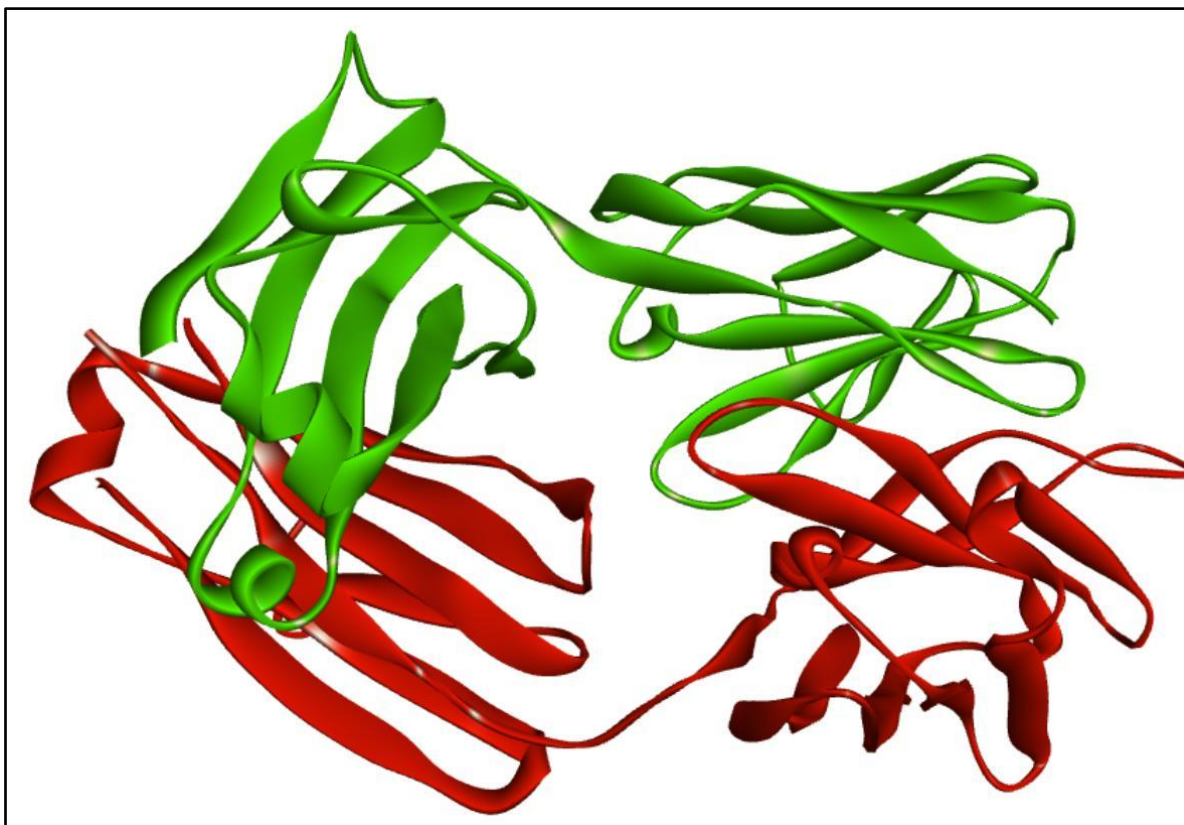
Além dessa estratégia, outra abordagem adotada é a modificação estrutural das moléculas com o objetivo de melhorar sua absorção e eficácia. A Benzgalantamina, Figura 5, aprovada pela FDA em 2024, é o éster benzoico da galantamina, desenvolvido para aumentar a absorção do fármaco e reduzir seus efeitos colaterais (Li et al., 2025; Maelicke et al., 2010; U.S. Food; Administration, 2024b).

Em 2021, a FDA aprovou o Aducanumabe, um anticorpo monoclonal direcionado às placas de β -amiloide, marcando a primeira vez que um medicamento é especificamente desenvolvido para atacar as placas senis (2024 ALZHEIMER'S..., 2024). A Figura 6 mostra o fragmento Fab (do inglês *Fragment antigen-binding*) do Aducanumabe, no qual a cadeia leve está representada em verde, a cadeia pesada em vermelho. Essa estrutura foi apresentada por Arndt e colaboradores, sendo adaptada da estrutura publicada no *Protein Data Bank* (PDB), sob o código 6CNR (Arndt et al., 2018).

O Aducanumabe, um anticorpo monoclonal desenvolvido por tecnologia recombinante, apresenta maior seletividade por agregados e fibrilas, baixa afinidade pela forma monomérica e capacidade de reconhecer diversas variações conformacionais da proteína A β . Hipotetiza-se que, ao se ligar à proteína amiloide, o Aducanumabe ative o sistema imunológico, promovendo a fagocitose dessas espécies, o que pode explicar a redução das placas amiloides no cérebro com o uso do medicamento (Arndt et al., 2018; Sevigny et al., 2016).

Outro anticorpo monoclonal aprovado para essa finalidade foi Lecanemabe, aprovado pela FDA em 2023. Seu sistema de imunodepleção é semelhante ao Aducanumabe mas este por sua vez possui maior afinidade e seletividade por protofibrilas A β solúveis em comparação com o anterior. Essa característica permite ao Lecanemabe interferir precocemente no processo de agregação amiloide, retardando a formação de placas e contribuindo parcialmente para a depuração de depósitos existentes. Essa atuação em múltiplas formas de A β pode estar relacionada à eficácia cognitiva superior observada nos estudos clínicos em relação ao Aducanumabe. (Chowdhury; Chowdhury, 2023; Lord et al., 2009; Söderberg et al., 2023).

Figura 6 – Fragmento Fab do Aducanumabe



Fonte: adaptada do PDB 6CNR (ARNDT et al., 2018)

Nota: Cadeia leve (verde) e cadeia pesada (vermelha)

Nessas circunstâncias, o mais novo medicamento aprovado pela FDA é o donanemabe, também um anticorpo monoclonal com o mesmo mecanismo de mitigação das placas $A\beta$, porém com maior seletividade por placas já maduras. Isso se deve ao fato de seu epítipo-alvo ser uma modificação específica da $A\beta$, o piroglutamato N-terminal ($A\beta_{p3-x}$), presente predominantemente em placas já formadas. Por esse motivo, esse anticorpo apresenta maior seletividade por placas em comparação aos outros dois previamente mencionados. (DeMattos et al., 2012; Lowe et al., 2021).

Embora essa abordagem seja promissora, os três medicamentos são indicados apenas para o estágio inicial da doença. A remoção dessas placas está associada a um menor comprometimento cognitivo, mas, assim como ocorre com outras terapias disponíveis, não representa a remissão da doença, e sim um retardo em sua progressão (Budd Haeberlein et al., 2022; Mintun et al., 2021; Sevigny et al., 2016; Van Dyck et al., 2023). O Aducanumabe, embora tenha sido inicialmente desenvolvido com esse propósito, foi descontinuado devido à ausência de evidências substanciais

de benefícios, com os custos e os efeitos adversos não justificando a continuidade de sua produção (2024 ALZHEIMER'S..., 2024; Beshir et al., 2022; Tanzi, 2021).

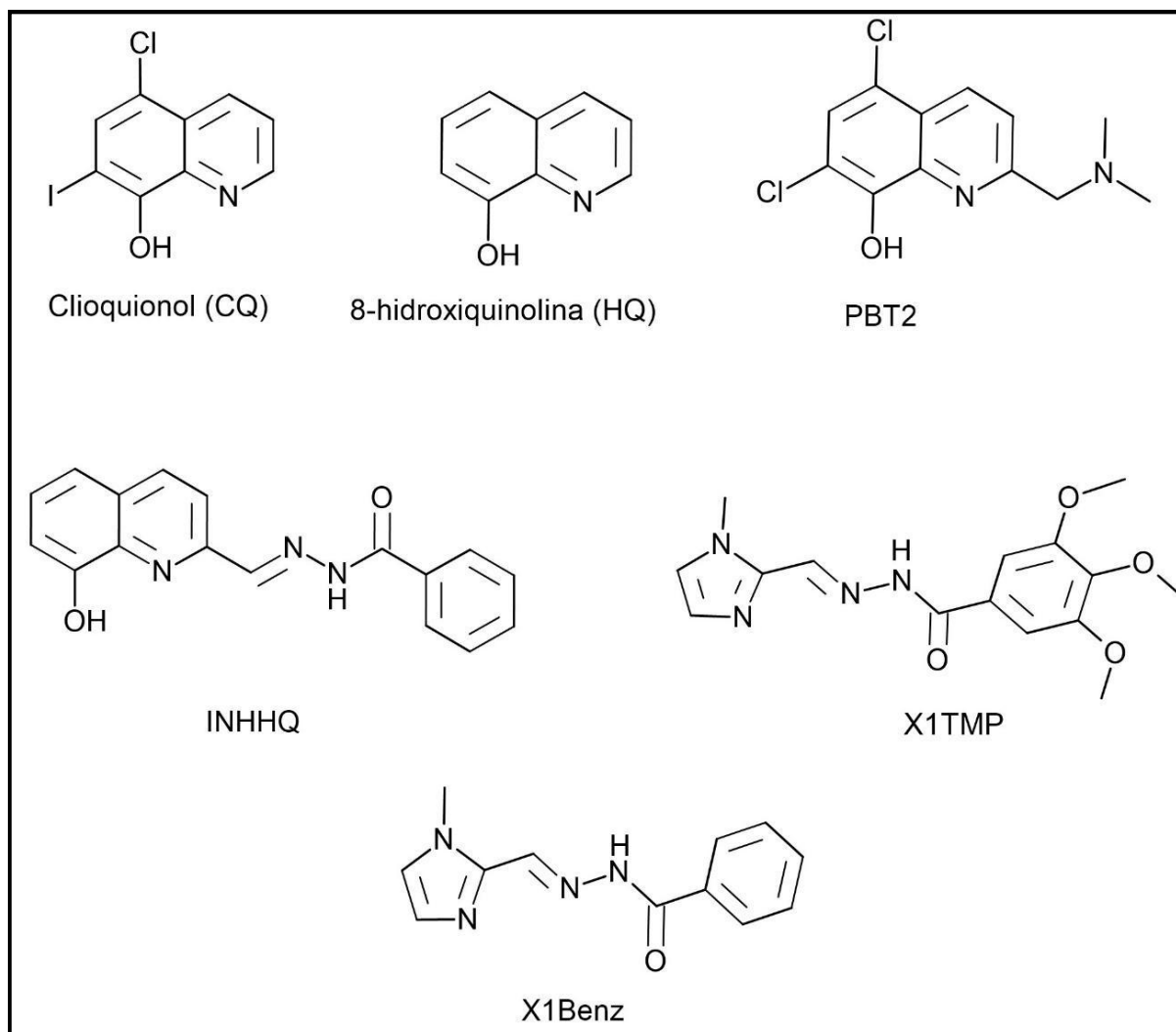
Ainda que já se observem avanços significativos em direção ao desenvolvimento de tratamentos eficazes, a realidade de uma solução definitiva está distante. A reversão completa do quadro clínico representa um objetivo a ser atingido. Dessa forma, abordagens terapêuticas que buscam atuar em múltiplos alvos dessa patologia se apresentam como promissoras, uma vez que não se compreende plenamente o evento inicial que desencadeia toda a cascata de alterações patológicas associadas à doença (Pathak; Kabra, 2024).

O foco das pesquisas tem sido frequentemente a proteína beta-amiloide, embora ainda não se tenha alcançado uma terapia eficaz. Portanto, é válido considerar outros eventos que ocorrem na doença, a fim de encontrar uma maneira de sanar a patologia. No contexto da hipótese metálica, diversos agentes quelantes têm sido estudados (Rulmont et al., 2024; Shen et al., 2023; Wegermann et al., 2023). No entanto, o desafio desses agentes está no fato de que, ao se coordenarem com os íons metálicos, também podem induzir uma deficiência desses na homeostase do sistema nervoso. Uma estratégia para mitigar esses efeitos é a utilização de quelantes suaves, que permitam a devolução dos íons metálicos ao seu funcionamento biológico. Esses compostos são conhecidos como *metal-protein attenuating compounds* (MPACs) (Ritchie; Bush; Masters, 2004), e serão discutidos na próxima seção.

3.2 MPACs

Os Compostos Atenuantes da Interação Metal-Proteína (MPACs) são substâncias promissoras no tratamento da DA, uma vez que visam regular a homeostase metálica e o estresse oxidativo característicos dessa condição. Um marco importante nos estudos sobre MPACs foi a molécula 5-cloro-7-iodo-8-hidroxiquinolina, também conhecida como clioquinol (CQ), ilustrada na Figura 7. Este medicamento, inicialmente utilizado para tratar infecções bacterianas, foi descontinuado após ser associado à síndrome de neurite óptica mielopática subaguda no Japão, durante a década de 1960 (Ritchie et al., 2003; Ritchie; Bush; Masters, 2004).

Figura 7 – MPACs mencionados neste trabalho



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Embora tenha gerado preocupações quanto à sua segurança, o clioquinol foi reconsiderado como uma possível terapia para a doença de Alzheimer, apresentando uma resposta significativa no que diz respeito à redução das placas amiloides, ao aumento da concentração do íon Zn^{2+} no cérebro de camundongos e à sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Esse composto tem afinidade moderada por íons metálicos, sendo crucial para dissociá-los dos resíduos de A β e permitir sua disponibilização no sistema biológico, especialmente o zinco (Ritchie et al., 2003; Ritchie; Bush; Masters, 2004).

Apesar das vantagens destacadas, o clioquinol não progrediu para a fase 3 dos testes clínicos, interrompendo seu desenvolvimento na fase 2, possivelmente devido a problemas de toxicidade associados aos benefícios observados (Ritchie et al.,

2003). No entanto, esses estudos abriram portas para a investigação de novos compostos promissores no tratamento da doença, especialmente os derivados quinolínicos, que atuam como atenuantes da interação metal-proteína. Um exemplo disso é o dicloro-2-[(dimetilamino)metil]-8-hidroxiquinolina (PBT2), mostrado na Figura 7.

O PBT2 demonstrou ser promissor no tratamento do Alzheimer, pois sua administração reduz os níveis solúveis de A β no cérebro e apresenta características que o tornam um excelente MPAC. Ele facilita o transporte de cobre e zinco através das membranas celulares, o que, por sua vez, melhora a homeostase desses metais no cérebro (Faux et al., 2010). Esse composto estava em fase de testes clínicos 2, embora não tenha avançado para a fase 3. Summers e colaboradores (2020) compararam esse composto coordenado com cobre com outros derivados quinolínicos e, entre os compostos analisados, o PBT2 apresentou maior afinidade pelo íon metálico, com a estequiometria 2:1. (Summers et al., 2020).

Além desses, o 8-hidroxiquinolina-2-carboxialdeído isonicotinoíl hidrazona (INHHQ) também apresenta boas características como MPAC, apresentando capacidade de interromper a interação entre íons metálicos como Zn²⁺ e Cu²⁺. Esse composto demonstrou habilidade em inibir a produção de EROs catalisada pela interação Cu-A β , o que potencializa sua indicação como um promissor fármaco para o tratamento da DA. No entanto, estudos adicionais são necessários para elucidar de forma mais detalhada o mecanismo de ação desse ligante (De Falco et al., 2020; De Freitas et al., 2013).

Outra classe de compostos promissores como candidatos a MPAC são as N-acilhidrazonas. Os compostos X1TMP e X1Benz, ilustrados na Figura 7 e propostos por Carvalho (2023) e colaboradores, mostraram-se promissores por apresentarem boa permeabilidade à barreira hematoencefálica. Além disso, esses compostos possuem a capacidade de mitigar a produção de EROs e prevenir a fibrilação da A β na presença de cobre, sugerindo que esses ligantes podem atuar como regulador da homeostase metálica. O ligante X1TMP contém um grupo trimetoxibenzilo relacionado à mescalina, enquanto o X1Benz é seu derivado não substituído (Carvalho et al., 2023).

Novos compostos e derivados dos mencionados estão sendo investigados como MPACs. Agentes quelantes de metais, como os discutidos na introdução, podem ser estudados como MPACs também, com o objetivo de restaurar a

homeostase metálica em indivíduos acometidos pela patologia. Outra classe de compostos em investigação como possíveis atenuantes da interação metal-proteína são os peptídeos, especialmente aqueles que contêm histidina em sua sequência, pois o imidazol desse resíduo favorece a coordenação com metais como o cobre.

Além disso, os peptídeos apresentam vantagens como biocompatibilidade, especificidade para determinados íons metálicos e a capacidade de estabilizar a coordenação com esses íons, de forma similar à interação dos íons com proteínas humanas, simulando um ambiente biológico natural (Caballero et al., 2020). Essa classe de moléculas será discutida ao decorrer da dissertação. Portanto, a utilização de MPACs para o tratamento da doença de Alzheimer apresenta-se como uma abordagem viável para os próximos estágios no desenvolvimento de novos fármacos para essa doença.

3.3 QUÍMICA COMPUTACIONAL E A DOENÇA DE ALZHEIMER

A química computacional desempenha um papel de grande relevância em diversas áreas da ciência, incluindo o desenvolvimento de novas terapias para a doença de Alzheimer. No contexto dos MPACs, o INHHQ, apresentado na Figura 7, foi investigado estruturalmente por meio de cálculos de DFT, com o objetivo de elucidar sua conformação. Os resultados obtidos foram consistentes com os dados experimentais de espectroscopia no infravermelho e Raman, utilizando o funcional B3LYP e a base 6-311+G(d,p), apresentando bons resultados para essa molécula (De Freitas et al., 2013). Outro estudo investigou derivados da 8-hidroxiquinolina com substituintes do tipo N-acil-hidrazona. Dentre os complexos analisados, o $[Zn(INHHQ)Cl_2]$ apresentou-se como o mais favorável, indicando que, entre os compostos dessa classe, o INHHQ é o mais apropriado para a coordenação com o íon Zn^{+2} . Neste estudo, também foi utilizado o funcional B3LYP juntamente com a base LANL2DZ (Silva et al., 2018).

Rimola e seus colaboradores enfatizaram a aplicação de derivados híbridos do clioquinol e da tioflavina-T (ThT) atuando como MPAC no tratamento da DA. Utilizando também o funcional B3LYP para o cálculo dos complexos com o íon $Cu(II)$. Os resultados obtidos indicaram que bons quelantes para esse íon devem possuir uma menor fração aromática (Rimola et al., 2011).

A platina, um metal amplamente estudado no tratamento de doenças como o câncer, também foi investigada em sua forma divalente para a DA, por meio de cálculos DFT, com o intuito de analisar sua interação com os resíduos da beta-amiloide e, assim, inibir sua oligomerização. Novato e colaboradores (2017) propuseram dois complexos metálicos de platina(II), ambos com os ligantes o-fenantrolina (ophen) e batofenatrolina (batophen), contendo dois cloretos em cada estrutura. Os dados estruturais foram obtidos utilizando também o funcional B3LYP e a base LANL2DZ para a platina, e 6-31G(d) para os demais átomos. A fim de melhorar os resultados relacionados à barreira de energia da reação proposta, foi realizado um cálculo de ponto único (*single-point*) com o funcional LC- ω PBE, utilizando as bases SDD(spdf) para a platina e 6-31+G(2df) para os outros átomos, mantendo a geometria e as correções previamente definidas. Além de validar o método para análise de complexos de platina com aminoácidos presentes na A β (metionina, lisina, histidina, glutamato, aspartato, asparagina, glutamina), os resultados mostraram que esses compostos possuem maior afinidade pelos resíduos de lisina e histidina, sugerindo uma possível inibição da oligomerização do peptídeo por meio da interação com esses resíduos (Novato et al., 2017).

Compostos semelhantes foram investigados pelo grupo de Turner (2018) com o objetivo de analisar a interação de compostos de platina(II) com o resíduo N-terminal da proteína A β (1-16), região onde ocorre a interação com o metal. A maior parte das dinâmicas computacionais foi conduzida na ordem de microssegundos, alcançando um equilíbrio aproximadamente aos 100 nanossegundos. Durante as simulações, foi observada uma mudança conformacional do peptídeo à medida que se coordenava ao complexo metálico, especialmente nos resíduos de histidina (Turner et al., 2018).

Em estudos subsequentes realizados pelo grupo, também foi investigada a interação desses resíduos com outros metais divalentes, como cobre, zinco e ferro. As dinâmicas computacionais realizadas atingiram o equilíbrio entre 100 e 300 ns. As implicações conformacionais observadas foram semelhantes para cobre e zinco, como era esperado, enquanto o ferro causou mudanças conformacionais mais distintas em comparação aos outros metais (Turner; Mutter; Platts, 2019). Também investigou-se o papel dos íons de cobre e dos complexos de platina na interação com a forma mais prevalente da proteína, a forma A β (1-42) (Mutter et al., 2018).

Uma questão de relevância é a DA de início precoce, que afeta indivíduos em idades mais jovens do que o usualmente esperado. Esse tipo de DA é frequentemente

hereditário, sendo causado por mutações genéticas no gene responsável pela codificação da PPA. Além disso, o íon cobre pode interagir com as formas mutantes da beta-amiloide, e estudos de dinâmica molecular demonstram que a interação do cobre tanto com a A β natural quanto com as mutantes apresenta variações significativas, as quais não se restringem a regiões locais, mas afetam toda a estrutura da proteína, o que pode acelerar ou retardar a agregação (Kennedy-Britten; Al-Shammari; Platts, 2021).

Roldán-Martín e seu grupo (2024) utilizaram técnicas semelhantes para estudar diversas formas mutantes da proteína A β , investigando os efeitos de sua agregação e o papel de íons metálicos como Cu(II) e Al(III) nesse processo. Segundo o estudo, os íons metálicos influenciam mais a estrutura peptídica do que as mutações. Algumas mutações favorecem a coordenação metálica, enquanto outras não. Na abordagem da DM clássica, foram realizadas simulações com o campo de força AMBER ff14SB, combinado com o campo de força TIP3P (Roldán-Martín; Sodupe; Maréchal, 2024).

Gómez-Castro e colaboradores (2024) investigaram, por meio de dinâmica molecular, a influência de íons metálicos em diferentes estruturas de placas A β , compostas por 36, 48 e 188 fitas de monômeros, além de duas variantes mutadas da proteína A β , conforme demonstrado no Quadro 2. A mutação D7N, conhecida como mutação Tottori, é uma mutação familiar, enquanto a outra variante, encontrada em roedores (R5G, Y10F, H13R), é considerada não amiloidogênica, pois não forma fibrilas com facilidade (Gómez-Castro; Quintanar; Vela, 2024).

O estudo foi conduzido por meio de simulações de 100 ns, com uma réplica estendida para 200 ns. O aumento no número de fitas amplificou a tendência à formação de folhas β , o que se correlaciona com maior estabilidade e toxicidade dos agregados de A β . A região N-terminal do A β , rica em resíduos ácidos, forma estruturas de folha β que orientam esses resíduos para uma única face da cadeia, criando um domínio ácido. Esse domínio atrai cátions e influencia o dobramento da cadeia N-terminal, o que pode promover a agregação amiloide. A mutação D7N favorece a formação de folhas β e a acumulação de Zn $^{2+}$, enquanto a sequência de roedores inibe essas formações e mostra seletividade por Na $^{+}$. A formação de folhas β na região N-terminal está relacionada à capacidade de acumular metais, um possível mecanismo que explica a alta afinidade por metais observada em placas amiloides (Gómez-Castro; Quintanar; Vela, 2024).

Quadro 2 – Sequências peptídicas das variantes A β ₄₂ no estudo de Gómez-Castro e colaboradores (2024)

A β ₄₂ humana (<i>wild-type</i>)	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA
Tottori (D7N)	DAEFRHNSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA
Roedor (R5G, Y10F, H13R)	DAEFGHDSGFVVRHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Abordagens multialvo, como mencionado, representam uma estratégia promissora para o desenvolvimento de novos fármacos no combate à DA. Derivados de isatina têm sido investigados, sendo que os compostos hidrazônicos se destacam como agentes quelantes, mostrando-se mais promissores do que as bases de Schiff. Além disso, os estudos indicaram que essas hidrazonas apresentam maior afinidade pelo cobre em comparação ao zinco. A abordagem metálica foi explorada experimentalmente, e, por meio de simulações de *docking* molecular, foram avaliadas as hidrazonas Isahpy e Isahim como possíveis moduladoras da agregação da proteína A β . As interações desses ligantes com o agregado de três fitas da A β (1-16) foram analisadas, e as fortes interações formadas por essas moléculas indicaram que, especialmente o Isahim, tem a capacidade de inibir a oligomerização da A β (Wegermann et al., 2023).

Essa pequena revisão abordou a aplicação dos cálculos computacionais, especialmente no estudo de íons metálicos, destacando tanto a interação desses íons com os ligantes quanto com a proteína beta-amiloide. A elucidação dos sítios de coordenação representa um grande desafio, especialmente no caso do cobre(II), um metal paramagnético cuja caracterização do sítio de coordenação é desafiadora. Além disso, os cálculos computacionais podem fornecer novas elucidações sobre os mecanismos de geração de EROs, sendo que, por meio da análise do potencial de redução padrão, é possível determinar o potencial de redução dessas moléculas. Também é possível avaliar estabilidade e reatividades desses compostos (Alí-Torres et al., 2015; Arrigoni et al., 2022; Mirats et al., 2016; Strodel; Coskuner-Weber, 2019).

Nesse contexto, a estratégia computacional adotada neste estudo é direcionada para a determinação estrutural dos ligantes por meio de dinâmica molecular. Além disso, as interações entre a proteína A β e um dos ligantes (C-Asp) serão investigadas utilizando as técnicas de *docking* molecular e dinâmica molecular.

Complementarmente, o cálculo DFT será empregado para analisar a estabilidade do ligante em questão, considerando a reação $[A\beta - Cu] + CAsp \rightarrow [CAsp - Cu] + A\beta$.

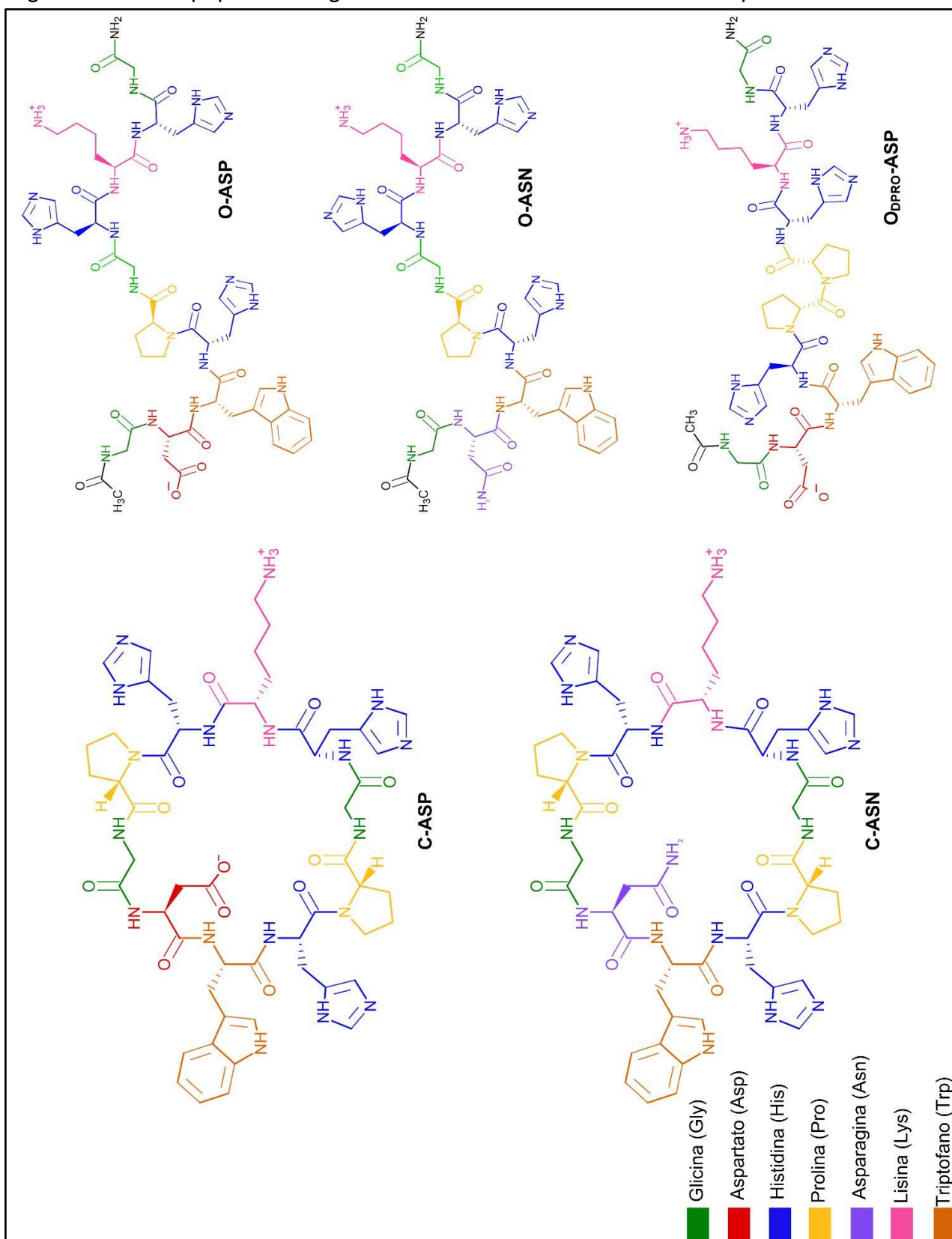
4 ANÁLISE CONFORMACIONAL DOS LIGANTES

CABALLERO e colaboradores (2020) realizaram a análise de cinco peptídeos sintéticos com o objetivo de atuarem como agentes quelantes de metais pró-amiloidogênicos (MPACs), buscando inibir a coordenação do cobre com a β -amiloide. Estudos anteriores indicaram que as mudanças conformacionais podem influenciar a seletividade desses potenciais ligantes para o cobre (Caballero et al., 2020; Xu et al., 2021). Nesse contexto, foram analisadas as possíveis conformações dessas cinco moléculas, intituladas C-Asp, O-Asp, O_{DPro}-Asp, C-Asn e O-Asn, ilustradas na Figura 8, com suas sequências peptídicas relatadas no Quadro 1. Nesta seção, serão exploradas a metodologia e os resultados dessas conformações. Tais análises são cruciais, considerando que essas estruturas ainda não estão claramente definidas na literatura.

Essas moléculas foram sintetizadas com a lisina desprotonada e o aspartato protonado. No entanto, em pH biológico (7,34), esses resíduos sofrem protonação e desprotonação (Reis; Filho; Bei, 1973), conforme ilustrado na Figura 8 sendo essa a condição utilizada na análise. De acordo com a Figura 8, existem duas moléculas cíclicas denominadas C-Asp e C-Asn. Ambas apresentam estruturas peptídicas semelhantes, contendo em sua sequência glicina, prolina, histidina, lisina e triptofano, a sequência peptídica está demonstrada no Quadro 1 e a Figura 8 destaca cada resíduo de acordo com as cores. A principal diferença entre a C-Asp e a C-Asn está na presença de dois resíduos distintos em suas sequências: o aspartato na C-Asp e a asparagina na C-Asn.

Além disso, para investigar as interações dessas moléculas com o cobre e a beta-amiloide, foram propostas as versões abertas dessas cadeias, cujas estruturas são bastante semelhantes, conforme demonstrado no Quadro 1 e na Figura 8. Entre a C-Asp e a O-Asp, a diferença não se restringe apenas às suas conformações (cíclica e linear), mas também à composição de suas cadeias, uma vez que o último resíduo da C-Asp é a prolina, enquanto o da O-Asp é a glicina. O mesmo ocorre entre a C-Asn e a O-Asn, onde o último resíduo é, respectivamente, a prolina e a glicina.

Figura 8 – Decapeptídeos sugeridos como MPACs e analisados no presente estudo



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Avaliou-se uma molécula análoga à O-Asp, denominada O_{DPro}-Asp. Neste momento, é relevante destacar que todos os aminoácidos, exceto a glicina, apresentam um carbono quiral em sua estrutura, o que lhes confere a propriedade de serem isômeros ópticos. Os aminoácidos presentes no organismo humano, em sua grande maioria, possuem a configuração estereoisomérica L (Nelson, 2022). Portanto, todos os aminoácidos analisados até o momento são isômeros do tipo L. No entanto, o MPAC proposto, O_{DPro}-Asp, contém em sua sequência uma prolina com configuração D. Além disso, a principal diferença desse composto em relação ao O-Asp é que, na posição 6, em vez de uma glicina, encontra-se uma prolina, mas desta vez com a configuração L. A sequência D-prolina–prolina, presente no O_{DPro}-Asp, é mais indutora de folha β do que a sequência prolina–glicina do O-Asp, o que pode conferir mudanças estruturais interessantes para estudos da coordenação com o íon Cu(II) (Caballero et al., 2020). Neste capítulo, serão analisadas as diferenças conformacionais entre esses ligantes.

4.1 METODOLOGIA

A fim de realizar as análises conformacionais desses decapeptídeos propostos realizou-se análises de Dinâmica Molecular. As estruturas inicialmente foram desenhadas utilizando o software Gaussview 5.0 e otimizadas no Gaussian 09 (Frisch et al., 2016) com um funcional semiempírico AM1 (Dewar et al., 1985). Após, realizou-se os cálculos de DM utilizando o programa AMBER 16 (Case et al., 2016) com o campo de força GAFF2 (Wang et al., 2004, 2006) para as moléculas. Os cálculos foram realizados com um solvente representado de forma explícita pelo modelo de água TIP3P (Jorgensen et al., 1983) e imerso em uma caixa de água octaédrica truncada com uma distância mínima entre o soluto e a borda da caixa de 10 Å, de acordo com o protocolo de cálculo abaixo:

- (1) Otimização da molécula
- (2) Aquecimento escalonado de 50 a 310 K a volume constante, por 3 ns ($\tau = 2$ fs)
- (3) Equilibração de densidade a pressão constante por 1,4 ns ($\tau = 1$ fs),
- (4) Duas execuções independentes de produção de 100 ns cada ($\tau = 2$ fs). A temperatura e a pressão foram controladas usando um termostato de Berendsen (Berendsen et al., 1984) e um barostato de Langevin (Uberuaga; Anghel; Voter, 2004), respectivamente. As interações eletrostáticas de longo alcance foram tratadas usando

o método PME. Todos os vínculos envolvendo átomos de H foram restritos via algoritmo SHAKE, o que permite um maior passo de integração (2 fs). Todas as análises foram realizadas utilizando o pacote cpptraj (Roe; Cheatham, 2013).

4.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

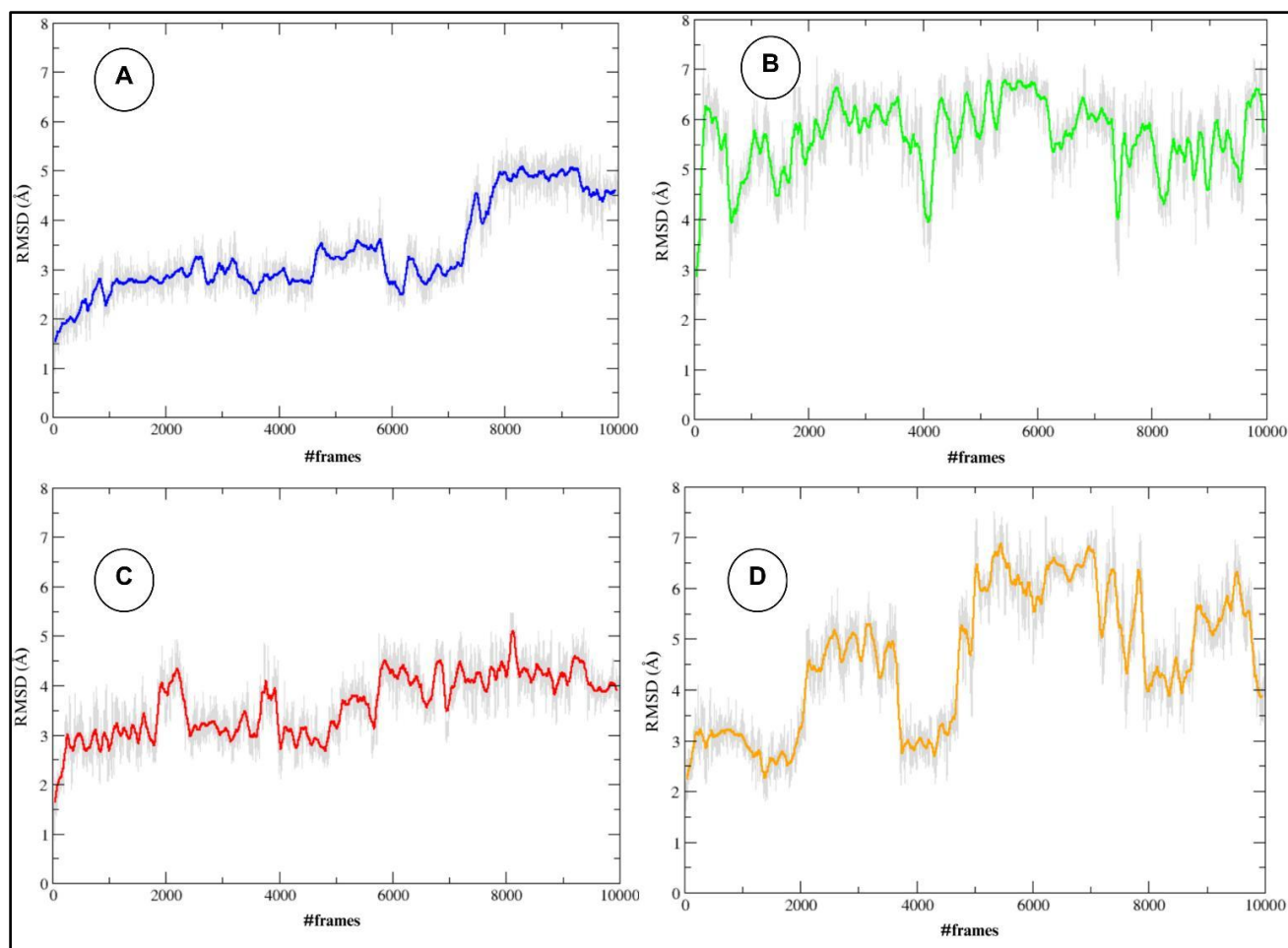
Como já relatado, há dois ligantes cíclicos: o C-Asp e o C-Asn. A principal diferença entre eles é a presença de aspartato e asparagina, respectivamente. Embora esses dois resíduos sejam estruturalmente semelhantes, distinguem-se pela composição de suas cadeias laterais. O aspartato possui um grupo carboxilato, enquanto a asparagina apresenta um grupo amida. Ambos os resíduos são polares, mas, enquanto o aspartato é carregado negativamente, a asparagina é neutra, o que confere a essas duas moléculas propriedades distintas no contexto biológico (Nelson, 2022).

Além disso, de acordo com a teoria ácido-base de Pearson, tanto o grupo amida quanto o carboxilato são classificados como bases duras, enquanto o íon Cu^{2+} é considerado um ácido de fronteira. Essa diferença de características permite que essas duas espécies interajam de forma eficaz com o íon metálico, facilitando a formação de complexos estáveis (Miessler; Fischer; Tarr, 2014).

A comparação entre esses aminoácidos proporciona uma compreensão das propriedades de coordenação dos peptídeos e de como tais propriedades podem ser otimizadas no desenvolvimento de agentes terapêuticos capazes de mitigar os efeitos tóxicos da interação entre A β e Cu(II). Como exemplo, destaca-se a análise do papel desempenhado pela carga e pela estrutura dos aminoácidos nas interações com metais e proteínas (Caballero et al., 2020).

Assim, foram realizados cálculos de DM para investigar as possíveis conformações desses decapeptídeos, por meio da análise dos últimos 100 ns da etapa de produção. Inicialmente, a análise empregou a Raiz do Desvio Quadrático Médio das posições atômicas (do inglês *Root Mean Square Deviation* – RMSD), conforme ilustrado na Figura 9.

Figura 9 – RMSD médio das estruturas C-Asp (A), O-Asp (B), C-Asn (C) e O-Asn (D)



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Nota: Média móvel calculada com um passo de 100 *frames*. 100*frames*=1ns.

O RMSD foi calculado com o objetivo de avaliar a estabilidade conformacional de cada ligante ao longo da simulação. Conforme ilustrado na Figura 9A, o ligante C-Asp apresentou duas regiões distintas de predominância conformacional: a primeira entre 0 e aproximadamente 7000 *frames*, e a segunda a partir desse ponto, sugerindo a possível existência de duas conformações majoritárias sob as condições simuladas. A média do valor de RMSD para esse ligante é de $3,3 \pm 0,9$ Å, de acordo com o demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Média dos valores de RMSD e Raio de Giro para cada ligante

Ligante	RMSD (Å)	Raio de Giro (Å)
C-Asp	$3,3 \pm 0,9$	$5,9 \pm 0,3$
O-Asp	$5,7 \pm 0,8$	$7,5 \pm 0,9$
C-Asn	$3,6 \pm 0,7$	$6,2 \pm 0,2$
O-Asn	$5,0 \pm 1,0$	$6,4 \pm 0,6$
O _{DPro} -Asp	$5,7 \pm 0,9$	$7,6 \pm 0,5$

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

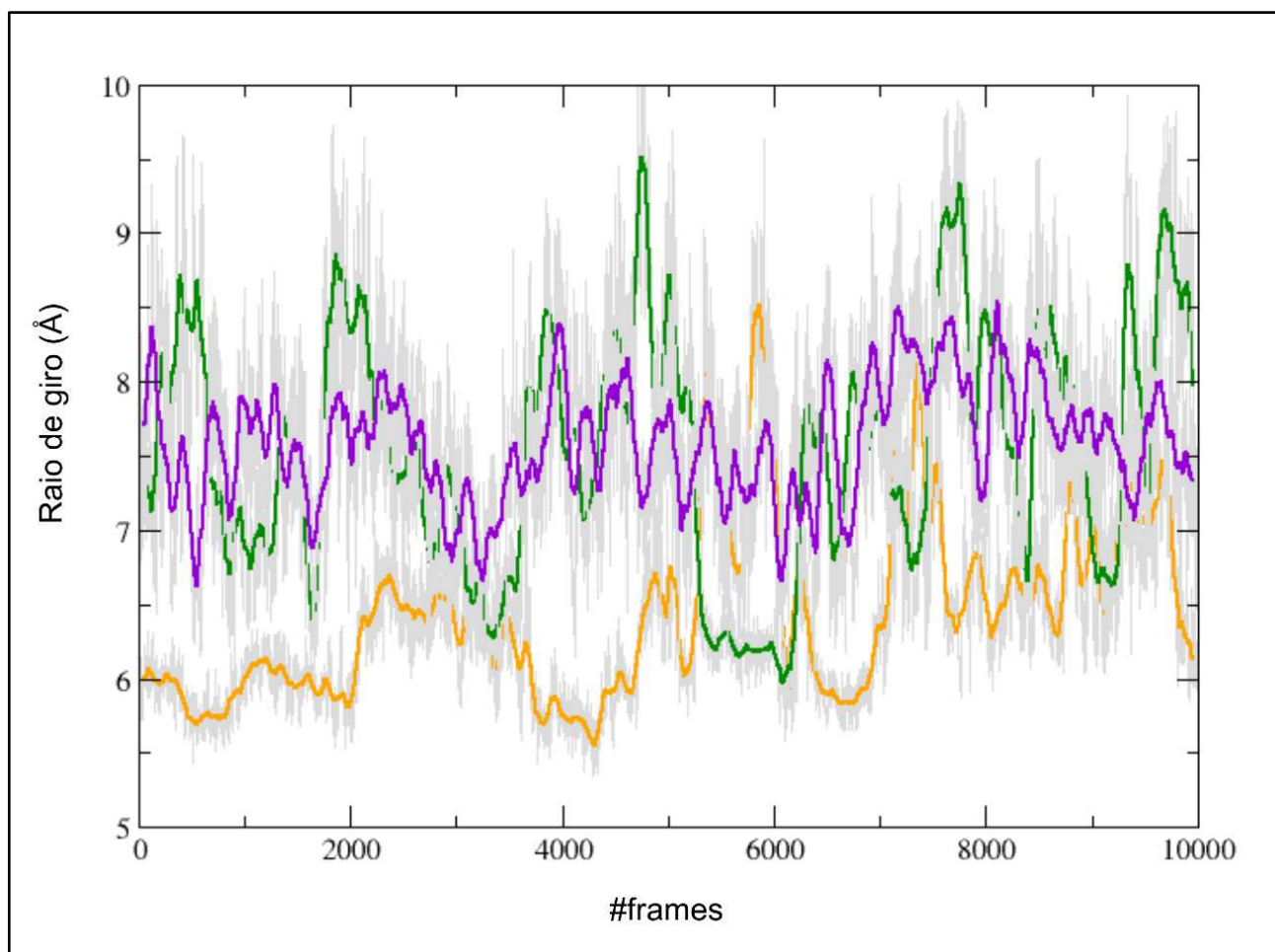
Sob as condições e no intervalo de tempo simulados, o ligante O-Asp apresentou elevada flutuação conformacional, conforme demonstrado na Figura 9B, indicando um comportamento estrutural instável. O valor médio de RMSD observado para esse ligante é de $5,7 \pm 0,8$ Å, Tabela 1. Esse comportamento é consistente com sua estrutura aberta, que tende a apresentar maior flexibilidade conformacional.

A Figura 9C apresenta a variação média entre as conformações nos últimos 100 ns da simulação do C-Asn, utilizando como referência o último frame da etapa de produção anterior, procedimento adotado também para os demais ligantes. Para esse ligante, o valor médio de RMSD é de $3,6 \pm 0,7$ Å, Tabela 1. Nesse caso, observam-se pequenos desvios estruturais por volta dos *frames* 2000, 4000 e a partir do 6000, enquanto os demais pontos do gráfico indicam um comportamento estrutural relativamente constante. De forma análoga, a Figura 9D revela elevada flexibilidade e flutuação conformacional para o ligante O-Asn, cuja média de RMSD é de $5,0 \pm 1,0$ Å, Tabela 1.

O RMSD do ligante O_{DPro}-Asp também foi avaliado (Apêndice A), apresentando uma média de $5,7 \pm 0,9$ Å, Tabela 1. Apesar das flutuações observadas ao longo da simulação, a presença de duas unidades de prolina parece conferir maior rigidez estrutural ao ligante, resultando em um perfil conformacional mais estável em comparação com uma estrutura aberta.

Esse fato também pode ser observado por meio do valor médio do raio de giro, como mostrado na Figura 10. Nela, é possível perceber que os ligantes de cadeia aberta apresentam oscilações significativas entre um raio de giro menor, correspondente a uma estrutura mais compacta, e um raio de giro maior, que indica uma conformação mais aberta.

Figura 10 – Raio de giro médio das estruturas O-Asn (laranja), O-Asp (verde) e O_{DPro}-Asp (roxo)



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

O O-Asn (Figura 10, em laranja) exibe uma estrutura com maior tendência à contração. A média do valor do raio de giro para esse ligante é de $6,4 \pm 0,6$ Å, Tabela 1, apresentando valores geralmente baixos, com algumas exceções em torno dos frames 6000 e 8000, nos quais ocorrem picos de maior discrepância.

Por outro lado, os ligantes O-Asp e O_{DPro}-Asp (Figura 10, em verde e roxo, respectivamente) apresentam perfis bastante semelhantes, com grande variação nas conformações ao longo da dinâmica. O O-Asp (Figura 10, em verde) apresenta uma média do raio de giro de $7,5 \pm 0,9$ Å, Tabela 1, com mais picos que indicam estiramentos na estrutura em diversos momentos. Já o O_{DPro}-Asp apresenta uma média do raio de giro de $7,6 \pm 0,5$ Å, Tabela 1, e demonstra um comportamento mais constante, com menores variações quando comparado ao O-Asp.

Conforme esperado, as estruturas cíclicas apresentam valores menores de raio de giro e menores desvios padrão, indicando uma conformação mais rígida e compacta. O ligante C-Asp exibiu um raio de giro médio de $5,9 \pm 0,3 \text{ \AA}$, enquanto para o C-Asn, é observado um valor de $6,2 \pm 0,2 \text{ \AA}$, de acordo com o indicado pela Tabela 1.

Outra análise realizada foi a das interações de hidrogênio intramoleculares de cada um dos decapeptídeos. Para auxiliar na discussão, o Quadro 3 apresenta os resíduos numerados de cada um dos decapeptídeos, e a Tabela 2 mostra os átomos e resíduos envolvidos nas principais ligações de hidrogênio do C-Asp, além da porcentagem de tempo em que essas interações se mantêm durante a trajetória.

Quadro 3 – Sequências peptídicas numeradas dos decapeptídeos estudados

Peptídeo	Sequência (X ₁ ---X ₁₀)
C-Asp	Ciclo(G1D2W3H4P5G6H7K8H9P10)
O-Asp	Ac-G1D2W3H4P5G6H7K8H9G10-NH ₂
O _{DPro} -Asp ^a	Ac-G1D2W3H4 ^D P5P6H7K8H9G10-NH ₂ ^a
C-Asn	Ciclo(G1Q2W3H4P5G6H7K8H9P10)
O-Asn	Ac-G1Q2W3H4P5G6H7K8H9G10-NH ₂

Nota: ^aD^P indica a prolina com a configuração D. Adaptado de Caballero et al.,2020.

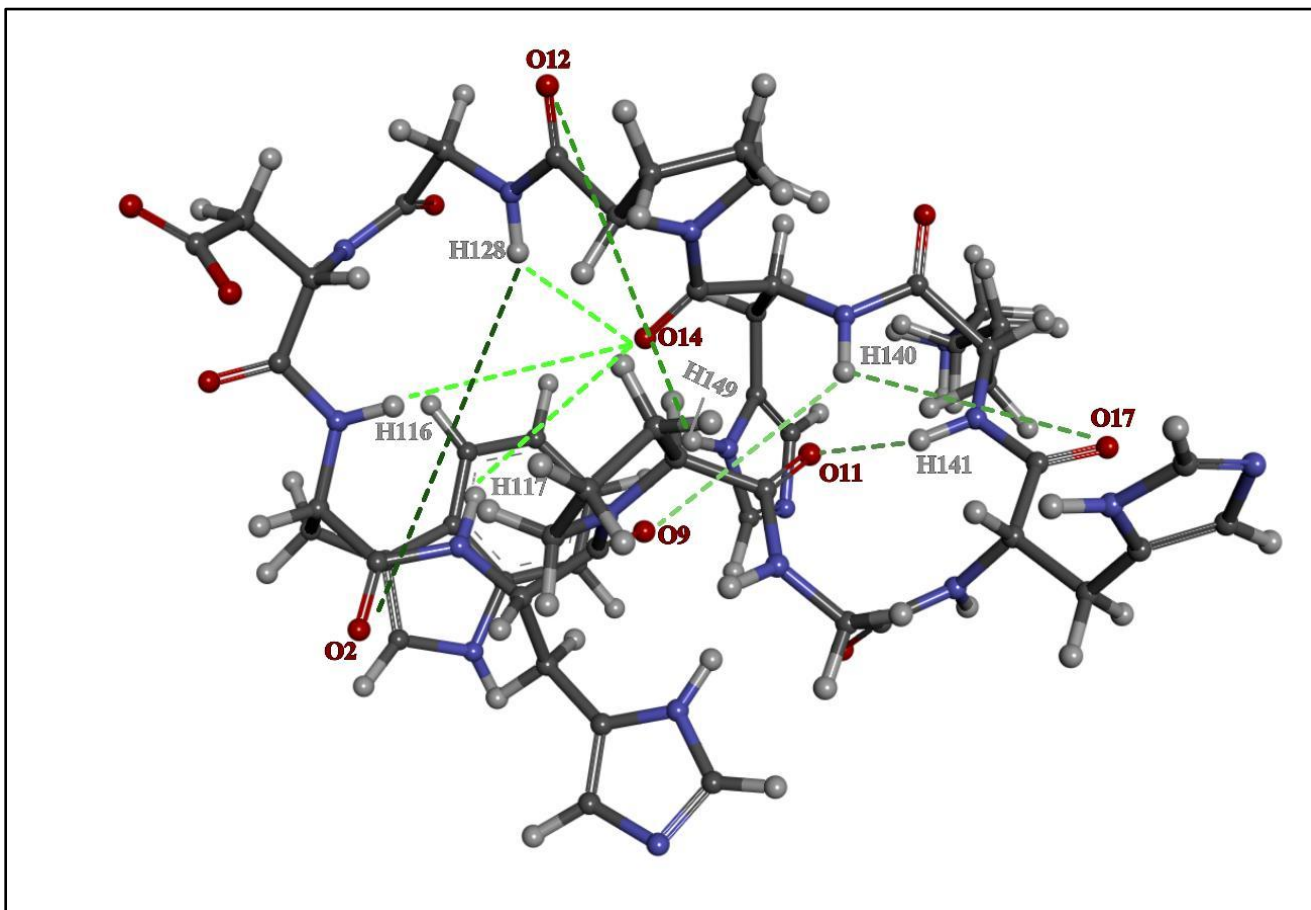
A Figura 11 ilustra as interações de hidrogênio para o ligante C-Asp, nas quais se observa um número significativo de interações. Para auxiliar nas discussões, a Tabela 2 apresenta os átomos e os resíduos envolvidos nessas interações. O oxigênio 14, localizado no grupo carbonila da histidina 9, realiza três interações de hidrogênio com os átomos 117, 128 e 116, pertencentes, respectivamente, ao grupo amino da histidina 4, da glicina 1 e do triptofano 3, ao longo de aproximadamente 36%, 14% e 12% da trajetória de simulação.

Além disso, o hidrogênio 128 interage com o oxigênio 2 do grupo carbonila do triptofano 3 durante aproximadamente 13% da simulação. O hidrogênio 140, do grupo amino da histidina 9, interage com o oxigênio 9 do grupo carbonila da histidina 4 e com o oxigênio 17, presente na histidina 7 do composto, durante aproximadamente 49% e 13% da simulação, respectivamente.

O oxigênio 11, da cadeia principal da prolina 5, também realiza uma interação de hidrogênio com o hidrogênio 141 da cadeia principal da lisina 8 durante

aproximadamente 17% do tempo da análise, enquanto o oxigênio 12, do grupo carbonila da prolina 10, interage com o hidrogênio imidazólico da histidina 9 por 11% do tempo de simulação.

Figura 11 – Estrutura em 3D do ligante C-Asp evidenciando as interações de hidrogênio majoritárias



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Para esse ligante, prevê-se que o cobre se ligue aos nitrogênios desprotonados do imidazol das três histidinas presentes no composto, além do oxigênio desprotonado do aspartato (Caballero et al., 2020). Assim, essas interações de hidrogênio não interferem nas coordenações esperadas, embora haja uma quantidade considerável de interações fortes próximas ao sítio de ligação.

No caso do O-Asp, observam-se apenas duas interações de hidrogênio predominantes ao longo de toda a trajetória de simulação, demonstradas na Figura 12 e na Tabela 3. O oxigênio 89, pertencente à carbonila da histidina 4, interage com o hidrogênio 72 da cadeia principal da glicina 6 por aproximadamente 28% do tempo

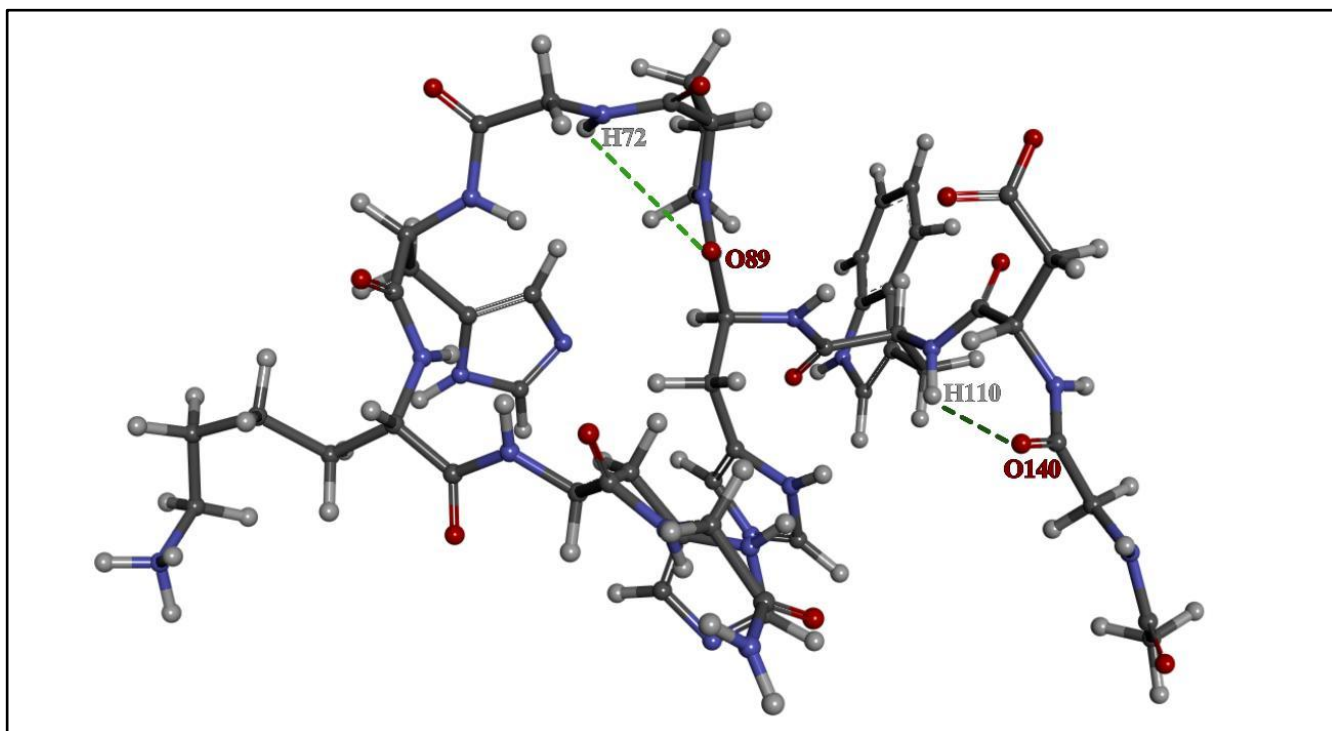
total. Além disso, o oxigênio 140 da glicina 1, próximo ao grupo acetato, interage com o hidrogênio 110 do grupo amino do triptofano 3 durante aproximadamente 10% da análise.

Tabela 2 – Átomos e Resíduos envolvidos nas interações de hidrogênio do C-Asp

Aceptor	Resíduo	DoadorH	Doador	Resíduo	Permanência na trajetória (%)
O9	His4	H140	N65	His9	49,27
O14	His9	H117	N36	His4	36,45
O11	Pro5	H141	N66	Lys8	17,43
O14	His9	H128	N50	Gly1	13,58
O2	Trp3	H128	N50	Gly1	12,93
O17	His7	H140	N65	His9	12,70
O14	His9	H116	N35	Trp3	11,84
O12	Pro10	H149	N81	His9	11,45

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Figura 12 – Estrutura em 3D do ligante O-Asp evidenciando as interações de hidrogênio majoritárias



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Tabela 3 – Átomos e Resíduos envolvidos nas interações de hidrogênio do O-Asp

Aceptor	Resíduo	DoadorH	Doador	Resíduo	Permanência na trajetória (%)
O89	His4	H72	N69	Gly6	28,34
O140	Gly1	H110	N107	Trp3	10,35

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

O C-Asn apresentou três interações de hidrogênio predominantes ao longo da trajetória da dinâmica, conforme ilustrado na Figura 13 e na Tabela 4. O oxigênio 9, da cadeia principal da histidina 9, formou uma interação de hidrogênio com a cadeia principal da glicina 1 por aproximadamente 18% do tempo total de simulação. O oxigênio 8, da cadeia principal da lisina 8, também estabeleceu uma interação de hidrogênio com o hidrogênio 15, da cadeia lateral do triptofano 3, por cerca de 11% do tempo de simulação.

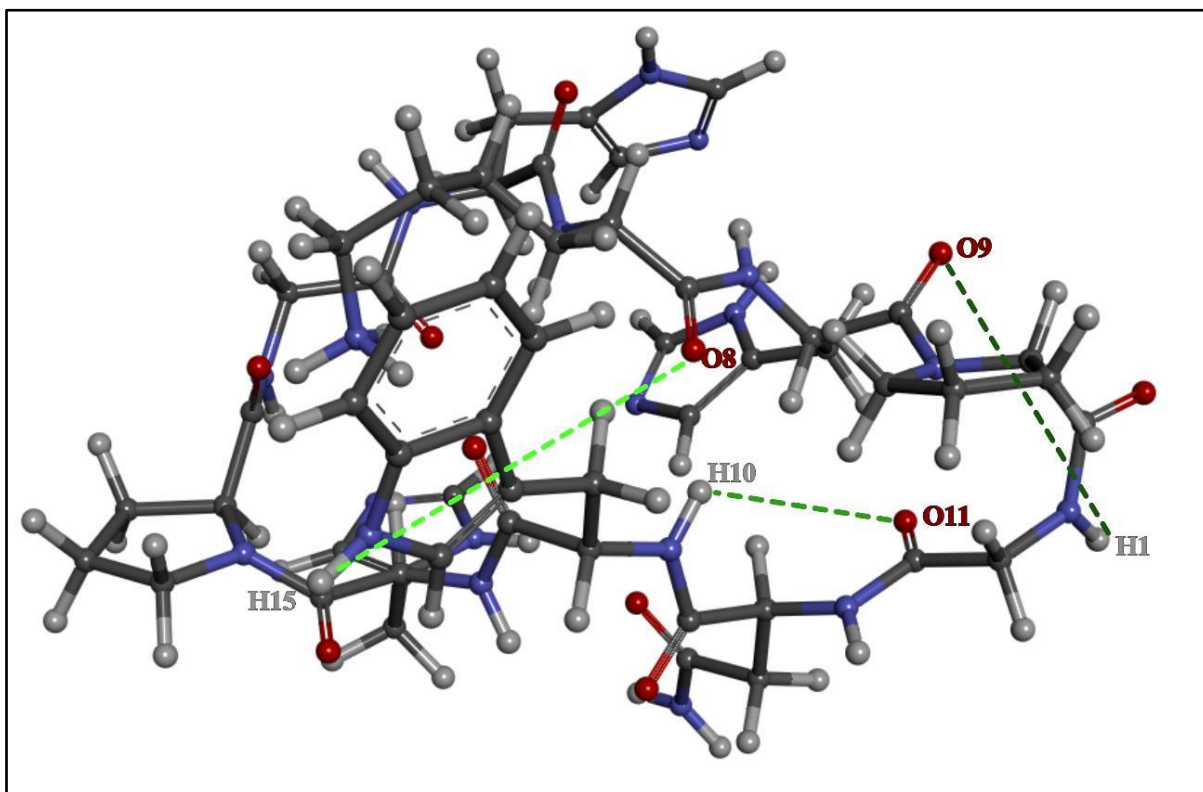
Por fim, o oxigênio 11, presente no grupo carboxila da glicina 1, interagiu com o hidrogênio 10, localizado no grupo amino do triptofano 3, por cerca de 10% do tempo de simulação, conforme ilustrado na Figura 13. Essas interações não interferem na possível coordenação com o íon cobre, pois, conforme elucidado por Caballero e colaboradores (2020), as interações do ligante com o cobre ocorrem por meio dos nitrogênios desprotonados da cadeia lateral da histidina, os quais não estão envolvidos em ligações intramoleculares fortes.

Tabela 4 – Átomos e Resíduos envolvidos nas interações de hidrogênio do C-Asn

Aceptor	Resíduo	DoadorH	Doador	Resíduo	Permanência na trajetória (%)
O9	His9	H1	N1	Gly1	18,09
O8	Lys8	H15	N5	Trp3	10,79
O11	Gly1	H10	N4	Trp3	10,36

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Figura 13 – Estrutura em 3D do ligante C-Asn evidenciando as interações de hidrogênio majoritárias

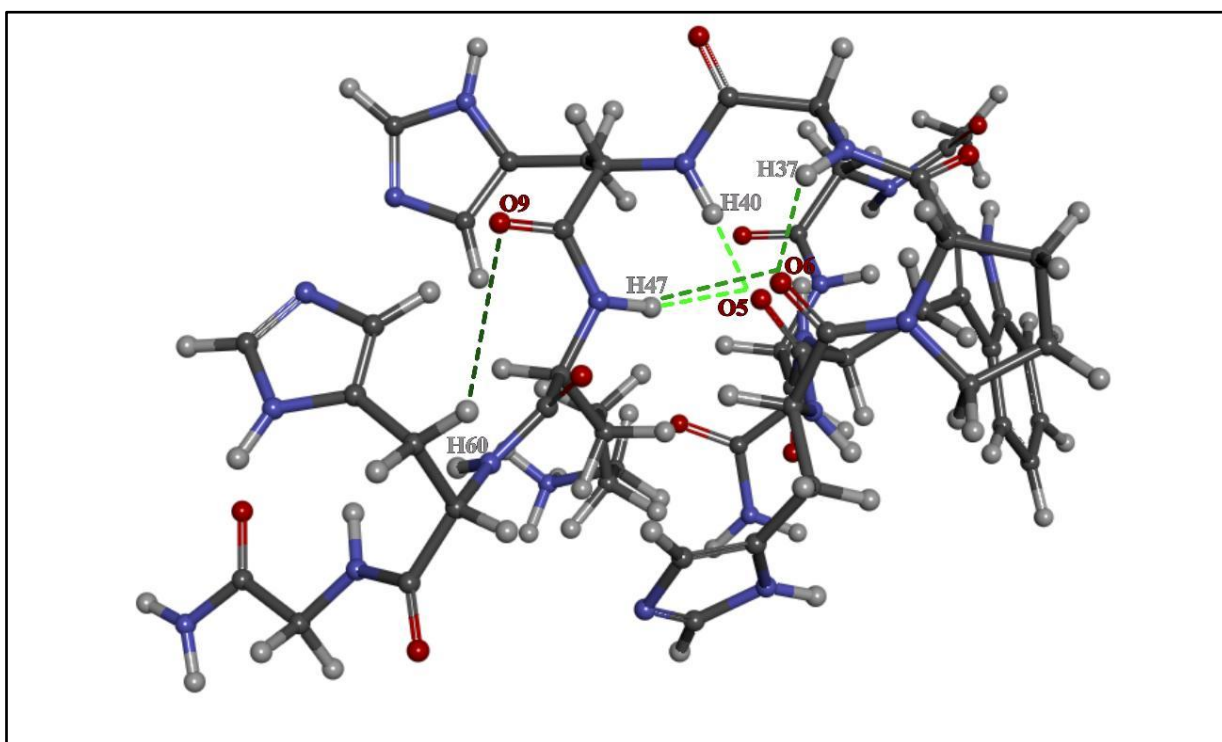


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Ao observar esse tipo de interação para o O-Asn, apresentadas na Figura 14 e Tabela 5, identificam-se cinco interações principais de hidrogênio. O oxigênio 5, localizado na carbonila da cadeia principal do triptofano 3, interage com os hidrogênios 40 e 47, presentes no grupo amino das cadeias principais da histidina 7 e da lisina 8, com aproximadamente 36% e 21% da trajetória, respectivamente.

Além disso, o hidrogênio 47 também forma uma interação com o oxigênio 6, proveniente da carbonila da cadeia principal da histidina 4, durante cerca de 10% do tempo de simulação. Esse oxigênio 6, por sua vez, interage com o hidrogênio 37 da cadeia principal da glicina 6 por aproximadamente 33% da trajetória. Finalmente, o oxigênio 9 da histidina 7 forma uma interação com o hidrogênio 60, presente na cadeia principal da histidina 9, durante cerca de 12% da simulação. Todas essas interações estão ilustradas na Figura 14.

Figura 14 – Estrutura em 3D do ligante O-Asn evidenciando as interações de hidrogênio majoritárias



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Tabela 5 – Átomos e Resíduos envolvidos nas interações de hidrogênio do O-Asn

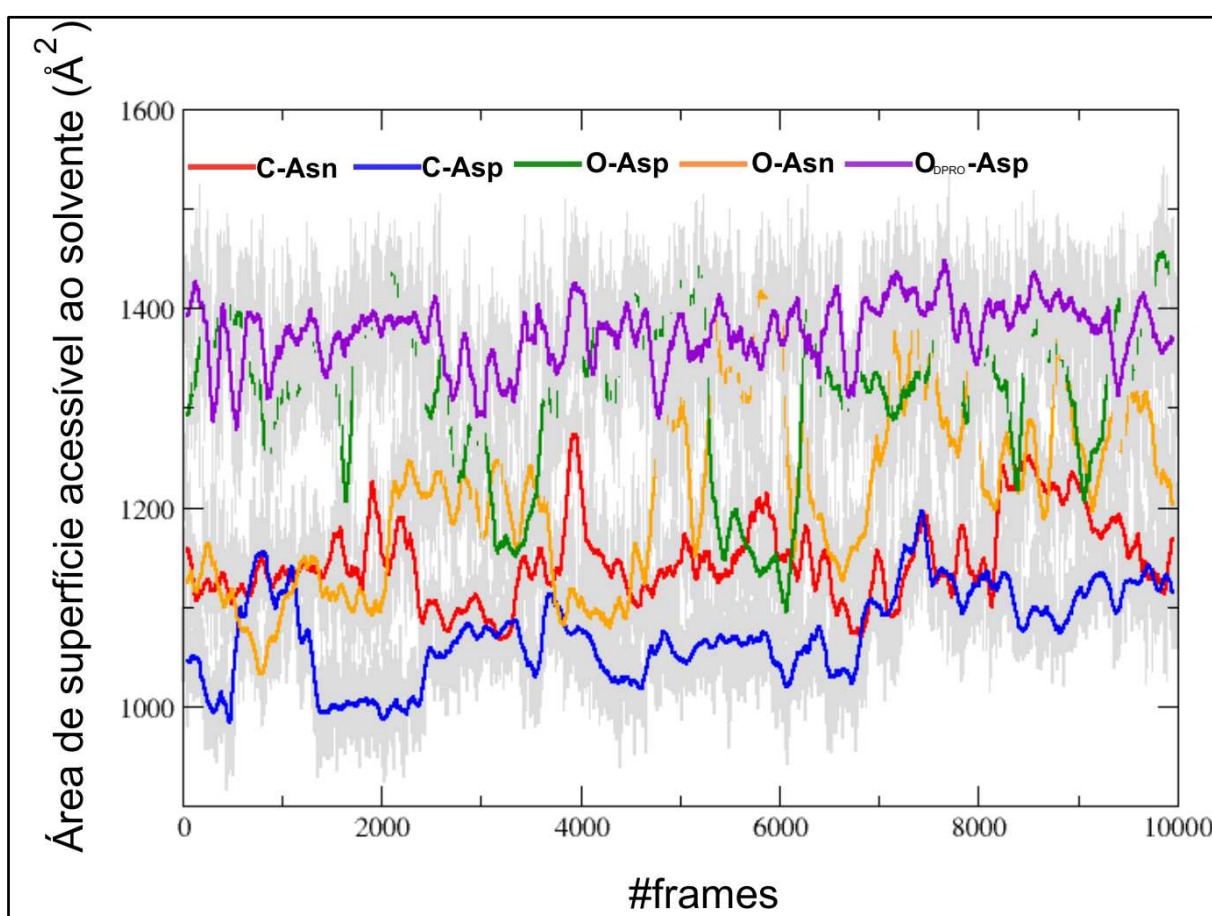
Aceptor	Resíduo	DoadorH	Doador	Resíduo	Permanência na trajetória (%)
O5	Trp3	H40	N11	His7	36,21
O6	His4	H37	N10	Gly6	33,35
O5	Trp3	H47	N14	Lys8	20,63
O9	His7	H60	N16	His9	12,47
O6	His4	H47	N14	Lys8	10,38

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Ao se substituir a L-prolina por D-prolina, observa-se que as interações intramoleculares não se mantêm por um período significativo durante a simulação, apresentando alta instabilidade. As poucas interações observadas estão principalmente associadas ao grupo carbonila das duas formas de prolina presentes na estrutura, tanto a D quanto a L.

O fato do C-Asp apresentar mais interações intramoleculares fortes resulta em uma menor interação com o solvente. Ao se analisar a área de superfície acessível ao solvente, Figura 15, observa-se que o C-Asp é, de fato, menos acessível ao solvente em comparação com o C-Asn. Embora o C-Asn não possua carga negativa em suas cadeias laterais, como o C-Asp, a presença da carga positiva da lisina e a ausência de interações intramoleculares fortes tornam-no mais acessível ao solvente, conforme indica a Figura 15.

Figura 15 – Área de superfície acessível ao solvente dos ligantes analisados



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Diferentemente das estruturas cíclicas, nas conformações de cadeia aberta observa-se que o O-Asp apresenta maior acessibilidade ao solvente em comparação ao O-Asn. Esse comportamento está de acordo com os dados obtidos na análise das interações de hidrogênio, uma vez que o O-Asn forma interações intramoleculares mais intensas, o que limita sua interação com o solvente. De maneira consistente, o composto O_{DPro}-Asp também demonstra maior interação com o solvente, conforme

evidenciado na Figura 15, fato que pode ser atribuído à ausência de interações intramoleculares fortes.

A análise dos ligantes foi conduzida com o objetivo de identificar aqueles capazes de competir com a A β na coordenação com o cobre, uma vez que essas estruturas não estão bem descritas na literatura. Para esse fim, ligantes excessivamente rígidos e compactos não são ideais, pois não oferecem espaço suficiente para a interação com o metal. Da mesma forma, ligantes muito flexíveis e alongados também não são apropriados, uma vez que o metal precisaria exercer uma força de atração excessiva para se coordenar com vários pontos do ligante. Assim, ligantes cíclicos que demonstram estabilidade durante as simulações e mantêm o sítio de ligação livre de interações intramoleculares surgem como fortes candidatos a MPACs.

Entre os ligantes cíclicos, o C-Asp se destaca como uma opção mais promissora em comparação ao C-Asn, devido à sua maior densidade de carga e à presença de quatro átomos disponíveis para a coordenação com o cobre, o que permite uma interação mais robusta. Em contraste, o C-Asn oferece apenas três potenciais pontos de ligação nos imidazóis das histidinas. Além disso, o sítio de coordenação formado pelo C-Asp é bastante semelhante ao sítio de ligação observado na proteína beta-amiloide, o que reforça sua viabilidade como ligante competitivo para a coordenação com o cobre.

Campos e colaboradores (2016) realizaram simulações de dinâmica molecular dependentes do pH para quatro dos cinco resíduos investigados neste estudo: C-Asp, O-Asp, C-Asn e O-Asn. Os autores constataram que o C-Asp apresentou maior estabilidade conformacional em comparação ao C-Asn, especialmente em valores de pH neutro. Esses resultados sugerem que a presença do aspartato favorece a estabilização da estrutura (Campos; Iranzo; Baptista, 2016). No artigo mencionado, foram realizadas três réplicas de 250 ns, enquanto, neste estudo, foram executadas simulações dinâmicas de 200 ns. A próxima seção aborda as possíveis conformações do C-Asp.

4.3 ANÁLISE CONFORMACIONAL DO C-ASP

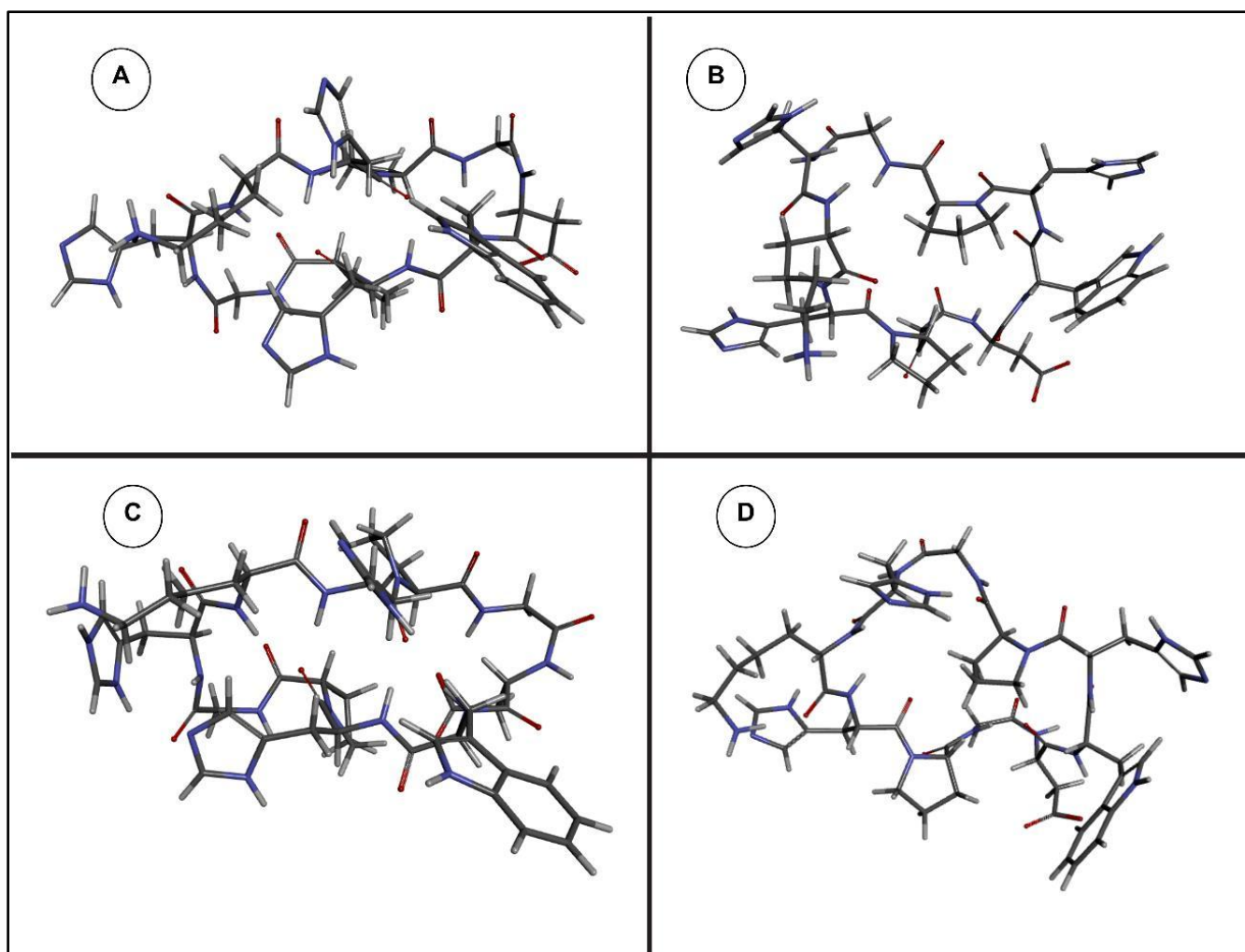
Com base nas evidências obtidas, optou-se por dar continuidade à análise do C-Asp e prosseguir com a investigação desse ligante nas etapas subsequentes desta dissertação. Ao examinar o gráfico de RMSD para o ligante cíclico C-Asp, observa-se que ele apresenta duas faixas de predominância: uma até o *frame* 7000 e outra a partir desse ponto, conforme já relatado anteriormente. Diante disso, para verificar a conformação mais estável, foram realizados cálculos de DFT.

Para validar a estabilidade, as estruturas dos *frames* 4000, Figura 16A, e 9000, Figura 16B, foram extraídas e comparadas entre si, mantendo-se a geometria fixada conforme o protocolo de cálculo B3LYP/6-31G. Os resultados dessa otimização são apresentados nas Figuras 16C e 16D, respectivamente.

Em seguida, foi realizado um cálculo de ponto único (*single point*) utilizando o protocolo B3LYP/6-31+G(2d,p), com a inclusão dos efeitos do solvente. O modelo de solvente foi tratado pelo método PCM (*Polarizable Continuum Model*), utilizando a água como solvente, o que possibilitou a simulação das interações solvente-soluto e a análise dos efeitos do meio aquoso sobre as propriedades eletrônicas da molécula.

Os resultados desta investigação indicam que a estrutura observada no *frame* 9000, Figura 16D, apresentou uma energia de -2,5 kcal/mol, quando comparada à estrutura do *frame* 4000, Figura 16C. Esse valor de energia sugere que a conformação no *frame* 9000 é mais estável, Figura 16D, indicando uma maior tendência de estabilização da molécula nesse arranjo. Assim, a segunda conformação, por apresentar maior estabilidade, foi escolhida para as análises subsequentes. Portanto, ao abordar o ligante C-Asp, essa será a estrutura adotada.

Figura 16 – Geometrias das estruturas retiradas dos *frames* 4000 (A) e 9000 (B) e de seus análogos otimizados no nível de cálculo B3LYP/6-31G (C e D)



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

5 LIGANTE COORDENADO COM O ÍON METÁLICO

Uma das principais características dos MPACs é sua maior afinidade pelo íon metálico em comparação com a A β . O presente estudo investiga o íon Cu(II), pois, quando coordenado à proteína, pode formar oligômeros. Além disso, sua atividade redox pode promover a geração de espécies reativas de oxigênio, o que contribui para o aumento da neuroinflamação e da toxicidade na DA (Zhong et al., 2024).

Conforme discutido anteriormente, Caballero e colaboradores identificaram o C-Asp o ligante com maior potencial para atuar como MPAC entre os cinco analisados. Além disso, determinaram que o sítio de ligação do cobre é composto pelo oxigênio do aspartato e pelos nitrogênios desprotonados do anel imidazol das histidinas (Caballero et al., 2020). Neste capítulo, será avaliado o comportamento do ligante na presença do íon metálico.

5.1 METODOLOGIA

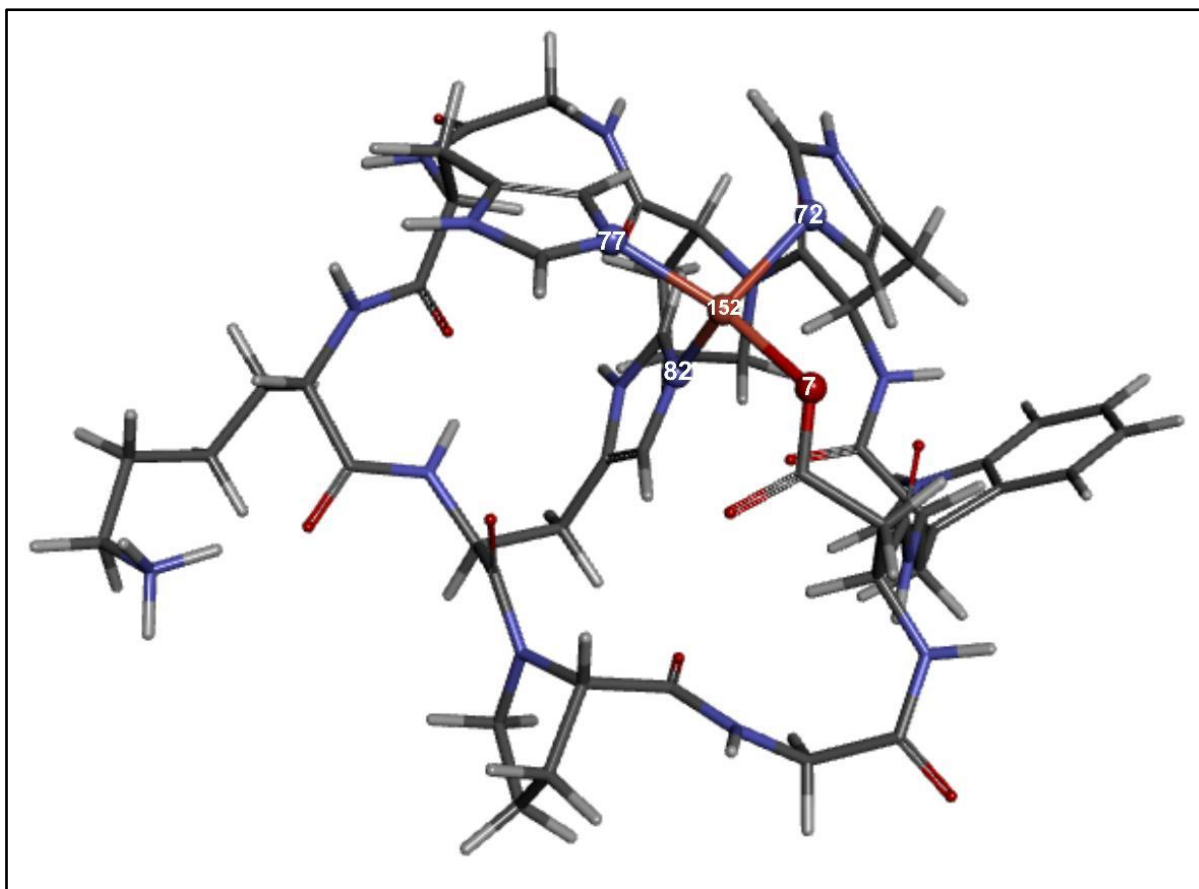
A partir do C-Asp obtido na dinâmica molecular da seção anterior, a estrutura do C-Asp coordenado ao cobre foi modelada utilizando o software GaussView 5.0 e otimizada no Gaussian 09 (Frisch et al., 2016), empregando o protocolo de cálculo B3LYP/LANL2DZ(Cu)//6-31G. Após a otimização da estrutura, a dinâmica molecular foi realizada conforme descrito na Seção 4.1, tratando o átomo de cobre como um átomo não ligado (*non-bonded*).

5.2 RESULTADO E DISCUSSÃO

Nesta seção, analisou-se o ligante C-Asp na presença do íon cobre, com o objetivo de avaliar sua estabilidade conformacional. Esse composto, na presença do metal, foi denominado CAsp-Cu.

Para tanto, o complexo metálico (CAsp-Cu) foi otimizado no nível B3LYP/LANL2DZ(Cu)//6-31G, e a estrutura otimizada está apresentada na Figura 17. Concluída a otimização, observou-se que a geometria da molécula é tetraédrica distorcida, conforme calculado pelo parâmetro de Houser (Yang; Powell; Houser, 2007), disponível no Anexo A. Os ângulos em torno do metal estão detalhados no Apêndice B, e a Figura 17 ilustra a estrutura discutida nesta seção.

Figura 17 – Estrutura do CAsp-Cu otimizada no nível B3LYP/LANL2DZ(Cu)//6-31G



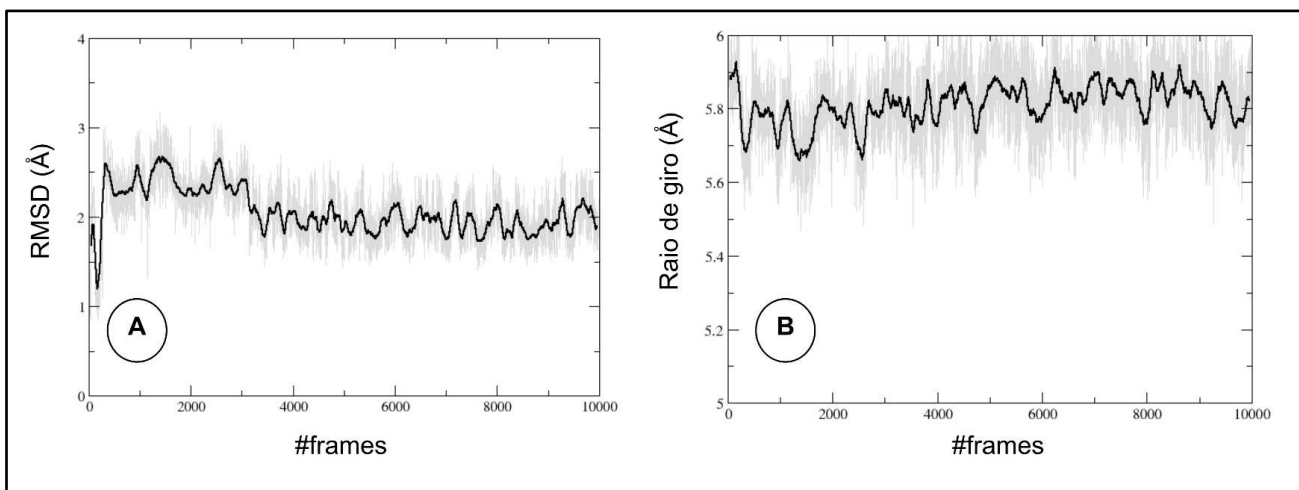
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Nota-se que os ângulos apresentados no Apêndice B indicam uma geometria tetraédrica distorcida, conforme calculado pelo parâmetro de Houser (Yang; Powell; Houser, 2007), com o exemplo do cálculo disponível no Anexo A. Apesar disso, esperava-se uma geometria quadrado plana, uma vez que o íon Cu^{2+} geralmente adota essa conformação, especialmente quando associado à proteína beta-amiloide (Curtain et al., 2001). Essa distorção pode estar relacionada à ausência dos efeitos de solvente. Caballero e colaboradores já destacaram que o íon metálico se coordena com uma molécula de água, um fator não considerado neste estudo, mas que deverá ser incluído em análises posteriores (Caballero et al., 2020). Após essa otimização, foi realizado um cálculo de dinâmica molecular.

A presença do cobre na molécula apresenta um gráfico de RMSD constante ao longo do tempo, o que confere à estrutura uma estabilidade conformacional nas condições de simulação. Ou seja, a presença do metal não resulta em grandes flutuações conformacionais. O íon metálico, ao se coordenar com a estrutura, reduz a flexibilidade molecular, resultando em uma conformação mais rígida. De fato, o RMSD

médio para a molécula CAsp-Cu é de $2,1 \pm 0,3$ Å, Figura 18A, indicando que a coordenação com o metal contribui para a estabilização conformacional e para o aumento da rigidez da molécula.

Figura 18 – RMSD e raio de giro médios da estrutura CAsp–Cu



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Nota: 100 frames=1ns.

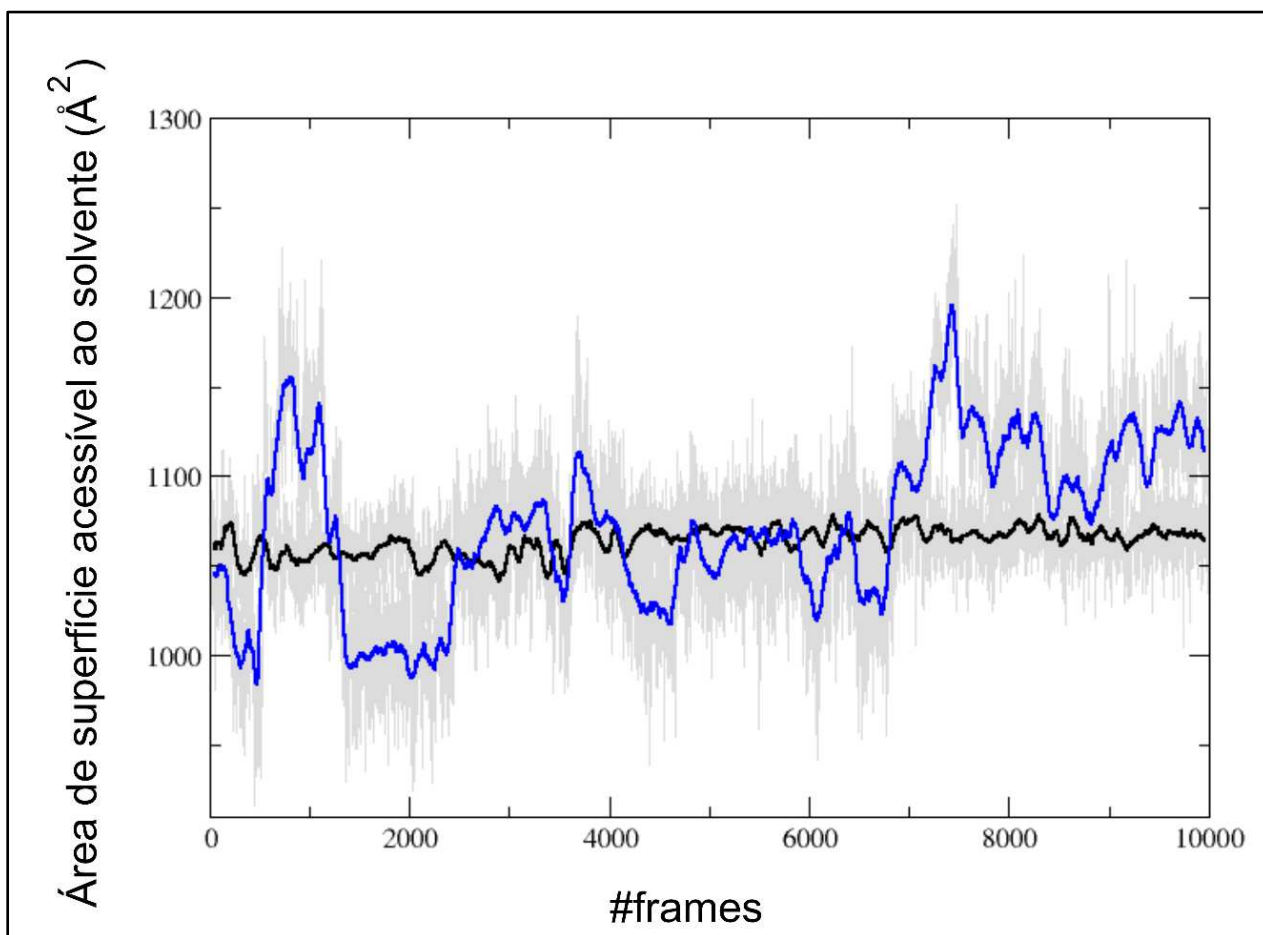
O cálculo do raio de giro para a molécula CAsp-Cu é de $5,8 \pm 0,1$ Å, enquanto a molécula sem a presença do íon metálico apresenta um valor de $5,9 \pm 0,3$ Å. Embora os valores médios sejam semelhantes, a análise do gráfico do raio de giro para as duas moléculas revela que a primeira estrutura é mais compacta, com os átomos localizados mais próximos ao centro de massa da molécula. Esse arranjo confere a ela um comportamento mais estável ao longo da simulação, como pode ser observado na Figura 18B.

As interações de hidrogênio observadas para o ligante C-Asp na seção de análise conformacional dos ligantes também são alteradas pela presença do íon metálico. A única interação que permanece é entre o oxigênio 17 e o hidrogênio 140, ambos localizados na cadeia principal de duas histidinas diferentes, histidina 7 e histidina 9, respectivamente. Embora essa interação se mantenha semelhante nas duas espécies analisadas, ela ocorre em apenas 11 a 13% da trajetória. As demais interações foram interrompidas devido à presença do metal.

A área de superfície acessível ao solvente também foi analisada, apresentando uma média de 1072 ± 53 Å² para o C-Asp e de 1063 ± 19 Å² para o CAsp-Cu, Figura

19. A alta flutuação observada para o C-Asp evidencia sua menor estabilidade conformacional em comparação com o CAsp-Cu. Apesar da diferença notável entre as estabilidades e as conformações adotadas ao longo do tempo, a área acessível ao solvente é bastante semelhante para ambas as moléculas.

Figura 19 – Área de superfície acessível ao solvente C-Asp e do CAsp-Cu

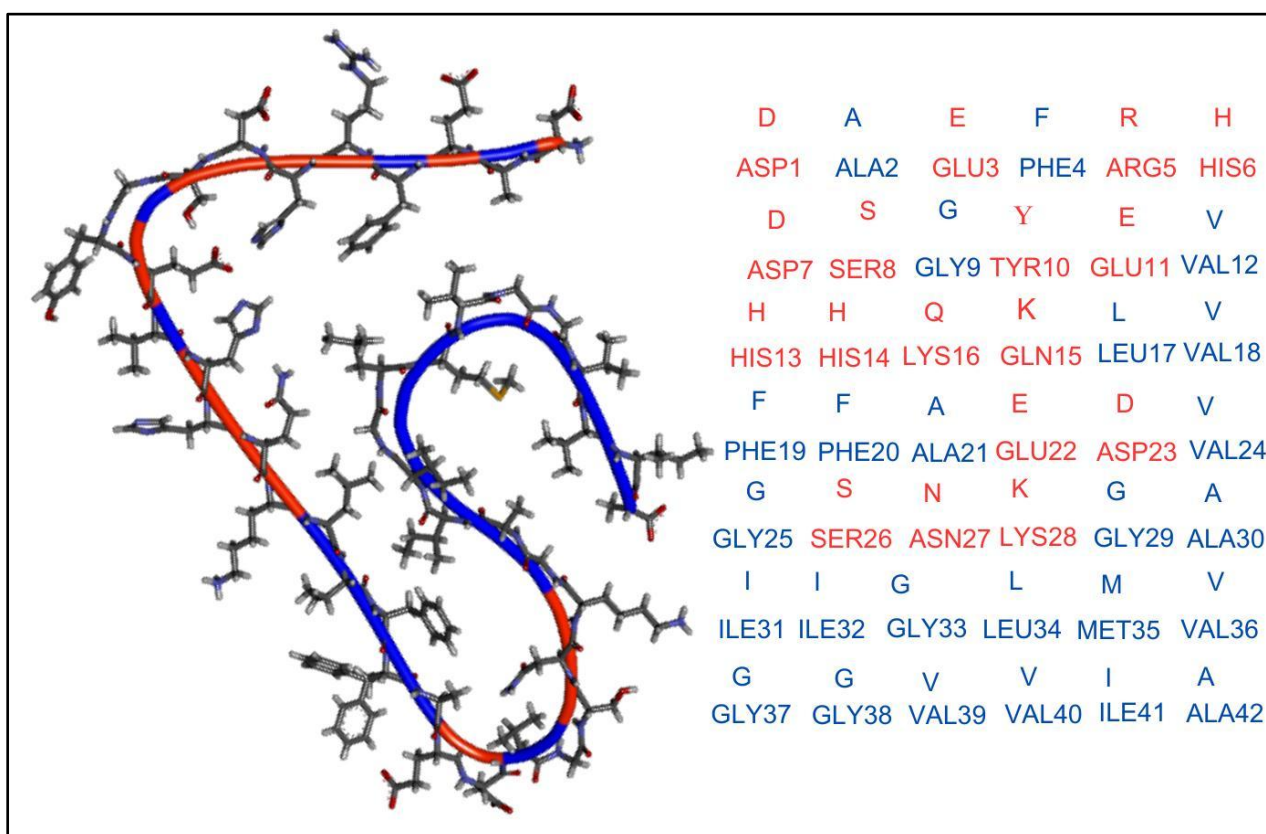


Nota: 100 frames=1ns. Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

6 INTERAÇÕES MOLECULARES

A beta-amiloide é uma proteína resultante do processamento não homeostático da PPA. Seus principais fragmentos contêm 40 e 42 aminoácidos (Haass; Selkoe, 2007). No entanto, este estudo adotou o fragmento com 16 resíduos, uma vez que o sítio de coordenação metálica está localizado dentro dessa sequência (Alí-Torres et al., 2011). A estrutura da proteína A β (1-42), com seus resíduos polares e apolares destacados, é apresentada na Figura 20. A principal limitação do uso desse fragmento, A β (1-16), é que ele abrange predominantemente a porção polar da molécula, como pode ser observado na Figura 20.

Figura 20 – A proteína A β , com seus resíduos polares (em vermelho) e apolares (em azul) destacados juntamente com sua sequência peptídica



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Nota: Estrutura A β (1-42) adaptada do pbd: 5oqv (Gremer et al., 2017).

Em alguns estudos, o domínio N-terminal da proteína é identificado como A β (1–16), enquanto o domínio C-terminal é descrito como A β (17–42). As interações com o domínio N-terminal ajudam a bloquear a ligação com metais, o que impede a formação

de oligômeros. Por outro lado, a região C-terminal, que é hidrofóbica, é responsável pela interação entre as fitas de proteínas. As interações de ligantes com essa região dificultam a agregação das fitas, também contribuindo para evitar a formação de oligômeros. Assim, em ambos os casos, a interação do ligante pode ser favorável à mitigação dos sintomas da Doença de Alzheimer (Gómez-Castro; Quintanar; Vela, 2024). Portanto, além de avaliar a interação e a estabilidade do ligante com o cobre, é fundamental analisar também as interações do ligante com a proteína β -amiloide. Nesta seção, serão realizados cálculos de *docking* molecular e dinâmica molecular para esclarecer a interação da proteína $A\beta(1-16)$ com o ligante C-Asp.

6.1 METODOLOGIA

A estrutura da proteína $A\beta(1-16)$ foi obtida a partir do PDB, sob o código 2m4j (Lu et al., 2013), e adaptada utilizando o software Discovery Studio (“Dassault Systèmes BIOVIA. Discovery Studio Visualizer”, 2019). O ligante C-Asp foi otimizado no software Gaussian 09 (Frisch et al., 2016), utilizando o método B3LYP/6-31G em fase gasosa.

Realizou-se um *docking* cego, no qual o ligante C-Asp foi acoplado à proteína $A\beta(1-16)$ utilizando o software AutoDock 4.2.6 (Morris et al., 2009). A proteína foi protonada, e a caixa de *grid* foi configurada de modo a cobri-la completamente. Para a $A\beta(1-16)$, as dimensões da caixa foram de 126 Å × 126 Å × 60 Å, com o centro localizado em X: -3,671; Y: -36,061; Z: 103,231 e espaçamento de 0,375 Å.

Os parâmetros padrão do *docking* foram mantidos, gerando 10 poses com base na energia de interação entre a proteína e o ligante. Para a análise dos resultados, foram utilizados os softwares Discovery Studio (“Dassault Systèmes BIOVIA. Discovery Studio Visualizer”, 2019) e Chimera (Pettersen et al., 2004).

A proteína $A\beta(1-16)$, baseada na estrutura pdb:2m4j (Lu et al., 2013), foi renomeada utilizando o software pdb4amber, disponível no pacote AMBER16 (Case et al., 2016). O campo de força FF14SB foi aplicado à proteína, enquanto o GAFF2 foi utilizado para o ligante. Dois íons de sódio foram adicionados para neutralizar a carga da proteína. O protocolo de cálculo da dinâmica seguiu os parâmetros descritos na Seção 4.1.

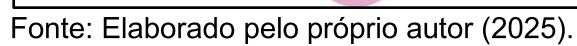
6.2 RESULTADO E DISCUSSÃO

Ao realizar o *docking* molecular da proteína A β (1-16) com o ligante proposto, C-Asp, obteve-se um total de 10 poses, sendo selecionada aquela com o menor valor de energia para as análises subsequentes. Conforme ilustrado na Figura 21A, as interações entre o ligante C-Asp e a proteína são limitadas e de baixa intensidade, sendo a mais significativa uma ligação de hidrogênio entre o resíduo de aspartato 7 da proteína e a cadeia lateral da lisina presente no ligante. Em meio biológico, o aspartato encontra-se desprotonado, enquanto a lisina está protonada, o que favorece a atração entre ambos e resulta em uma interação mais forte.

Apesar dessa interação, de maneira geral, as interações observadas são de caráter moderado. Notaram-se duas interações de Van der Waals: uma entre a arginina 5 da proteína e o resíduo de imidazol do ligante, e outra entre o glutamato 3 da proteína e o resíduo de prolina do ligante, conforme ilustrado na Figura 21A.

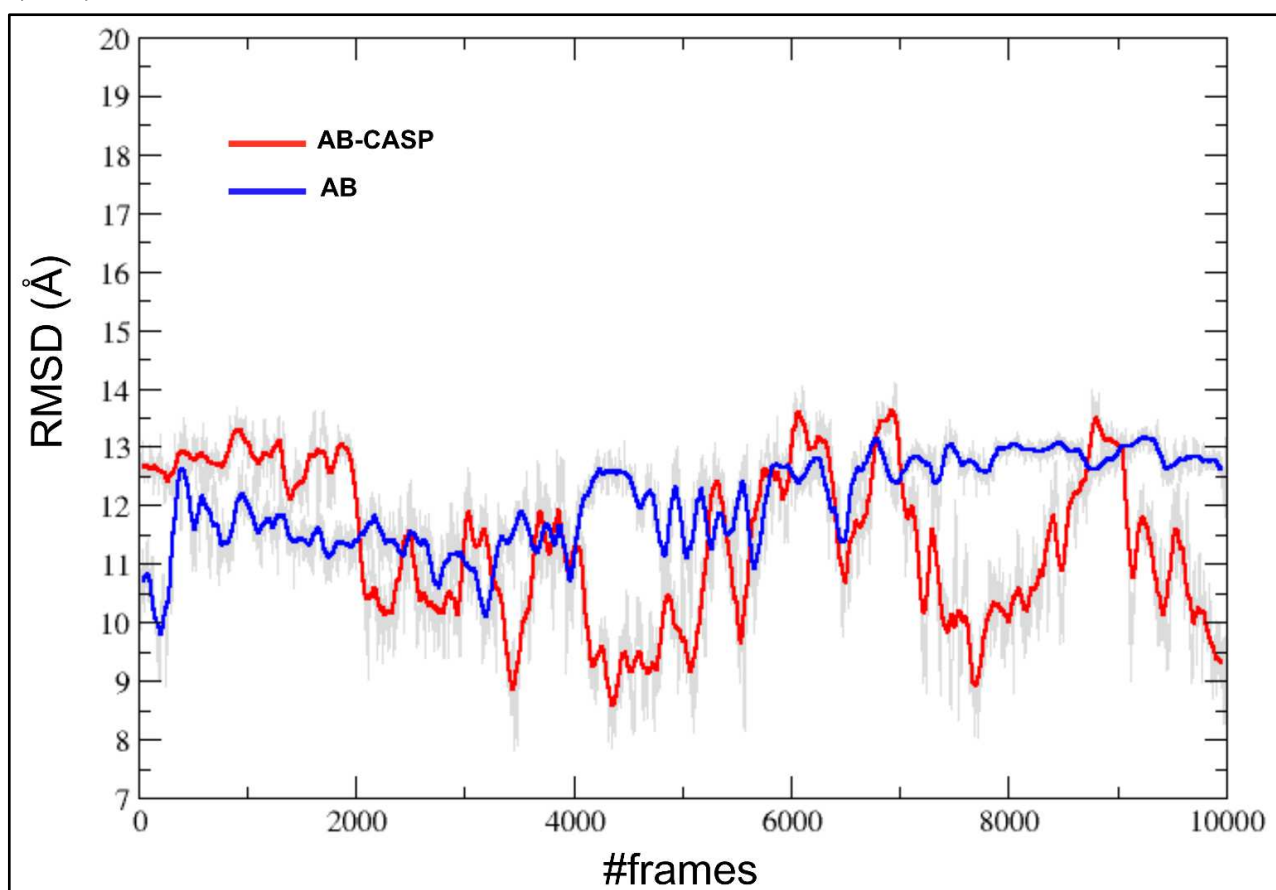
O glutamato também estabelece uma interação π com o anel imidazólico da histidina, enquanto o aspartato 1 forma uma interação π com o anel indólico do triptofano. Em contrapartida, o triptofano estabelece uma interação π com a alanina. Além disso, a histidina 6 participa de uma interação π com a cadeia lateral da lisina. Todas essas interações estão representadas na Figura 21A.

Como mencionado anteriormente, ao dividir a proteína em 16 resíduos, a região polar torna-se predominante. Observa-se que o ligante apresenta uma interação mais forte com os primeiros resíduos da proteína nessa configuração. De modo geral, o ligante interage preferencialmente com os resíduos polares, com ênfase em sua região hidrofílica, como mostrado na Figura 21B. A cor vermelha, indicada na figura como hidrofóbica, refere-se à fenilalanina e à alanina, localizadas próximas ao ligante. Essa configuração inicial foi escolhida para os cálculos de dinâmica molecular.



Ao realizar o cálculo do RMSD (Figura 22), observou-se que a presença do ligante causou um aumento na flexibilidade da proteína. Sem o ligante, o RMSD médio da proteína é de $12,0 \pm 0,8$ Å (Figura 22, em azul), indicando uma flutuação considerável. No entanto, o valor médio do RMSD variou dentro de um intervalo estável, sem apresentar grandes desvios padrão. Além disso, ao final da simulação, a proteína demonstrou um perfil mais regular, alcançando estabilização. A proteína apresentou também um raio de giro médio de $7,7 \pm 0,5$ Å. O gráfico correspondente ao raio de giro encontra-se no Apêndice C.

Figura 22 – RMSD médio da proteína no sistema ligante-proteína (vermelho) e proteína isolada (azul)

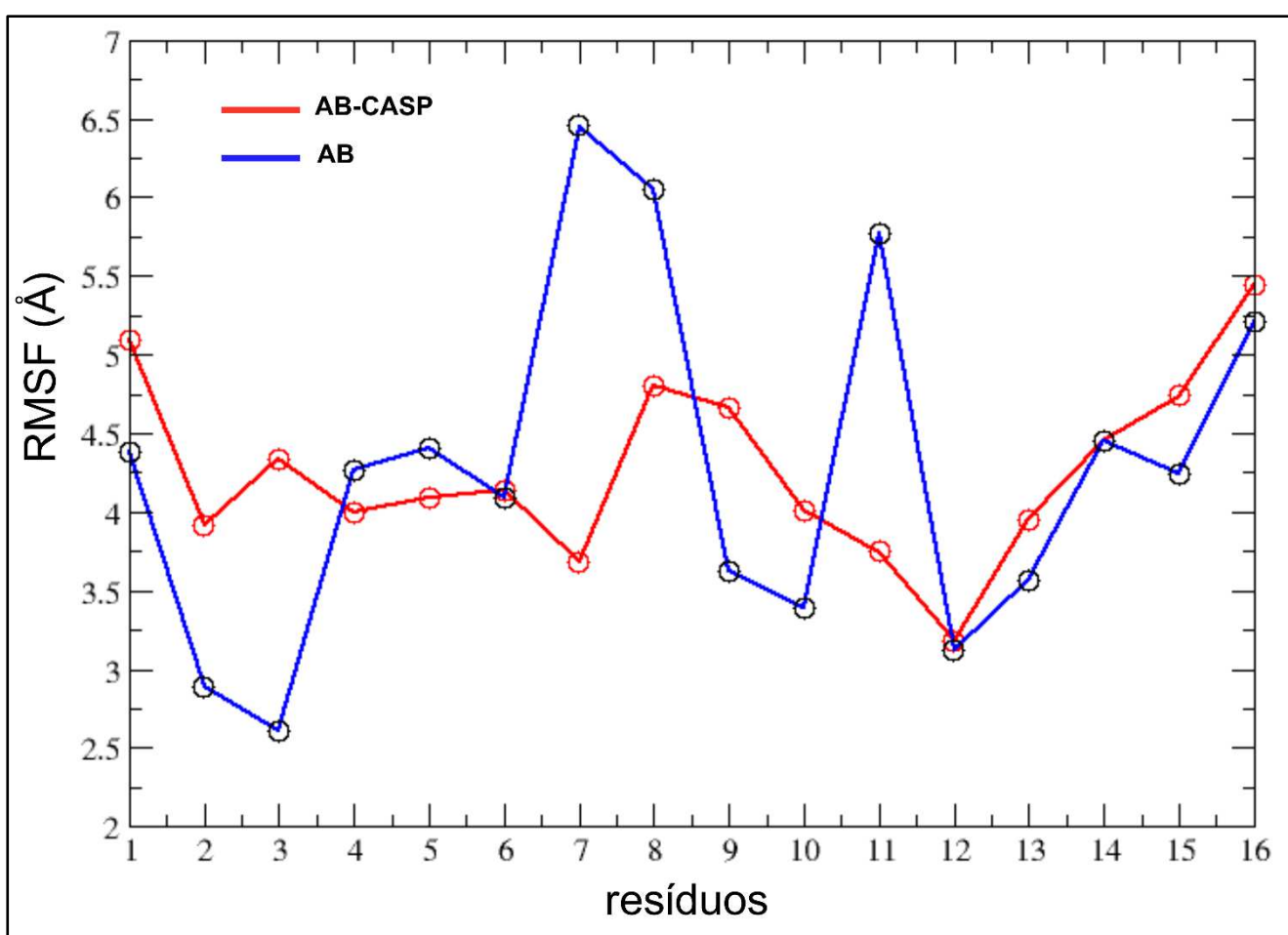


Nota: 100 frames=1ns. Elaborado pelo próprio autor (2025).

Na presença do ligante (Figura 22, em vermelho), o RMSD médio é de $11,0 \pm 1,0$ Å, e o raio de giro, de $8,4 \pm 0,8$ Å. Assim, observa-se que o ligante tende a desestabilizar a proteína, provocando interações que resultam em maiores flutuações e aumento da flexibilidade.

O *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF) quantifica a variação no deslocamento de cada resíduo da proteína em relação à sua posição média ao longo da simulação. A Figura 23 apresenta os perfis de RMSF na presença e na ausência do ligante, indicados pelas curvas vermelha e azul, respectivamente. De modo geral, a interação com o composto não induziu alterações significativas nas flutuações, que permaneceram em torno de 2 Å.

Figura 23 – RMSF médio da proteína no sistema ligante-proteína (vermelho) e



Nota: 100 frames=1ns. Elaborado pelo próprio autor (2025).

Entre essas flutuações, notou-se uma redução na flexibilidade do resíduo 7 na presença do ligante, o que é coerente com a forte interação previamente discutida (Figura 21). O resíduo 3 também apresentou alterações em seu comportamento, atribuídas à presença de duas interações com o ligante. Por outro lado, embora o resíduo 6 participe de interações, não foram observadas mudanças expressivas em sua flutuação.

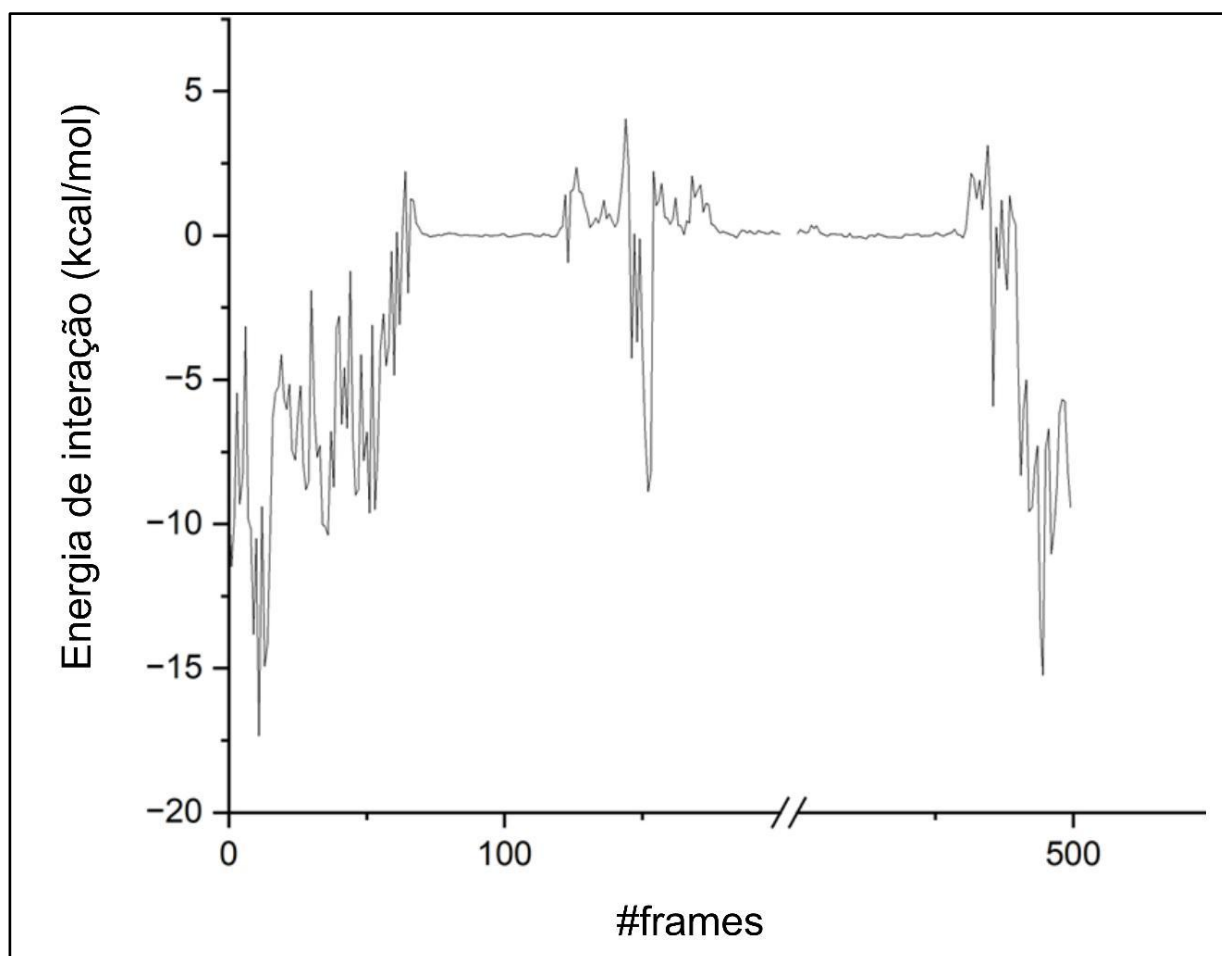
De maneira geral, os resíduos localizados na região N-terminal desse fragmento simulado, onde ocorrem as interações mais intensas com o ligante, demonstraram maior sensibilidade conformacional. Em contraste, a região C-terminal manteve padrões de flutuação semelhantes nas duas condições, conforme ilustrado na Figura 23.

Analogamente ao RMSD, a análise do RMSF reforça a hipótese de que a presença do ligante influencia a conformação da proteína. Ambos os parâmetros foram calculados com base na mesma estrutura inicial, diferindo unicamente pela presença ou ausência do ligante durante a simulação.

A área de superfície acessível ao solvente da proteína, de forma inesperada, aumenta quando ocorre a interação com o ligante. Isso reforça a ideia de que as interações entre a proteína e o ligante são de baixa intensidade, sendo a proteína mais fortemente interagente com o solvente. O valor médio da área acessível ao solvente para a proteína isolada é de $1557 \pm 139 \text{ \AA}^2$, enquanto, para a proteína complexada com o ligante, o valor médio é de $1729 \pm 140 \text{ \AA}^2$. No gráfico de área acessível ao solvente da proteína, apresentado no Apêndice D, observa-se que ambas as formas da proteína apresentam variações consideráveis, sendo que a presença do ligante resulta em um aumento dessa área.

A energia de interação entre a proteína e o ligante foi analisada utilizando o método MM/GBSA (Miller et al., 2012), resultando em um valor de $\Delta G = -1,12 \pm 3,24 \text{ kcal/mol}$. Esse resultado indica que a interação entre o ligante e a proteína A β é decorrente de interações fracas, sugerindo que essas duas moléculas não interagem de forma significativa. Para uma melhor compreensão dos valores de energia de interação, analisaram-se as energias ao longo do tempo de simulação, conforme ilustrado na Figura 24. Observa-se que os valores de energia variam entre -17 kcal/mol e valores próximos de zero. Embora alguns *frames* apresentem uma interação estável e espontânea, de modo geral essas energias são pequenas e representam uma porção reduzida da trajetória, ocorrendo principalmente no início e no final da simulação.

Figura 24 – Energia de interação entre A β (1-16) e C-Asp calculada com o método MM/GBSA



Nota: 1 frame= 0,2 ns. Elaborado pelo próprio autor (2025).

Portanto, o ligante não apresenta interações significativas com a proteína, o que sugere que ele não seria um bom candidato para inibir o sítio de agregação aos metais. Vale ressaltar que essa análise foi realizada utilizando apenas o domínio N-terminal da proteína (A β (1–16)), o qual, conforme ilustrado na Figura 21, é predominantemente hidrofílico. Esse fato pode resultar em uma maior interação da proteína com a água do que com o ligante, o que pode ser explicado pelo aumento da área de acessibilidade ao solvente. Esse aumento é evidenciado pela maior exposição da proteína à água na presença do ligante, conforme ilustrado no Apêndice D.

7 VALIDAÇÃO DOS PROTOCOLOS DE CÁLCULO DFT

Visando viabilizar futuros estudos sobre a estabilidade do decapeptídeo C-Asp na presença do íon Cu(II) por meio de DFT, esta seção dedica-se à validação de um protocolo de cálculo. Tal validação envolve a análise criteriosa da escolha do funcional e da base computacional mais adequados ao sistema em questão. Assim, são apresentados e discutidos nesta seção tanto os critérios metodológicos adotados quanto os resultados obtidos na avaliação da eficiência e confiabilidade do protocolo proposto.

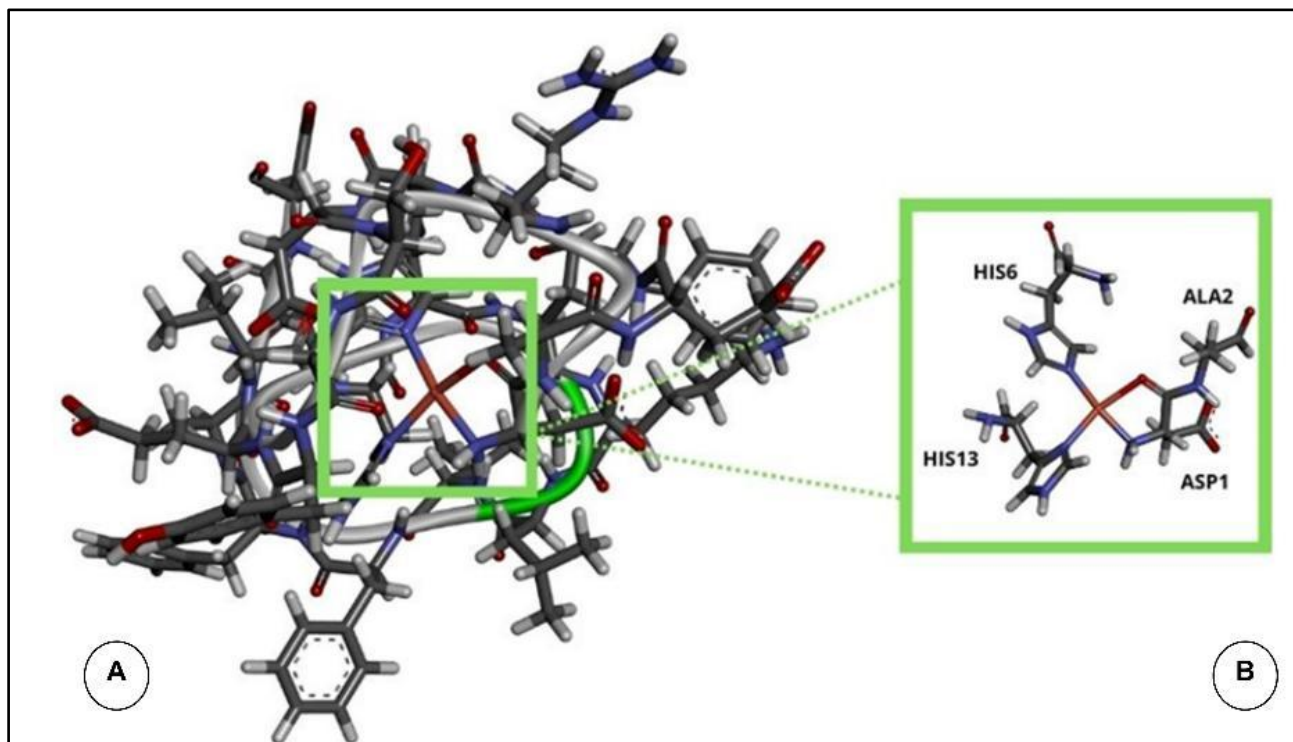
7.1 METODOLOGIA

Com o objetivo de investigar a interação entre a beta-amiloide e o cobre, desenvolveu-se um modelo de sistema reduzido em torno do sítio de coordenação do cobre, conforme ilustrado na Figura 25, utilizando uma das estruturas propostas por ABELEIN et al. (2022) e obtida através do PDB: 8b9q, modelo 1 (Abelein et al., 2022). Na Figura 25, observa-se que a estabilidade do composto de coordenação Cu(II)-A β é sustentada por duas histidinas e um aspartato coordenado de forma bidentada. Essa estrutura foi proposta pelo grupo de ABELEIN et al. (2022) com base em experimentos de ressonância magnética nuclear paramagnética (RMN), combinados com análise de Dinâmica Molecular (DM), possibilitando a determinação tridimensional do complexo Cu(II)-A β em solução.

Portanto, visando validar um protocolo de cálculo DFT, analisaram-se diferentes conjuntos de funções de base e funcionais, os quais foram comparados com os parâmetros estruturais do modelo criado (Figura 25B), a partir do modelo 1 do PDB 8b9q (Abelein et al., 2022). Inicialmente, manteve-se a base constante, utilizando-se a LANL2DZ (Schaefer, 1977) para todos os átomos, uma base do tipo duplo- ζ que emprega pseudopotenciais de núcleo de Los Alamos (Hay; Wadt, 1985a, 1985b; Wadt; Hay, 1985), e variaram-se 25 funcionais diferentes. Entre eles, incluem-se funcionais GGA puros, como BLYP, BP86 e PBE/PBE; híbridos (H), como B3LYP, B1LYP, BHANDH, BHANDHLYP, B3PW91, APF, PBE1PBE, SOGGA11X, B3P86 e MPW1PW91; meta-GGA puros, como M06L e VSXC; meta-GGA híbridos (H-meta), representados pelos funcionais M06, M05 e TPSSH; além dos funcionais híbridos com correção de longo alcance, do tipo *long-range* (LR), como M11, CAMB3LYP, WB97,

WB97X, WB97XD, LC- ω PBE e HSEH1PBE. Esses funcionais estão citados e exemplificados no Quadro 4.

Figura 25 – Estrutura Cu(II)-A β modelo 1 PDB:8b9q (A) e o sítio de coordenação utilizado para este estudo (B)



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Quadro 4 – Funcionais utilizados na avaliação, seus tipos e porcentagem de troca exata de Hartree-Fock

FUNCIONAIS	TIPO	TROCA EXATA	REFERÊNCIAS
B3LYP	H	20%	(Becke, 1988; Lee; Yang; Parr, 1988; Miehlich et al., 1989)
BLYP	GGA	0%	(Becke, 1988; Lee; Yang; Parr, 1988; Miehlich et al., 1989)
CAMB3LYP	LR	19% a curto alcance 65% a longo alcance	(Yanai; Tew; Handy, 2004)
B1LYP	H	25%	(Adamo; Barone, 1997)
BP86	GGA	0%	(Becke, 1988; Perdew, 1986)
BHANDH	H	50%	(Becke, 1993)
BHANDHLYP	H	50%	(Becke, 1993)
WB97	LR	0% a curto alcance 100% a longo alcance	(Chai; Head-Gordon, 2008b)
WB97X	LR	16% a curto alcance	(Chai; Head-Gordon, 2008b)

		100% a longo alcance	
WB97XD	LR	22% a curto alcance 100% a longo alcance.	(Chai; Head-Gordon, 2008a)
B3PW91	H	20%	(Adamo; Barone, 1998; Perdew, 1986)
APF	H	23%	(Austin et al., 2012)
LCwPBE	LR	0% a curto alcance 100% a longo alcance	(likura et al., 2001; Vreven et al., 2006; Vydrov; Scuseria, 2006; Vydrov; Scuseria; Perdew, 2007)
M11	LR	42,8% a curto alcance 100% a longo alcance	(Peverati; Truhlar, 2011a)
PBEPBE	GGA	0%	(Perdew; Burke; Ernzerhof, 1996, 1997)
PBE1PBE	H	25%	(Adamo; Barone, 1999)
SOGGA11X	H	35,42%	(Peverati; Truhlar, 2011b)
B3P86	H	20%	(Perdew, 1986)
M05	H-meta	28%	(Zhao; Schultz; Truhlar, 2005)
HSEH1PBE	LR	0% a curto alcance 25% a longo alcance	(Henderson et al., 2009; Heyd et al., 2005; Heyd; Scuseria, 2004a, 2004b; Heyd; Scuseria; Ernzerhof, 2006; Izmaylov; Scuseria; Frisch, 2006; Krukau et al., 2006)
MPW1PW91	H	25%	(Adamo; Barone, 1997, 1998)
M06L	Meta-GGA	0%	(Zhao; Truhlar, 2006)
M06	H-meta	27%	(Zhao; Truhlar, 2008)
VSXC	Meta-GGA	0%	(Van Voorhis; Scuseria, 1998)
TPSSH	H-meta	10%	(Tao et al., 2003; Van Voorhis; Scuseria, 1998)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Legenda: H-Híbrido; H-meta-Meta GGA Híbrido; LR-Híbrido com correção de longo alcance. do tipo *long-range* (LR).

A partir dos melhores resultados da análise anterior, também foram verificadas as bases de Pople (Binning; Curtiss, 1990; Blaudeau et al., 1997; Ditchfield; Hehre; Pople, 1971; Francl et al., 1982; Gordon, 1980; Hariharan; Pople, 1973, 1974; Hehre; Ditchfield; Pople, 1972; Rassolov et al., 1998, 2001), para todos os átomos, e avaliaram-se os efeitos dos funcionais APF, B3LYP, B3PW91 e TPSSH com as bases 6-31G, 6-311G, 6-31+G, 6-31G(2d,p) e 6-31+G(2d,p) para o sistema em fase gasosa.

Para a avaliação dos funcionais, foram analisados parâmetros estruturais, incluindo o comprimento de ligação, os ângulos em torno da ligação com o cobre e os ângulos diedros de cada estrutura, conforme apresentado no Quadro 5. A comparação foi realizada com o modelo proposto por Abelein et al. (2022), sendo o modelo mimético ilustrado na Figura 26, com os respectivos rótulos. A análise comparativa dos parâmetros foi realizada por meio do cálculo do erro absoluto (Equação 1), utilizando-se os erros absolutos médios para a comparação entre os diferentes funcionais.

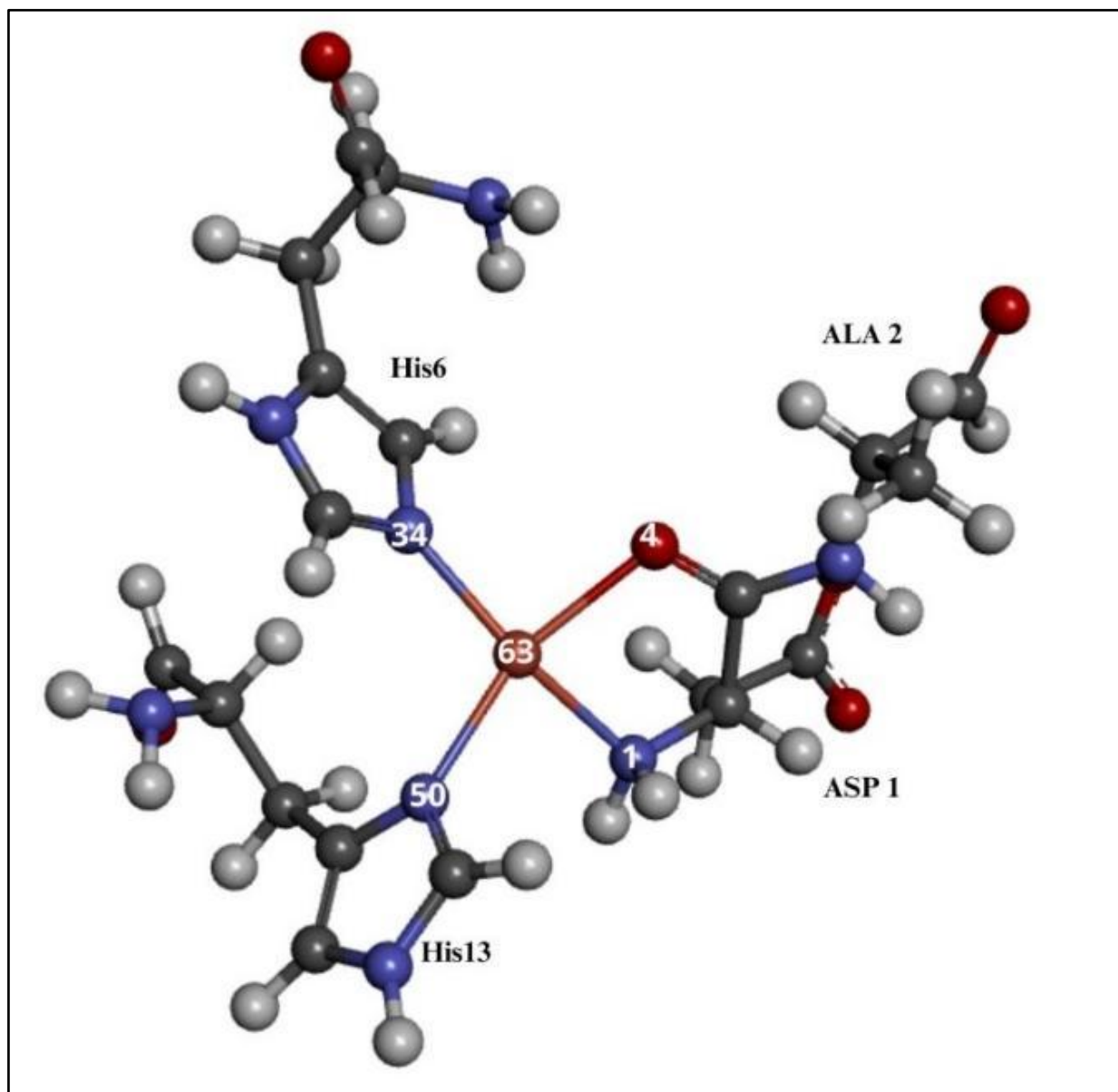
$$\text{Erro absoluto} = \text{valor de referência} - \text{valor de resultado} \quad (1)$$

Quadro 5 – Parâmetros utilizados para avaliar os protocolos de cálculo

Distância de Ligação	Ângulos		Diedro
Cu63-N34	N34-Cu63-O4		N34-O4-N1-N50
Cu63-O4	O4-Cu63-N1		O4-N1-N50-N34
Cu63-N1	N1-Cu63-N50		N1-N50-N34-O4
Cu63-N50	N50-Cu63-N34		N50-N34-O4-N1
	N34-Cu63-N1		
	N50-Cu63-O4		
	N34-O4-N1		
	O4-N1-N50		
	N1-N50-N34		
	N50-N34-O4		

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Figura 26 – Modelo mimetizado do sítio de coordenação do cobre a partir da estrutura proposta por ABELEIN et al. (2022) com os principais rótulos atômicos definidos



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

7.2 RESULTADOS E DISCUSSÕES

De acordo com estudos experimentais, existem várias possíveis configurações do peptídeo Cu(II)-A β , que variam principalmente de acordo com o pH (Alí-Torres et al., 2014; Hureau, 2012). Neste projeto, a esfera de coordenação do cobre é sistematizada com base no pH fisiológico (Drew; Barnham, 2011; Hureau, 2012) e reafirmada por ABELEIN et al. (2022), por meio de estudos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) combinados com simulações de DM, fornecendo uma estrutura no

PDB (8b9q, modelo 1), que permite a comparação (Abelein et al., 2022). A estrutura analisada apresenta uma geometria quadrado planar distorcida, conforme previsto por ALÍ-TORRES et al. (2014) para diferentes átomos ligados ao cobre em variados valores de pH.

A primeira análise foi conduzida com 25 funcionais diferentes, utilizando a base LANL2DZ para todos os átomos. Essa base é reconhecida por sua precisão na representação da estrutura de complexos de cobre (Sousa et al., 2013). Os resultados obtidos são apresentados na Figura 27, que ilustra os erros médios para cada parâmetro analisado, destacando a mediana e os melhores desempenhos. Os valores utilizados para plotar os gráficos da Figura 27 encontram-se no Apêndice E.

Diante da presença de assimetria e de valores discrepantes nos dados, decidiu-se adotar a mediana como critério de análise. Essa escolha deve-se ao fato de que a mediana não é afetada por valores extremos, proporcionando, assim, uma representação mais precisa dos valores centrais nessas situações.

Um dos valores extremos observados na Figura 27 foi obtido com a utilização do funcional WB97XD, provavelmente devido à inclusão do modelo de dispersão D2 de Grimme. A presença desse modelo de dispersão resultou em erros elevados, uma vez que o sistema em questão é um mimético e pode não ser adequadamente representado por esse funcional. Sugere-se que uma análise da molécula completa, considerando todas as interações, possa levar a resultados mais precisos para esse funcional. Além disso, a estrutura apresentou uma distorção significativa em relação à geometria inicial fornecida, resultando em uma conformação ainda mais distante de uma estrutura quadrado-planar.

Neste estudo, foram considerados diferentes funcionais que incorporam correções de dispersão, incluindo o WB97XD, bem como seus análogos WB97 e WB97X. Esses três funcionais tratam as correções de longo alcance por meio de modelos distintos. A proporção de troca exata de Hartree-Fock em longas distâncias é mantida em 100% em todos os casos, enquanto a proporção de troca em curtas distâncias aumenta progressivamente na seguinte ordem: WB97, WB97X e WB97XD, conforme pode ser observado no Quadro 4.

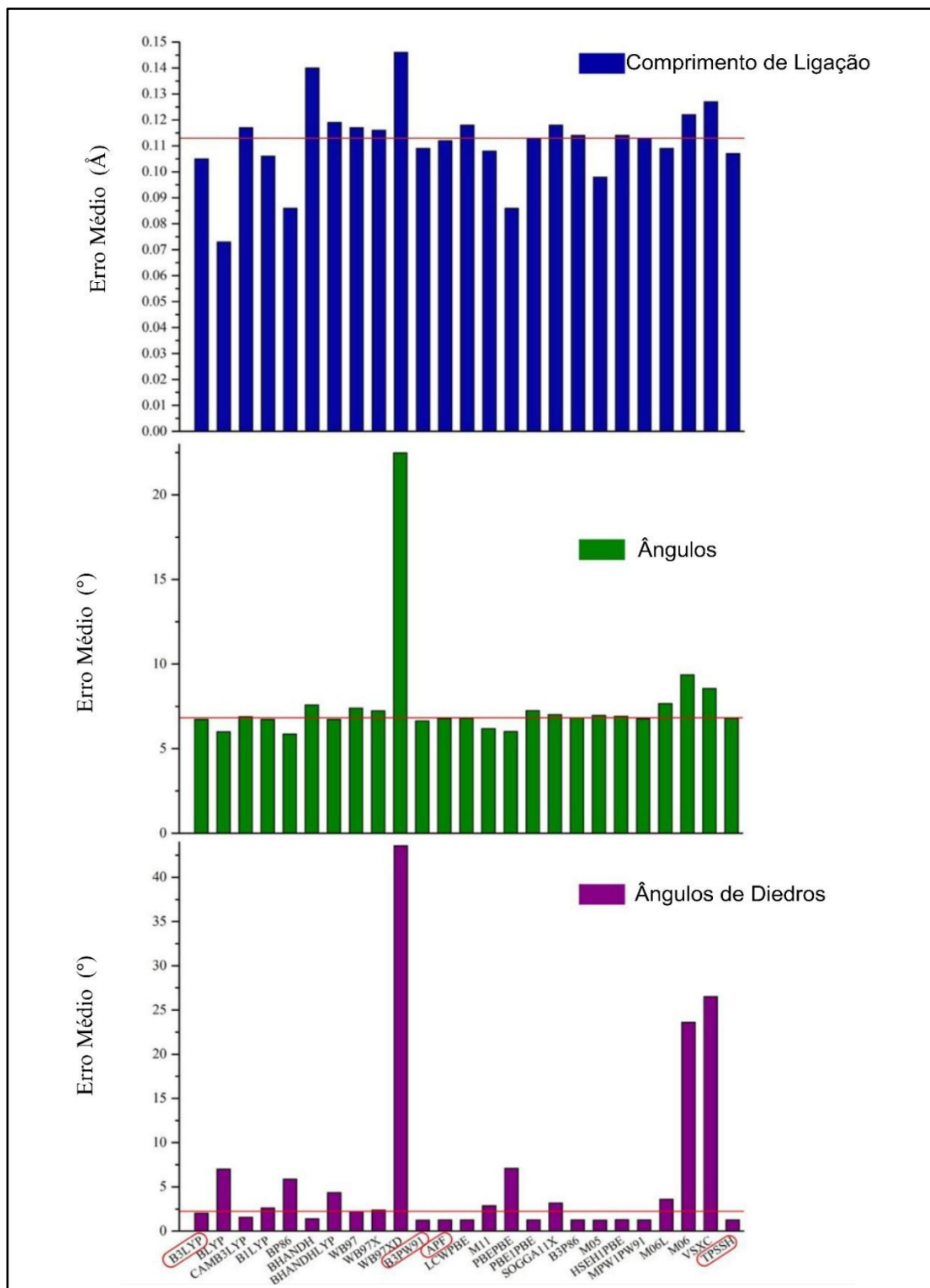
Observa-se que esses funcionais apresentaram erros acima da mediana em todos os parâmetros examinados (Figura 27), com exceção do funcional WB97, que se alinhou exatamente com a mediana no parâmetro diédrico. Curiosamente, o funcional WB97XD produziu resultados que aproximaram a estrutura molecular de um

arranjo tetraédrico, enquanto os outros dois análogos resultaram em estruturas do tipo quadrado plano distorcido, o que corresponde à geometria inicial. Essas observações ressaltam a importância de considerar cuidadosamente os efeitos dos funcionais selecionados ao realizar estudos teóricos, especialmente quando se busca a predição das estruturas moleculares.

Além dos funcionais previamente mencionados, outros funcionais que incorporam correções de longo alcance foram avaliados, incluindo CAMB3LYP, LC- ω PBE e HSEH1PBE. Todos esses funcionais apresentaram erro médio em relação ao ângulo de diedro abaixo da mediana, conforme ilustrado na Figura 27. Notavelmente, o funcional LC- ω PBE foi o único a exibir resultados consistentes na análise dos desvios nos ângulos. Esse funcional implementa correções de longo alcance ao funcional ω PBE. No entanto, todos os funcionais que incorporam correções de longo alcance apresentaram valores acima da mediana para o comprimento de ligação.

O funcional CAMB3LYP emprega o método de atenuação de Coulomb para aprimorar o desempenho do funcional B3LYP nas correções de longo alcance. No entanto, ao comparar esses dois funcionais, observa-se que o B3LYP, um funcional híbrido do tipo GGA, sem incorporação de correções de longo alcance, apresenta resultados superiores. Notavelmente, o B3LYP demonstra valores de erro médio abaixo da mediana para todos os parâmetros analisados, conforme evidenciado na Figura 27. Portanto, observa-se que o modelo considerado nesta análise não pode ser adequadamente descrito por funcionais que incorporem correções de longo alcance.

Figura 27 – Análise dos erros médios de cada parâmetro analisado (comprimento de ligação, ângulos e diedros), com a linha da mediana e os melhores resultados destacados em vermelho



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Embora as correções de longo alcance não tenham produzido resultados significativos no modelo proposto, os métodos GGA híbridos demonstraram desempenho satisfatório. Funcionais como B3LYP, B3PW91 e APF, que apresentam porcentagens semelhantes de troca exata de Hartree-Fock, variando entre 20% e 23%, Quadro 4, exibiram valores de erro absoluto médio abaixo da mediana. Outros funcionais, como o B1LYP, mostram semelhanças com os mencionados anteriormente, diferenciando-se na quantidade de parâmetros utilizados para ajustar a correlação de densidade funcional. Enquanto o B3LYP utiliza três parâmetros, o B1LYP emprega apenas um. A discrepância entre os dois, na análise, não é substancial, uma vez que o B1LYP apresenta erros absolutos médios reduzidos. No entanto, o valor médio do erro absoluto relacionado ao ângulo de diedro excede o critério estabelecido neste estudo, que é a mediana.

O aumento da porcentagem de troca exata de Hartree-Fock resulta em um aumento considerável nos valores dos erros absolutos médios. Por exemplo, ao se examinar o funcional SOGGA11X, observa-se que todos os valores de erros absolutos médios estão acima da mediana para todos os parâmetros (Figura 27).

Da mesma forma, os funcionais BHANDH e BHANDHLYP, que apresentam 50% de troca exata de Hartree-Fock, Quadro 4, também exibem altos valores de erro absoluto médio para os parâmetros, apesar do BHANDH apresentar um valor baixo de erro absoluto médio para o ângulo diedro. A principal diferença entre esses dois funcionais é que o BHANDHLYP inclui um termo de troca de Becke, semelhante ao B3LYP e ao B1LYP. Outros funcionais híbridos foram considerados e estão apresentados na Figura 27 e no Quadro 4.

Funcionais GGA puros, tais como BLYP, BP86 e PBE/PBE, Quadro 4, demonstraram resultados consistentes para o comprimento e o ângulo de ligação no sistema apresentado. No entanto, revelaram uma discrepância significativa na análise do ângulo diedro em torno do metal. Em contraste, os funcionais meta-GGA puros não conseguiram reproduzir adequadamente a estrutura de referência. Os funcionais meta-GGA puros avaliados neste estudo foram o M06L e o VSXC, Figura 27 e Quadro 4.

Apesar dessas observações, os funcionais híbridos meta-GGA foram capazes de reproduzir adequadamente a estrutura molecular, com exceção do M06, que apresenta uma contribuição de 27% de troca exata de Hartree-Fock. Ao comparar o M06, um funcional híbrido meta-GGA, com o M06L, um funcional meta-GGA puro,

observa-se uma ampla variação ao se aumentar a porcentagem de troca exata neste último. No entanto, o funcional TPSSH, um funcional meta-GGA híbrido com 10% de troca exata de Hartree-Fock, apresenta valores de erro absoluto médio abaixo da mediana.

Conforme discutido anteriormente, foi realizada uma análise da mediana dos erros médios absolutos, ilustrada na Figura 27. Os funcionais que tiveram todos os parâmetros situados abaixo da mediana foram B3LYP, B3PW91, APF e TPSSH. Esses funcionais são híbridos, com uma pequena porcentagem de troca de Hartree-Fock. Com exceção do TPSSH, que é um funcional meta-GGA, os demais pertencem à classe dos funcionais GGA.

Assim, esses funcionais foram aplicados a diferentes bases de Pople, e os erros absolutos médios foram analisados, conforme apresentado na Tabela 6. O conjunto de funções de base 6-31G é do tipo dupla-zeta de valência, enquanto o 6-311G corresponde a uma base tripla-zeta de valência. A função “+” aplicada à base representa uma função difusa, e as funções *d* e *p* são funções de polarização atribuídas a essas bases.

Ao analisar o comprimento das ligações, observam-se erros bastante sutis entre os protocolos utilizados, conforme apresentado na Tabela 6. Para todos os funcionais, a utilização da base LANL2DZ apresentou melhores resultados em comparação com as bases de Pople, para todos os átomos. Entre estas, como era esperado, a base triplo zeta de valência (6-311G) apresentou desempenho superior em relação à base duplo zeta (6-31G). No entanto, a base duplo zeta de valência com uma função difusa demonstrou erros muito semelhantes aos da base triplo zeta de valência, pois a função difusa se comporta de forma equivalente a uma terceira função na base triplo zeta.

Em termos de comprimento das ligações, o método com o menor erro médio foi o B3LYP/LANL2DZ, entre as bases utilizadas para todos os átomos. Para esse parâmetro, a mediana foi de 0,120 Å, sendo os melhores protocolos de cálculo os seguintes, em ordem crescente: B3LYP/LANL2DZ; TPSSH/LANL2DZ; B3LYP/6-31+G(2d,p); B3PW91/LANL2DZ; APF/LANL2DZ; B3LYP/6-31+G; B3LYP/6-311G; B3PW91/6-31+G(2d,p); TPSSH/6-31+G(2d,p); APF/6-31+G(2d,p); B3PW91/6-31+G; TPSSH/6-31+G; B3PW91/6-311G e TPSSH/6-311G. Os demais métodos apresentaram desempenho acima da mediana.

Tabela 6 – Valores dos erros médios absolutos obtidos para os parâmetros analisados, considerando diferentes protocolos de cálculo

Erro Médio Comprimento de Ligação				
Bases/Funcionais	APF	B3LYP	B3PW91	TPSSH
6-31G	0,134	0,128	0,132	0,133
6-311G	0,122	0,115	0,120	0,120
6-31+G	0,122	0,113	0,119	0,119
6-31G(2d,p)	0,132	0,126	0,130	0,131
6-31+G(2d,p)	0,118	0,109	0,115	0,115
LANL2DZ	0,112	0,105	0,109	0,107
LANL2DZ(Cu)/6-31+G(2d,p)	0,105	0,097	0,102	0,100
Erro Médio Ângulo de Ligação				
6-31G	6,23	6,58	6,29	6,31
6-311G	7,02	6,92	6,86	7,10
6-31+G	6,85	6,78	6,72	6,89
6-31G(2d,p)	6,65	7,10	6,73	6,74
6-31+G(2d,p)	6,86	6,75	6,72	6,89
LANL2DZ	6,78	6,73	6,64	6,79
LANL2DZ(Cu)/6-31+G(2d,p)	6,93	6,81	6,78	6,91
Erro Médio de Diedro				
6-31G	15,33	16,98	15,57	15,45
6-311G	1,50	1,27	1,57	1,99
6-31+G	1,91	2,55	1,65	1,33
6-31G(2d,p)	17,13	18,92	17,51	17,65
6-31+G(2d,p)	2,38	3,00	2,15	2,18
LANL2DZ	1,26	2,02	1,23	1,25
LANL2DZ(Cu)/6-31+G(2d,p)	1,23	1,21	1,21	1,23

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Ao analisar os ângulos no entorno das ligações com o cobre, observa-se que os menores erros estão associados à base menor (6-31G), embora as diferenças entre os métodos sejam relativamente pequenas. Para a comparação entre todos os métodos, considerou-se a mediana dos ângulos analisados, que apresentou valor de $6,77^\circ$. Assim, os melhores resultados para esses parâmetros foram obtidos pelos seguintes protocolos, em ordem crescente: APF/6-31G; B3PW91/6-31G; TPSSH/6-31G; B3LYP/6-31G; B3PW91/LANL2DZ; APF/6-31G(2d,p); B3PW91/6-31+G; B3PW91/6-31+G(2d,p); B3LYP/LANL2DZ; B3PW91/6-31G(2d,p); e TPSSH/6-31G(2d,p). Os demais métodos apresentaram valores superiores à mediana.

Ao comparar os ângulos de diedros já descritos anteriormente para todos os protocolos mencionados, observa-se uma mediana de $2,17^\circ$, sendo que os valores abaixo dessa mediana correspondem aos protocolos B3PW91/LANL2DZ; TPSSH/LANL2DZ; APF/LANL2DZ; B3LYP/6-311G; TPSSH/6-31+G; APF/6-311G; B3PW91/6-311G; B3PW91/6-31+G; APF/6-31+G; TPSSH/6-311G; B3LYP/LANL2DZ e B3PW91/6-31+G(2d,p). Os demais métodos apresentaram resultados acima da mediana.

Nota-se que a discussão apresentada acima foi construída utilizando a mesma base para todos os átomos. Assim, ao se verificar todos os critérios, percebe-se que os protocolos com os melhores resultados para todos os casos são B3LYP/LANL2DZ, B3PW91/LANL2DZ, B3PW91/6-31+G(2d,p) e B3PW91/6-31+G. O fato de bases sem polarização ou funções difusas apresentarem bons resultados sugere a possibilidade de um erro no modelo proposto, uma vez que bases maiores tendem a representar a realidade de forma mais precisa.

Embora os funcionais tenham sido inicialmente avaliados utilizando apenas a base LANL2DZ, é necessário realizar análises adicionais com outras bases, uma vez que a LANL2DZ tende a apresentar um desempenho superior para funcionais com características semelhantes às do B3LYP (Sousa et al., 2013).

Apesar da base LANL2DZ ser recomendada para elementos de transição, ela pode não ser a opção mais adequada para átomos leves, como carbono, nitrogênio, oxigênio e hidrogênio. Nesse caso, as bases de Pople são mais comumente utilizadas para esses elementos (Tirado-Rives; Jorgensen, 2008). Dessa forma, avaliou-se o desempenho da base LANL2DZ para o cobre e da base 6-31+G(2d,p) para os átomos leves, visto que esta última é balanceada e contém funções de polarização e difusas, permitindo representar melhor os resultados.

Conforme evidenciado na Tabela 6, a avaliação mais recente indicou que a base em questão obteve melhores resultados nos indicadores adotados, com exceção dos ângulos em torno da ligação do cobre, que apresentaram melhores resultados para bases menores, em todos os átomos. Os erros observados nesses ângulos podem estar relacionados a uma representação inadequada do modelo, uma vez que a análise foi conduzida em meio gasoso, e os efeitos do solvente poderiam ter influenciado os resultados, possivelmente levando a um desempenho superior.

Além disso, a representação da esfera de coordenação com apenas 4 resíduos, em vez de 23, pode ter contribuído para uma série de erros, os quais podem ser corrigidos em investigações futuras. Desse modo, o melhor método apresentado neste trabalho foi o funcional B3LYP, com a base LANL2DZ para o cobre e a base 6-31+G(2d,p) aplicada aos átomos leves.

8 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Os MPACs oferecem uma abordagem promissora para o desenvolvimento de novos medicamentos no tratamento do Alzheimer. A combinação dessa estratégia com o uso de peptídeos como possíveis agentes terapêuticos tem se mostrado vantajosa. Dentre os compostos investigados neste estudo, o peptídeo C-Asp apresentou a maior estabilidade conformacional, com um número superior de interações fortes, além de demonstrar um comportamento mais compacto e rígido ao longo da simulação dinâmica. Tal estabilidade pode ser atribuída à sua estrutura cíclica. Embora o C-Asn também tenha apresentado certa estabilidade, o C-Asp se destacou, especialmente por seu sítio de interação com o metal. Campos e colaboradores (2016) indicam que essa configuração estrutural é a mais adequada para uma futura coordenação com o metal, entre as alternativas analisadas.

A presença do metal contribuiu para a estabilização do ligante. Por meio de cálculos de dinâmica molecular, utilizando a abordagem simplificada do estado não ligado, observou-se que o ligante resultou em uma estrutura mais compacta e rígida, com menores flutuações. Embora o C-Asp se mostre um ligante promissor, ele não apresentou interações relevantes com a proteína A β .

O modelo utilizado neste trabalho envolveu a A β (1-16), que é predominantemente polar e hidrofílica, o que pode ter influenciado as interações limitadas com o ligante. Considerando que o C-Asp também contém resíduos polares e hidrofílicos, isso pode ter restringido a interação entre as moléculas. Além disso, como o estudo se concentrou em um fragmento pequeno da proteína e em um ligante composto por 10 resíduos de aminoácidos, a interação entre ambas as moléculas pode ter sido dificultada.

Adicionalmente, foi analisado um protocolo de cálculo baseado em DFT, com o objetivo de representar de forma adequada o sistema em estudo. Verificou-se que o método B3LYP/LANL2DZ(Cu)//6-31+G(2d,p) apresentou resultados consistentes e favoráveis. Ao longo do desenvolvimento do trabalho, foram citados estudos que empregaram metodologias semelhantes na investigação de complexos contendo íons Cu(II), os quais também relataram resultados satisfatórios.

Embora o objetivo de avaliar a estabilidade do ligante neste estudo não tenha sido alcançado, espera-se que este trabalho sirva como base para avanços futuros na

área, contribuindo para o desenvolvimento de novos tratamentos para a doença de Alzheimer.

Diferentes etapas deste projeto foram apresentadas no XXI *Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry* (BMIC), em 2024, e na 47^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (RASBQ), também em 2024, estando atualmente submetido para apresentação na 48^a edição da RASBQ, em 2025. A estudante de Iniciação Científica Marcela Giovana foi premiada com uma Menção Honrosa por sua apresentação de parte deste trabalho no SEMIC/UFJF.

- Computational Study of Decapeptides Acting as MPACs Against Alzheimer's Disease; Marcela G. Silva, Larissa R. Pinto, Luiz Antônio S. Costa. 47^a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia – SP, Maio, 2024.
- Computational Study of Decapeptides Acting as MPACs Against Alzheimer's Disease; Larissa R. Pinto, Marcela G. Silva, Luiz Antônio S. Costa. XXI Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, Belo Horizonte – MG, Setembro, 2024. <https://www.sisgeenco.com.br/anais/bmic/2024/>; DOI: 10.46848/9786581033729.
- Investigação Computacional de Estruturas de Decapeptídeos com íons Cu(II) como Atenuantes da Interação Metal-Proteína em Agregados de Beta-Amiloide; Marcela G. Silva, Larissa R. Pinto, Luiz Antônio S. Costa. Menção Honrosa no SEMIC 2024 – UFJF.
- Computational Approach to the Structural Analysis of Decapeptides as MPACs in Alzheimer's Disease; Marcela G. Silva, Larissa R. Pinto, Luiz Antônio S. Costa. 48^a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Campinas – SP, Junho, 2025. (Submetido).

REFERÊNCIAS

2024 ALZHEIMER'S disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 20, n. 5, p. 3708–3821, 30 maio 2024.

ABELEIN, Axel *et al.* Molecular Structure of Cu(II)-Bound Amyloid- β Monomer Implicated in Inhibition of Peptide Self-Assembly in Alzheimer's Disease. **JACS Au**, v. 2, n. 11, p. 2571–2584, 28 nov. 2022.

ABELEIN, Axel. Metal Binding of Alzheimer's Amyloid- β and Its Effect on Peptide Self-Assembly. **Accounts of Chemical Research**, v. 56, n. 19, p. 2653–2663, 3 out. 2023.

ADAMO, C.; BARONE, V. Toward reliable adiabatic connection models free from adjustable parameters. **Chemical Physics Letters**, v. 274, n. 1–3, p. 242–250, ago. 1997.

ADAMO, Carlo; BARONE, Vincenzo. Exchange functionals with improved long-range behavior and adiabatic connection methods without adjustable parameters: The mPW and mPW1PW models. **The Journal of Chemical Physics**, v. 108, n. 2, p. 664–675, 8 jan. 1998.

ADAMO, Carlo; BARONE, Vincenzo. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. **The Journal of Chemical Physics**, v. 110, n. 13, p. 6158–6170, 1 abr. 1999.

ALIES, Bruno *et al.* Zn impacts Cu coordination to amyloid- β , the Alzheimer's peptide, but not the ROS production and the associated cell toxicity. **Chemical Communications**, v. 49, n. 12, p. 1214, 2013.

ALÍ-TORRES, Jorge *et al.* Three Dimensional Models of Cu²⁺-A β (1–16) Complexes from Computational Approaches. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 38, p. 15008–15014, 28 set. 2011.

ALÍ-TORRES, Jorge *et al.* 3D Structures and Redox Potentials of Cu²⁺-A β (1–16) Complexes at Different pH: A Computational Study. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 118, n. 18, p. 4840–4850, 8 maio 2014.

ALÍ-TORRES, Jorge *et al.* Modeling Cu²⁺-A β complexes from computational approaches. **AIP Advances**, v. 5, n. 9, 1 set. 2015.

ANAND, Preet; SINGH, Baldev. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. **Archives of Pharmacal Research**, v. 36, n. 4, p. 375–399, 24 abr. 2013.

ARNDT, Joseph W. *et al.* Structural and kinetic basis for the selectivity of aducanumab for aggregated forms of amyloid- β . **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 6412, 23 abr. 2018.

ARRIGONI, Federica *et al.* Superoxide Reduction by Cu-Amyloid Beta Peptide Complexes: A Density Functional Theory Study. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2022, n. 21, 27 jul. 2022.

ASADBEGI, Mohsen; SHAMLOO, Amir. Evaluating the Multifunctionality of a New Modulator of Zinc-Induced A β Aggregation Using a Novel Computational Approach. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 61, n. 3, p. 1383–1401, 22 mar. 2021.

AUSTIN, Amy *et al.* A Density Functional with Spherical Atom Dispersion Terms. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 8, n. 12, p. 4989–5007, 11 dez. 2012.

AVILA, JESÚS *et al.* Role of Tau Protein in Both Physiological and Pathological Conditions. **Physiological Reviews**, v. 84, n. 2, p. 361–384, abr. 2004.

AYTON, Scott; LEI, Peng; BUSH, Ashley I. Metallostasis in Alzheimer's disease. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 62, p. 76–89, set. 2013.

BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical Review A**, v. 38, n. 6, p. 3098–3100, 1 set. 1988.

BECKE, Axel D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648–5652, 1 abr. 1993.

BERENDSEN, H. J. C. *et al.* Molecular dynamics with coupling to an external bath. **The Journal of Chemical Physics**, v. 81, n. 8, p. 3684–3690, 15 out. 1984.

BESHIR, Semira Abdi *et al.* Aducanumab Therapy to Treat Alzheimer's Disease: A Narrative Review. **International Journal of Alzheimer's Disease**, v. 2022, p. 1–10, 9 mar. 2022.

BINNING, R. C.; CURTISS, L. A. Compact contracted basis sets for third-row atoms: Ga–Kr. **Journal of Computational Chemistry**, v. 11, n. 10, p. 1206–1216, 7 nov. 1990.

BLAUDEAU, Jean-Philippe *et al.* Extension of Gaussian-2 (G2) theory to molecules containing third-row atoms K and Ca. **The Journal of Chemical Physics**, v. 107, n. 13, p. 5016–5021, 1 out. 1997.

BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Alzheimer**. , 2025.

BUDD HAEBERLEIN, Samantha *et al.* Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 9, n. 2, p. 197–210, abr. 2022.

CABALLERO, Ana B. *et al.* Peptidic Scaffolds to Reduce the Interaction of Cu(II) Ions with β -Amyloid Protein. **Inorganic Chemistry**, v. 59, n. 1, p. 837–846, 6 jan. 2020.

CALHOUN, Amanda *et al.* An evaluation of memantine ER + donepezil for the treatment of Alzheimer's disease. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 19, n. 15, p. 1711–1717, 13 out. 2018.

CAMPOS, Sara R. R.; IRANZO, Olga; BAPTISTA, António M. Constant-pH MD Simulations Portray the Protonation and Structural Behavior of Four Decapeptides Designed to Coordinate Cu²⁺. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 120, n. 6, p. 1080–1091, 18 fev. 2016.

CARVALHO, Alessandra *et al.* New mescaline-related N-acylhydrazone and its unsubstituted benzoyl derivative: Promising metallophores for copper-associated deleterious effects relief in Alzheimer's disease. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 238, p. 112033, jan. 2023.

CASE, D. A. *et al.* **AMBER 2016**. . University of California, 2016.

CHAI, Jeng-Da; HEAD-GORDON, Martin. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 44, p. 6615, 2008a.

CHAI, Jeng-Da; HEAD-GORDON, Martin. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 128, n. 8, 28 fev. 2008b.

CHEN, Yijun; YU, Yang. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, n. 1, p. 165, 14 jul. 2023.

CHEN, Zhi-Ru *et al.* Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. **Molecules**, v. 27, n. 6, p. 1816, 10 mar. 2022.

CHOWDHURY, Selia; CHOWDHURY, Nurjahan Shipa. Novel anti-amyloid-beta (A β) monoclonal antibody lecanemab for Alzheimer's disease: A systematic review. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 37, 30 jan. 2023.

CURTAIN, Cyril C. *et al.* Alzheimer's Disease Amyloid- β Binds Copper and Zinc to Generate an Allosterically Ordered Membrane-penetrating Structure Containing Superoxide Dismutase-like Subunits. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 23, p. 20466–20473, jan. 2001.

Dassault Systèmes BIOVIA. Discovery Studio Visualizer. San Diego, 2019.

DE FALCO, Anna *et al.* The aroylhydrazone INHHQ prevents memory impairment induced by Alzheimer's-linked amyloid- β oligomers in mice. **Behavioural Pharmacology**, v. 31, n. 8, p. 738–747, 6 dez. 2020.

DE FREITAS, Leonardo Viana *et al.* Structural and vibrational study of 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde isonicotinoyl hydrazone – A potential metal–protein attenuating compound (MPAC) for the treatment of Alzheimer's disease.

Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, v. 116, p. 41–48, dez. 2013.

DEMATTO, Ronald B. *et al.* A Plaque-Specific Antibody Clears Existing β -amyloid Plaques in Alzheimer's Disease Mice. **Neuron**, v. 76, n. 5, p. 908–920, dez. 2012.

DEWAR, Michael J. S. *et al.* Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. **Journal of the American Chemical Society**, v. 107, n. 13, p. 3902–3909, 1 jun. 1985.

DITCHFIELD, R.; HEHRE, W. J.; POPL, J. A. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. **The Journal of Chemical Physics**, v. 54, n. 2, p. 724–728, 15 jan. 1971.

DREW, Simon C.; BARNHAM, Kevin J. The Heterogeneous Nature of Cu^{2+} Interactions with Alzheimer's Amyloid- β Peptide. **Accounts of Chemical Research**, v. 44, n. 11, p. 1146–1155, 15 nov. 2011.

EVANS-LACKO, Sara *et al.* **World Alzheimer Report 2024 Global changes in attitudes to dementia Contributors**: Survey translators. Londres, Inglaterra: [S.n.]. Disponível em: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2024/>. Acesso em: 7 dez. 2024.

FALCO, Anna De *et al.* ALZHEIMER'S DISEASE: ETIOLOGICAL HYPOTHESES AND TREATMENT PERSPECTIVES. **Química Nova**, 2015.

FAUX, Noel G. *et al.* PBT2 Rapidly Improves Cognition in Alzheimer's Disease: Additional Phase II Analyses. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 20, n. 2, p. 509–516, 1 abr. 2010.

FRANCL, Michelle M. *et al.* Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements. **The Journal of Chemical Physics**, v. 77, n. 7, p. 3654–3665, 1 out. 1982.

FRISCH, M. J. *et al.* **Gaussian 09**. Wallingford CT Gaussian, Inc., , 2016.

GAO, Yu *et al.* Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies. **Current Alzheimer Research**, v. 15, n. 3, p. 283–300, 23 jan. 2018.

GOEDERT, Michel; SPILLANTINI, Maria Grazia. A Century of Alzheimer's Disease. **Science**, v. 314, n. 5800, p. 777–781, 3 nov. 2006.

GÓMEZ-CASTRO, Carlos Z.; QUINTANAR, Liliana; VELA, Alberto. An N-terminal acidic β -sheet domain is responsible for the metal-accumulation properties of amyloid- β protofibrils: a molecular dynamics study. **JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 29, n. 4, p. 407–425, 29 maio 2024.

GORDON, Mark S. The isomers of silacyclopropane. **Chemical Physics Letters**, v. 76, n. 1, p. 163–168, nov. 1980.

GREMER, Lothar *et al.* Fibril structure of amyloid- β (1–42) by cryo–electron microscopy. **Science**, v. 358, n. 6359, p. 116–119, 6 out. 2017.

GUCHHAIT, Tapas; GIRI, Monalisa; MISHRA, Sthita Prangya. Geometry indices for four- and five-coordinate metal complexes: a concise review. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 77, n. 1–2, p. 49–68, 17 jan. 2024.

HAASS, Christian; SELKOE, Dennis J. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 8, n. 2, p. 101–112, fev. 2007.

HAMPEL, Harald *et al.* The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. **Brain**, v. 141, n. 7, p. 1917–1933, 1 jul. 2018.

HARDY, John A.; HIGGINS, Gerald A. Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis. **Science**, v. 256, n. 5054, p. 184–185, 10 abr. 1992.

HARDY, John; SELKOE, Dennis J. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. **Science**, v. 297, n. 5580, p. 353–356, 19 jul. 2002.

HARIHARAN, P. C.; POPLE, J. A. The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. **Theoretica Chimica Acta**, v. 28, n. 3, p. 213–222, 1973.

HARIHARAN, P. C.; POPLE, J. A. Accuracy of AH_n equilibrium geometries by single determinant molecular orbital theory. **Molecular Physics**, v. 27, n. 1, p. 209–214, 22 jan. 1974.

HAY, P. Jeffrey; WADT, Willard R. *Ab initio* effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 82, n. 1, p. 299–310, 1 jan. 1985a.

HAY, P. Jeffrey; WADT, Willard R. *Ab initio* effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg. **The Journal of Chemical Physics**, v. 82, n. 1, p. 270–283, 1 jan. 1985b.

HEHRE, W. J.; DITCHFIELD, R.; POPLE, J. A. Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. **The Journal of Chemical Physics**, v. 56, n. 5, p. 2257–2261, 1 mar. 1972.

HENDERSON, Thomas M. *et al.* Can short-range hybrids describe long-range-dependent properties? **The Journal of Chemical Physics**, v. 131, n. 4, 28 jul. 2009.

HEYD, Jochen *et al.* Energy band gaps and lattice parameters evaluated with the Heyd-Scuseria-Ernzerhof screened hybrid functional. **The Journal of Chemical Physics**, v. 123, n. 17, 1 nov. 2005.

HEYD, Jochen; SCUSERIA, Gustavo E. Assessment and validation of a screened Coulomb hybrid density functional. **The Journal of Chemical Physics**, v. 120, n. 16, p. 7274–7280, 22 abr. 2004a.

HEYD, Jochen; SCUSERIA, Gustavo E. Efficient hybrid density functional calculations in solids: Assessment of the Heyd–Scuseria–Ernzerhof screened Coulomb hybrid functional. **The Journal of Chemical Physics**, v. 121, n. 3, p. 1187–1192, 15 jul. 2004b.

HEYD, Jochen; SCUSERIA, Gustavo E.; ERNZERHOF, Matthias. Erratum: “Hybrid functionals based on a screened Coulomb potential” [J. Chem. Phys. 118, 8207 (2003)]. **The Journal of Chemical Physics**, v. 124, n. 21, 7 jun. 2006.

HU, Xiaoyu *et al.* Tripeptide GGH as the Inhibitor of Copper-Amyloid- β -Mediated Redox Reaction and Toxicity. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 7, n. 9, p. 1255–1263, 21 set. 2016.

HUANG, Wenhai; WEI, Wenhua; SHEN, Zhengrong. Drug-like chelating agents: a potential lead for Alzheimer’s disease. **RSC Adv.**, v. 4, n. 94, p. 52088–52099, 9 out. 2014.

HUREAU, Christelle. Coordination of redox active metal ions to the amyloid precursor protein and to amyloid- β peptides involved in Alzheimer disease. Part 1: An overview. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 256, n. 19–20, p. 2164–2174, out. 2012.

HUREAU, Christelle; FALLER, Peter. A β -mediated ROS production by Cu ions: Structural insights, mechanisms and relevance to Alzheimer’s disease. **Biochimie**, v. 91, n. 10, p. 1212–1217, out. 2009.

IIKURA, Hisayoshi *et al.* A long-range correction scheme for generalized-gradient-approximation exchange functionals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 115, n. 8, p. 3540–3544, 22 ago. 2001.

IZMAYLOV, Artur F.; SCUSERIA, Gustavo E.; FRISCH, Michael J. Efficient evaluation of short-range Hartree-Fock exchange in large molecules and periodic systems. **The Journal of Chemical Physics**, v. 125, n. 10, 14 set. 2006.

JORGENSEN, William L. *et al.* Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. **The Journal of Chemical Physics**, v. 79, n. 2, p. 926–935, 15 jul. 1983.

KENNEDY-BRITTEN, Oliver D.; AL-SHAMMARI, Nadiyah; PLATTS, James A. Molecular dynamics simulations of copper binding to N-terminus mutants of amyloid- β . **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 39, n. 6, p. 2003–2013, 31 mar. 2021.

KIM, Anne Claire; LIM, Sungsu; KIM, Yun Kyung. Metal Ion Effects on A β and Tau Aggregation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 1, p. 128, 2 jan. 2018.

KINNEY, Jefferson W. *et al.* Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 4, n. 1, p. 575–590, 5 jan. 2018.

KRUKAU, Aliaksandr V. *et al.* Influence of the exchange screening parameter on the performance of screened hybrid functionals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 125, n. 22, 14 dez. 2006.

LEE, Chengteh; YANG, Weitao; PARR, Robert G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785–789, 15 jan. 1988.

LI, Mengzhen *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of galantamine analogues for cognitive improvement in Alzheimer's disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 284, p. 117198, fev. 2025.

LORD, Anna *et al.* An amyloid- β protofibril-selective antibody prevents amyloid formation in a mouse model of Alzheimer's disease. **Neurobiology of Disease**, v. 36, n. 3, p. 425–434, dez. 2009.

LOWE, S. L. *et al.* Donanemab (LY3002813) Phase 1b Study in Alzheimer's Disease: Rapid and Sustained Reduction of Brain Amyloid Measured by Florbetapir F18 Imaging. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 8, n. 4, p. 414–424, out. 2021.

LU, Jun-Xia *et al.* Molecular Structure of β -Amyloid Fibrils in Alzheimer's Disease Brain Tissue. **Cell**, v. 154, n. 6, p. 1257–1268, set. 2013.

MAELICKE, Alfred *et al.* Memogain is a Galantamine Pro-drug having Dramatically Reduced Adverse Effects and Enhanced Efficacy. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 40, n. 1–2, p. 135–137, 11 jan. 2010.

MIEHLICH, Burkhard *et al.* Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. **Chemical Physics Letters**, v. 157, n. 3, p. 200–206, maio 1989.

MESSLER, Gary L.; FISCHER, Paul J.; TARR, Donald A. **Inorganic chemistry**. Fifth edition ed. Boston: Pearson, 2014.

MILLER, Bill R. *et al.* MMPBSA.py: An Efficient Program for End-State Free Energy Calculations. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 8, n. 9, p. 3314–3321, 11 set. 2012.

MINTUN, Mark *et al.* Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer's Disease: Efficacy and Safety in TRAILBLAZER-ALZ 2, a Phase 3 Randomized Clinical Trial. **Alzheimer's & Dementia**, v. 19, n. S24, 25 dez. 2023.

MINTUN, Mark A. *et al.* Donanemab in Early Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 18, p. 1691–1704, 6 maio 2021.

MIRATS, Andrea *et al.* Stability of transient Cu+A β (1–16) species and influence of coordination and peptide configuration on superoxide formation. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 135, n. 3, p. 75, 1 mar. 2016.

MORMINO, Elizabeth C. The Relevance of Beta-Amyloid on Markers of Alzheimer's Disease in Clinically Normal Individuals and Factors That Influence These Associations. **Neuropsychology Review**, v. 24, n. 3, p. 300–312, 10 set. 2014.

MORRIS, Garrett M. *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **Journal of Computational Chemistry**, v. 30, n. 16, p. 2785–2791, 27 dez. 2009.

MURPHY, M. Paul; BUZINOVA, Valeria A.; JOHNSON, Carrie E. The amyloid- β peptide: Guilty as charged? **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1870, n. 2, p. 166945, fev. 2024.

MUTTER, Shaun T. *et al.* Metal Binding to Amyloid- β 1–42 : A Ligand Field Molecular Dynamics Study. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 9, n. 11, p. 2795–2806, 21 nov. 2018.

NELSON, David L. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 8. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2022.

NICHOLS, Emma *et al.* Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet Public Health**, v. 7, n. 2, p. e105–e125, fev. 2022.

NOVATO, Willian T. G. *et al.* Reaction between the Pt(II)-complexes and the amino acids of the β -amyloid peptide. **Chemical Physics Letters**, v. 667, p. 4–8, jan. 2017.

ONYANGO, Isaac G. *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. **Biomedicines**, v. 9, n. 5, p. 524, 7 maio 2021.

PARSONS, Chris G.; STÖFFLER, Albrecht; DANYSZ, Wojciech. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system - too little activation is bad, too much is even worse. **Neuropharmacology**, v. 53, n. 6, p. 699–723, nov. 2007.

PASCHALIDIS, Mayara *et al.* Trends in mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 32, n. 2, 2023.

PATHAK, Chandni; KABRA, Uma D. A comprehensive review of multi-target directed ligands in the treatment of Alzheimer's disease. **Bioorganic Chemistry**, v. 144, p. 107152, mar. 2024.

PERDEW, John P. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. **Physical Review B**, v. 33, n. 12, p. 8822–8824, 15 jun. 1986.

PERDEW, John P.; BURKE, Kieron; ERNZERHOF, Matthias. Generalized Gradient Approximation Made Simple. **Physical Review Letters**, v. 77, n. 18, p. 3865–3868, 28 out. 1996.

PERDEW, John P.; BURKE, Kieron; ERNZERHOF, Matthias. Generalized Gradient Approximation Made Simple [Phys. Rev. Lett. 77, 3865 (1996)]. **Physical Review Letters**, v. 78, n. 7, p. 1396–1396, 17 fev. 1997.

PETTERSEN, Eric F. *et al.* UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, n. 13, p. 1605–1612, out. 2004.

PEVERATI, Roberto; TRUHLAR, Donald G. Improving the Accuracy of Hybrid Meta-GGA Density Functionals by Range Separation. **The Journal of Physical Chemistry Letters**, v. 2, n. 21, p. 2810–2817, 3 nov. 2011a.

PEVERATI, Roberto; TRUHLAR, Donald G. Communication: A global hybrid generalized gradient approximation to the exchange-correlation functional that satisfies the second-order density-gradient constraint and has broad applicability in chemistry. **The Journal of Chemical Physics**, v. 135, n. 19, 21 nov. 2011b.

PRADHAN, Krishnangsu *et al.* Rhodamine-Based Metal Chelator: A Potent Inhibitor of Metal-Catalyzed Amyloid Toxicity. **ACS Omega**, v. 5, n. 30, p. 18958–18967, 4 ago. 2020.

PUENTES-DÍAZ, Nicolás *et al.* Role of Metal Cations of Copper, Iron, and Aluminum and Multifunctional Ligands in Alzheimer's Disease: Experimental and Computational Insights. **ACS Omega**, v. 8, n. 5, p. 4508–4526, 7 fev. 2023.

PUENTES-DÍAZ, Nicolás *et al.* Pincer Ligands as Multifunctional Agents for Alzheimer's Copper Dysregulation and Oxidative Stress: A Computational Evaluation. **ChemPlusChem**, v. 88, n. 12, 24 dez. 2023.

RASSOLOV, Vitaly A. *et al.* 6-31G* basis set for atoms K through Zn. **The Journal of Chemical Physics**, v. 109, n. 4, p. 1223–1229, 22 jul. 1998.

RASSOLOV, Vitaly A. *et al.* 6-31G* basis set for third-row atoms. **Journal of Computational Chemistry**, v. 22, n. 9, p. 976–984, 15 jul. 2001.

REIS, João; FILHO, João; BEI, Antonio. **Alterações do líquido céfalorraqueano e perturbações do sistema nervoso central em distúrbios do controle hidrogênio-iônico. Estudo da relação cloretos/CO₂ total.** São Paulo: [S.n.].

RIMOLA, Albert *et al.* Ab Initio Design of Chelating Ligands Relevant to Alzheimer's Disease: Influence of Metalloaromaticity. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 115, n. 45, p. 12659–12666, 17 nov. 2011.

RITCHIE, Craig W. *et al.* Metal-Protein Attenuation With Iodochlorhydroxyquin (Clioquinol) Targeting A β Amyloid Deposition and Toxicity in Alzheimer Disease. **Archives of Neurology**, v. 60, n. 12, p. 1685, 1 dez. 2003.

RITCHIE, Craig W.; BUSH, Ashley I.; MASTERS, Colin L. Metal-protein attenuating compounds and Alzheimer's disease. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 13, n. 12, p. 1585–1592, 24 dez. 2004.

ROE, Daniel R.; CHEATHAM, Thomas E. PTRAJ and CPPTRAJ: Software for Processing and Analysis of Molecular Dynamics Trajectory Data. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 9, n. 7, p. 3084–3095, 9 jul. 2013.

ROLDÁN-MARTÍN, Lorena; SODUPE, Mariona; MARÉCHAL, Jean-Didier. Computational Study of Amyloid β ₄₂ Familial Mutations and Metal Interaction: Impact on Monomers and Aggregates Dynamical Behaviors. **Inorganic Chemistry**, v. 63, n. 10, p. 4725–4737, 11 mar. 2024.

RULMONT, Clément *et al.* Rationally Designed Cu(I) Ligand to Prevent CuA β -Generated ROS Production in the Alzheimer's Disease Context. **Inorganic Chemistry**, v. 63, n. 5, p. 2340–2351, 5 fev. 2024.

SAKAKIBARA, Ryuji; KAWAI, Takayuki. Cerebrospinal fluid oxidative stress markers in Alzheimer's disease. **Neurology and Clinical Neuroscience**, v. 8, n. 5, p. 232–240, 13 set. 2020.

SCHAEFER, Henry F. (ORG.). **Methods of Electronic Structure Theory**. Boston, MA: Springer US, 1977.

SEVIGNY, Jeff *et al.* The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. **Nature**, v. 537, n. 7618, p. 50–56, 1 set. 2016.

SHEN, Hangyu *et al.* Guluronic acid can inhibit copper(II) and amyloid – β peptide coordination and reduce copper-related reactive oxygen species formation associated with Alzheimer's disease. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 245, p. 112252, ago. 2023.

SILVA, Talis *et al.* ESTUDO TEÓRICO DE POTENCIAIS AGENTES PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER DERIVADOS DA 8-HIDROXIQUINOLINA COM SUBSTITUINTES DO TIPO N-ACIL-HIDRAZONA. **Química Nova**, 2018.

SINGH, Kamaljit *et al.* Harnessing the Therapeutic Potential of Peptides for Synergistic Treatment of Alzheimer's Disease by Targeting A β Aggregation, Metal-Mediated A β Aggregation, Cholinesterase, Tau Degradation, and Oxidative Stress. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 15, n. 14, p. 2545–2564, 17 jul. 2024.

SÖDERBERG, Linda *et al.* Lecanemab, Aducanumab, and Gantenerumab — Binding Profiles to Different Forms of Amyloid-Beta Might Explain Efficacy and Side

Effects in Clinical Trials for Alzheimer's Disease. **Neurotherapeutics**, v. 20, n. 1, p. 195–206, jan. 2023.

SOUSA, Sérgio F. *et al.* Comparative analysis of the performance of commonly available density functionals in the determination of geometrical parameters for copper complexes. **Journal of Computational Chemistry**, v. 34, n. 24, p. 2079–2090, 15 set. 2013.

STRODEL, Birgit; COSKUNER-WEBER, Orkid. Transition Metal Ion Interactions with Disordered Amyloid- β Peptides in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Insights from Computational Chemistry Studies. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 59, n. 5, p. 1782–1805, 28 maio 2019.

SUMMERS, Kelly L. *et al.* Copper(II) Binding to PBT2 Differs from That of Other 8-Hydroxyquinoline Chelators: Implications for the Treatment of Neurodegenerative Protein Misfolding Diseases. **Inorganic Chemistry**, v. 59, n. 23, p. 17519–17534, 7 dez. 2020.

TANZI, Rudolph E. FDA Approval of Aduhelm Paves a New Path for Alzheimer's Disease. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 12, n. 15, p. 2714–2715, 4 ago. 2021.

TAO, Jianmin *et al.* Climbing the Density Functional Ladder: Nonempirical Meta-Generalized Gradient Approximation Designed for Molecules and Solids. **Physical Review Letters**, v. 91, n. 14, p. 146401, 30 set. 2003.

TIRADO-RIVES, Julian; JORGENSEN, William L. Performance of B3LYP Density Functional Methods for a Large Set of Organic Molecules. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 4, n. 2, p. 297–306, 1 fev. 2008.

TURNER, Matthew *et al.* Ligand field molecular dynamics simulation of Pt(II)-phenanthroline binding to N-terminal fragment of amyloid- β peptide. **PLOS ONE**, v. 13, n. 3, p. e0193668, 6 mar. 2018.

TURNER, Matthew; MUTTER, Shaun T.; PLATTS, James A. Molecular dynamics simulation on the effect of transition metal binding to the N-terminal fragment of amyloid- β . **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 37, n. 17, p. 4590–4600, 22 nov. 2019.

UBERUAGA, Blas P.; ANGHEL, Marian; VOTER, Arthur F. Synchronization of trajectories in canonical molecular-dynamics simulations: Observation, explanation, and exploitation. **The Journal of Chemical Physics**, v. 120, n. 14, p. 6363–6374, 8 abr. 2004.

U.S. FOOD; ADMINISTRATION, Drug. **FDA Approves Treatment for Adults with Alzheimer's Disease**. , 2024a. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease>

U.S. FOOD; ADMINISTRATION, Drug. **Approval letter for NDA 218549 – Zunveyi (benzgalantamine) extended-release tablets**. [S.l.: S.n.]. Disponível em:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2024/218549Orig1s000ltr.pdf.

VAN DYCK, Christopher H. *et al.* Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 1, p. 9–21, 5 jan. 2023.

VAN VOORHIS, Troy; SCUSERIA, Gustavo E. A novel form for the exchange-correlation energy functional. **The Journal of Chemical Physics**, v. 109, n. 2, p. 400–410, 8 jul. 1998.

VREVEN, T. *et al.* Geometry optimization with QM/MM methods II: Explicit quadratic coupling. **Molecular Physics**, v. 104, n. 5–7, p. 701–714, 10 mar. 2006.

VYDROV, Oleg A.; SCUSERIA, Gustavo E. Assessment of a long-range corrected hybrid functional. **The Journal of Chemical Physics**, v. 125, n. 23, 21 dez. 2006.

VYDROV, Oleg A.; SCUSERIA, Gustavo E.; PERDEW, John P. Tests of functionals for systems with fractional electron number. **The Journal of Chemical Physics**, v. 126, n. 15, 21 abr. 2007.

WADT, Willard R.; HAY, P. Jeffrey. *Ab initio* effective core potentials for molecular calculations. Potentials for main group elements Na to Bi. **The Journal of Chemical Physics**, v. 82, n. 1, p. 284–298, 1 jan. 1985.

WANG, Junmei *et al.* Development and testing of a general amber force field. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, n. 9, p. 1157–1174, 15 jul. 2004.

WANG, Junmei *et al.* Automatic atom type and bond type perception in molecular mechanical calculations. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 25, n. 2, p. 247–260, out. 2006.

WEGERMANN, Camila Anchau *et al.* Interaction studies of oxindole-derivatives with β -amyloid peptides inhibiting its aggregation induced by metal ions. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 245, p. 112227, ago. 2023.

WILQUET, Valérie; STROOPER, Bart De. Amyloid-beta precursor protein processing in neurodegeneration. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 14, n. 5, p. 582–588, out. 2004.

XU, Jingshu *et al.* Evidence for widespread, severe brain copper deficiency in Alzheimer's dementia. **Metallomics**, v. 9, n. 8, p. 1106–1119, 2017.

XU, Shaoying *et al.* Molecular Insight into Cu^{2+} -Induced Conformational Transitions of Amyloid β -Protein from Fast Kinetic Analysis and Molecular Dynamics Simulations. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 12, n. 2, p. 300–310, 20 jan. 2021.

YANAI, Takeshi; TEW, David P.; HANDY, Nicholas C. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). **Chemical Physics Letters**, v. 393, n. 1–3, p. 51–57, jul. 2004.

YANG, Lei; POWELL, Douglas R.; HOUSER, Robert P. Structural variation in copper(*<scp>i</scp>*) complexes with pyridylmethanamide ligands: structural analysis with a new four-coordinate geometry index, τ₄. **Dalton Trans.**, n. 9, p. 955–964, 2007.

ZHAO, Yan; SCHULTZ, Nathan E.; TRUHLAR, D. G. Exchange-correlation functional with broad accuracy for metallic and nonmetallic compounds, kinetics, and noncovalent interactions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 123, n. 16, 22 out. 2005.

ZHAO, Yan; TRUHLAR, Donald G. A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 125, n. 19, 21 nov. 2006.

ZHAO, Yan; TRUHLAR, Donald G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, n. 1–3, p. 215–241, 12 maio 2008.

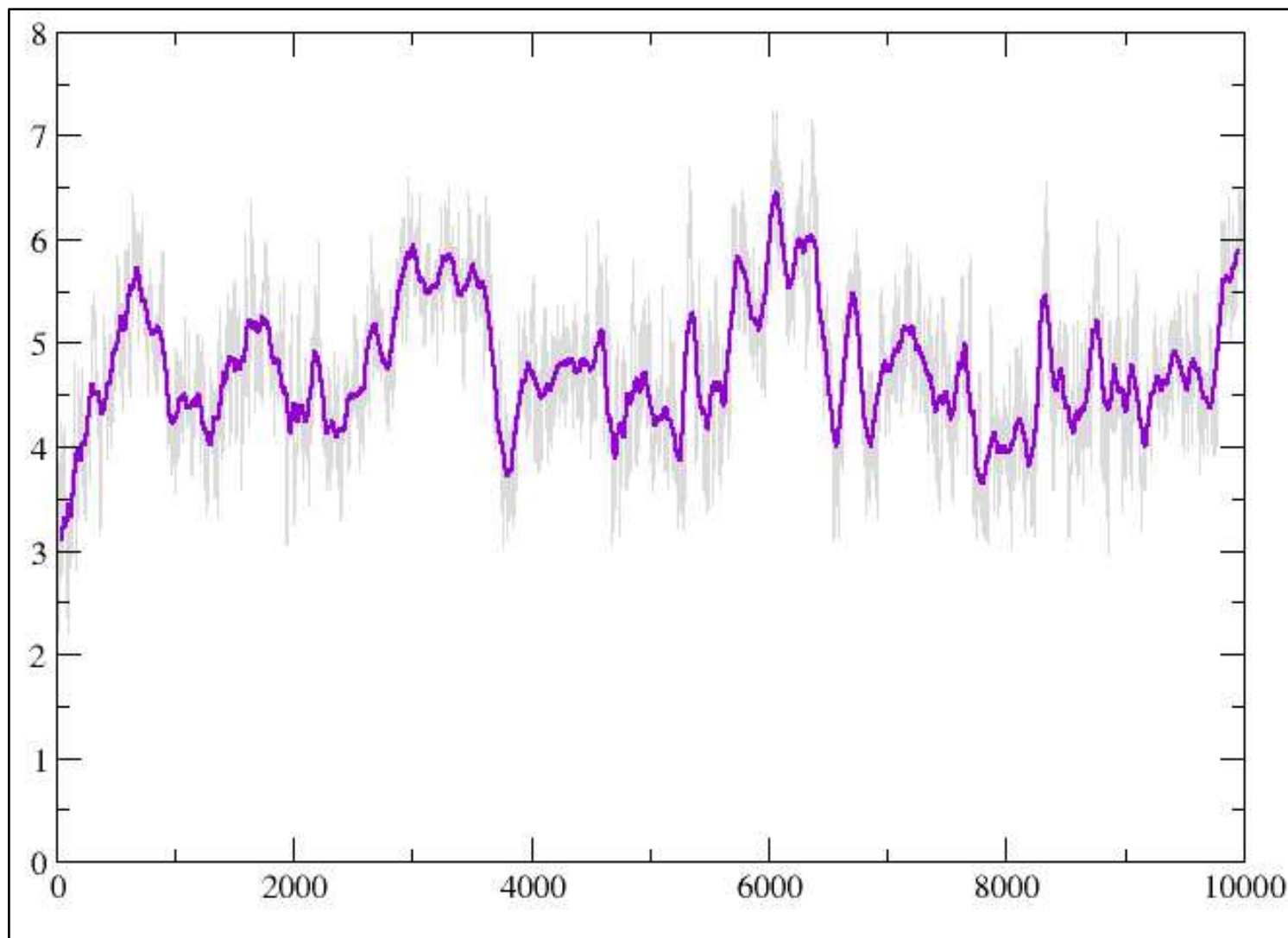
ZHONG, Guangcheng *et al.* Insights Into the Role of Copper in Neurodegenerative Diseases and the Therapeutic Potential of Natural Compounds. **Current Neuropharmacology**, v. 22, n. 10, p. 1650–1671, ago. 2024.

ZHOU, Shiyang; HUANG, Gangliang. The biological activities of butyrylcholinesterase inhibitors. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 146, p. 112556, fev. 2022.

APÊNDICE A – RMSD médio da estrutura O_{DPro-Asp}

O valor médio do RMSD do ligante O_{DPro-Asp} é de $5,7 \pm 0,9$ Å, conforme apresentado na Figura A.1.

Figura A.1 – RMSD médio da estrutura O_{DPro-Asp}



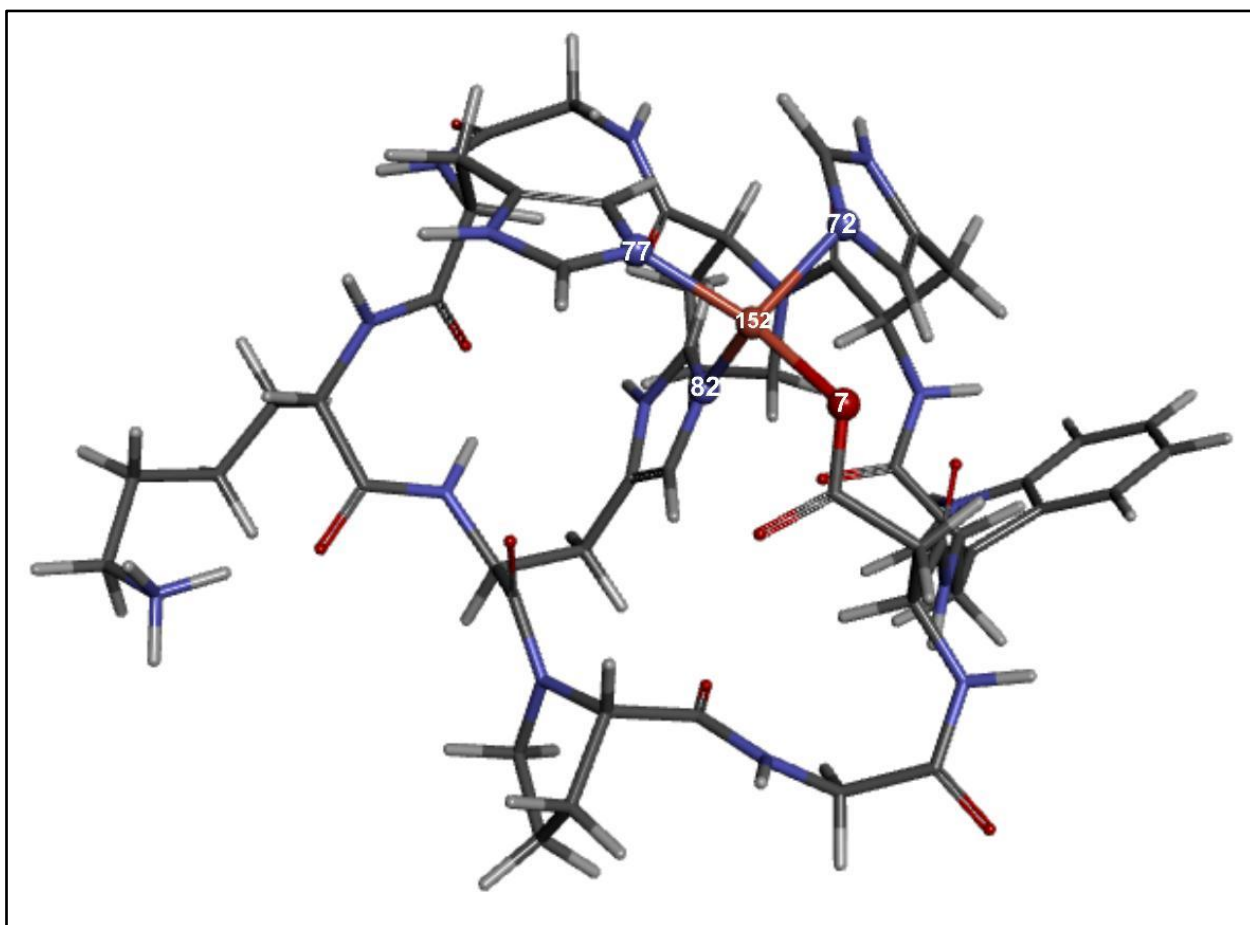
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Nota: Média móvel calculada com um passo de 100 *frames*. 100*frames*=1ns.

APÊNDICE B – Parâmetro de Houser calculado para o composto [CASP-Cu]

O complexo metálico CASp-Cu foi otimizado utilizando o nível teórico B3LYP/LANL2DZ(Cu)//6-31G. A estrutura resultante da otimização geométrica está representada na Figura B.1, com os respectivos rótulos ilustrativos, visando à análise dos parâmetros estruturais apresentados na Tabela B.1.

Figura B.1 – Estrutura do CASp-Cu otimizada no nível B3LYP/LANL2DZ(Cu)//6-31G



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Tabela B.1 – Parâmetros geométricos da molécula CAsp-Cu otimizada no nível cálculo B3LYP/LANL2DZ(Cu)//6-31G

Átomos	Comprimento de ligação (Å)
Cu152-N82	2,04
Cu152-N77	2,05
Cu152-N72	2,14
Cu152-O7	1,90
	Ângulo de ligação (°)
N77-Cu152- N82	90,47
N82-Cu152-N72	109,09
N72-Cu152-O7	94,35
O7-Cu152-N82	100,29
N77-Cu152-N72	101,65
N77-Cu152-O7	156,67

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025)

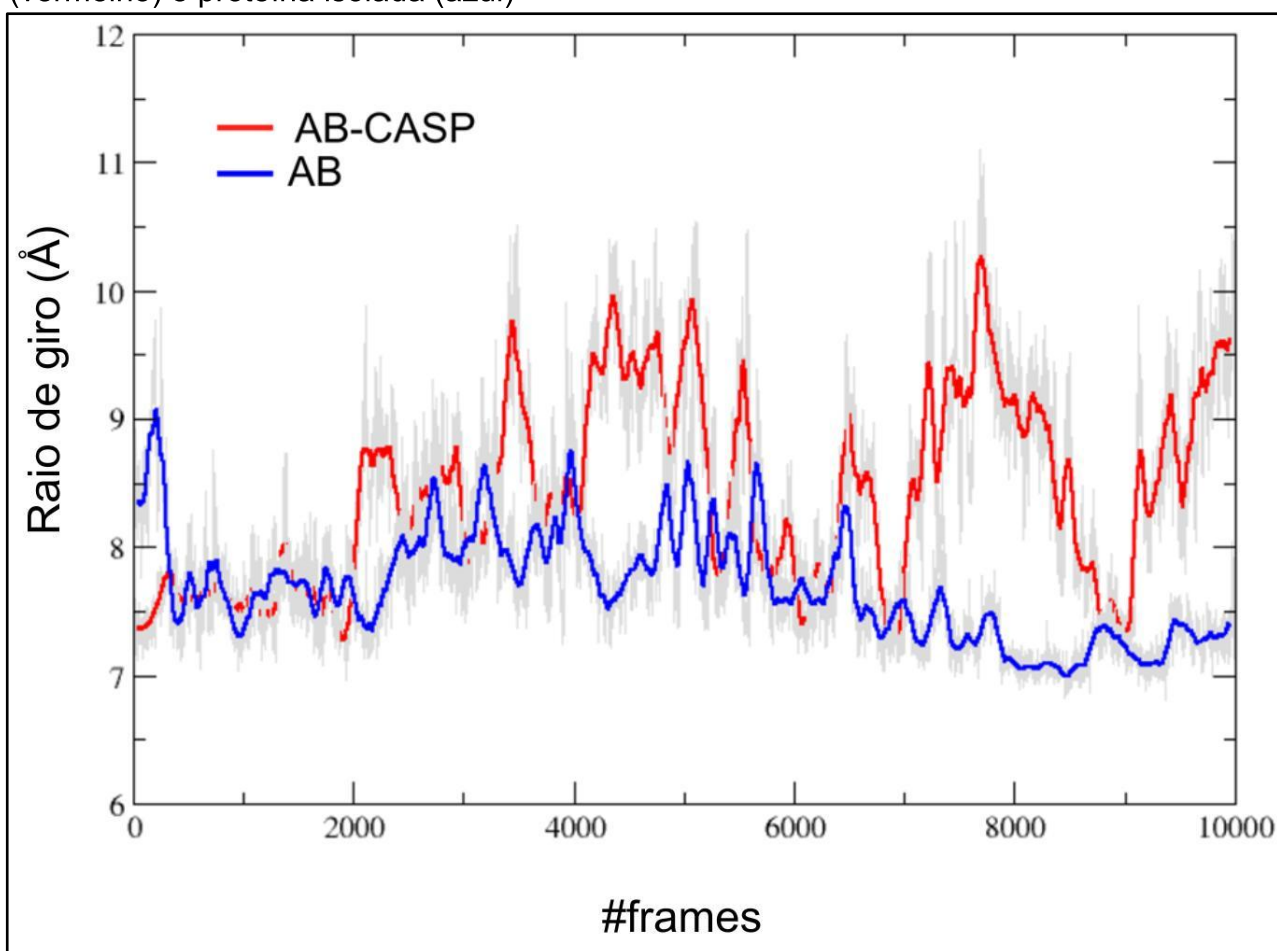
Com o objetivo de determinar a geometria do complexo metálico em estudo, foi utilizado o parâmetro de Houser, conforme descrito na Equação A.1. A partir dessa equação, obtém-se a Equação B.1 para o cálculo do parâmetro τ_4 . O valor obtido para τ_4 foi 0,7, indicando que a geometria do complexo é melhor descrita como tetraédrica distorcida, uma vez que esse valor se aproxima mais de 1, o que caracteriza uma maior semelhança com uma geometria tetraédrica ideal.

$$\tau_4 = \frac{360^\circ - (109,09 + 156,67)}{141^\circ} = 0,7 \quad (B.1)$$

APÊNDICE C – Raio de Giro médio da proteína A β (1-16)

O raio de giro do segmento correspondente aos resíduos 1–16 da proteína A β foi calculado na presença e na ausência do ligante, conforme apresentado na Figura C.1. O sistema proteína-ligante é representado em vermelho, enquanto o sistema contendo apenas a proteína está representado em azul. Os valores médios de raio de giro obtidos foram de $8,4 \pm 0,8$ Å para o sistema proteína-ligante e $7,7 \pm 0,5$ Å para a proteína isolada.

Figura C.1 – Cálculo de raio de giro médio da proteína no sistema ligante-proteína (vermelho) e proteína isolada (azul)

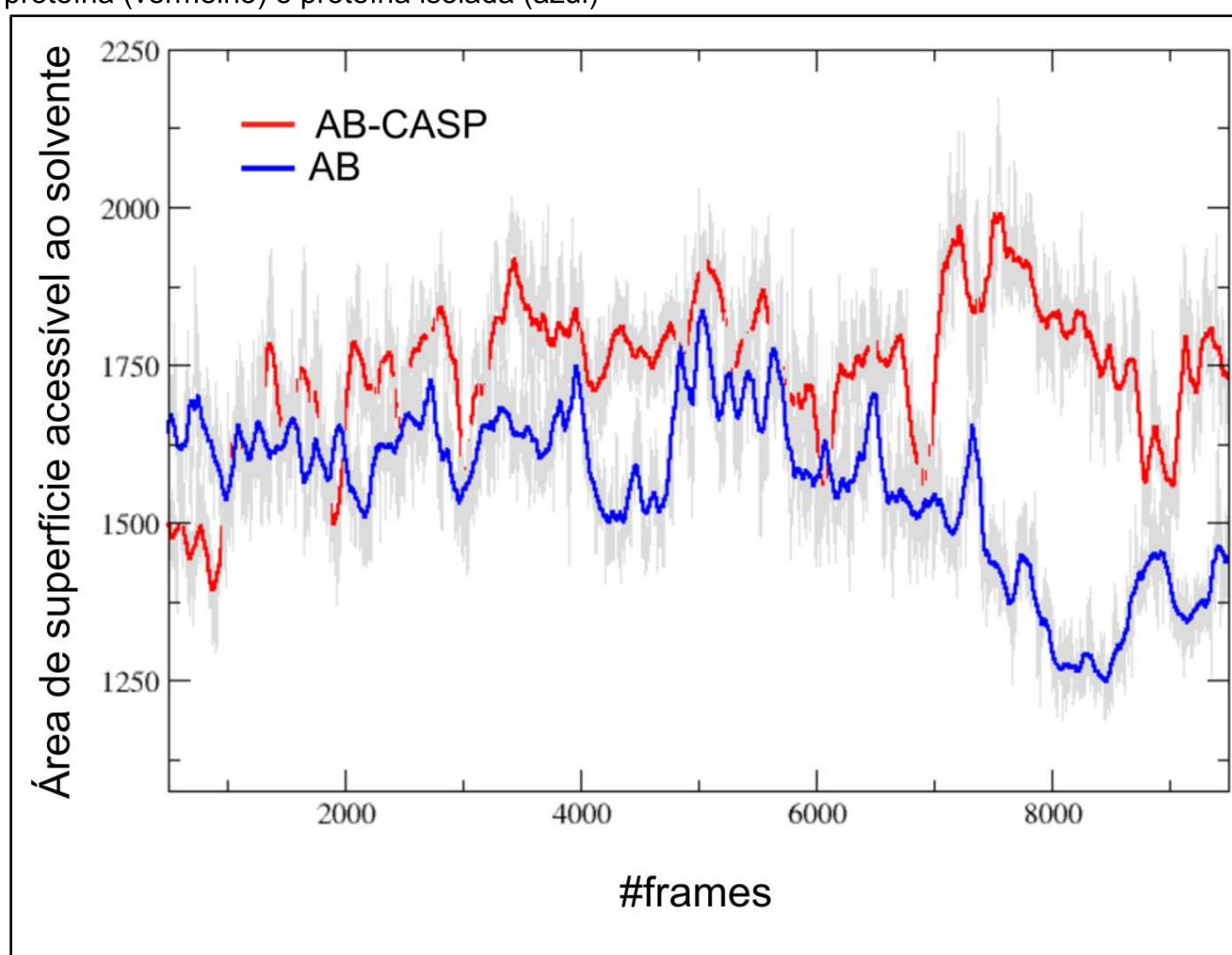


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

APÊNDICE D – Área de Superfície Acessível ao Solvente da proteína AB(1-16)

A área de superfície acessível ao solvente da proteína foi calculada e está representada na Figura D.1. Para a proteína isolada, o valor médio foi de $1557 \pm 139 \text{ \AA}^2$, ao passo que, na forma complexada com o ligante, observou-se um aumento para $1729 \pm 140 \text{ \AA}^2$.

Figura D.1 – Área de superfície acessível ao solvente da proteína no sistema ligante-proteína (vermelho) e proteína isolada (azul)



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

APÊNDICE E – Erros médios absolutos de cada parâmetro analisado

Os valores dos erros médios absolutos associados ao comprimento de ligação, aos ângulos em torno da ligação do átomo de cobre e aos ângulos de diedro, conforme os parâmetros descritos no Quadro 2, estão apresentados na Tabela E.1. Esses dados também estão representados graficamente na Figura 27.

Tabela E.1 – Valores dos erros médios absolutos para cada parâmetro

Funcionais	Comprimento de Ligação (Å)	Ângulo de Ligação (°)	Diedro (°)
B3LYP	0,105	6,73	2,02
BLYP	0,073	6,00	7,00
CAMB3LYP	0,117	6,89	1,57
B1LYP	0,106	6,73	2,61
BP86	0,086	5,86	5,88
BHANDH	0,140	7,58	1,39
BHANDHLYP	0,119	6,73	4,36
WB97	0,117	7,39	2,23
WB97X	0,116	7,23	2,38
WB97XD	0,146	22,48	43,57
B3PW91	0,109	6,64	1,23
APF	0,112	6,78	1,26
LCWPBE	0,118	6,79	1,27
M11	0,108	6,19	2,86
PBEPBE	0,086	6,01	7,11
PBE1PBE	0,113	7,25	1,27
SOGGA11X	0,118	7,01	3,18
B3P86	0,114	6,83	1,27
M05	0,098	6,96	1,24
HSEH1PBE	0,114	6,91	1,28
MPW1PW91	0,113	6,76	1,26
M06L	0,109	7,67	3,60
M06	0,122	9,36	23,61
VSXC	0,127	8,56	26,51
TPSSH	0,107	6,79	1,25

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Nota: Os dados em vermelho representam a mediana para cada parâmetro.

ANEXO A – Parâmetro de Houser

O parâmetro de Houser é determinado com o objetivo de quantificar a geometria de complexos com quatro ligações coordenadas, conforme demonstrado na equação A.1 (Guchhait; Giri; Mishra, 2024; Yang; Powell; Houser, 2007).

$$\tau_4 = \frac{360^\circ - (\alpha + \beta)}{141^\circ} \quad (A.1)$$

Neste contexto, os ângulos α e β representam os dois maiores ângulos de valência em torno do centro de coordenação, sendo β maior que α . O parâmetro τ_4 é utilizado para descrever a geometria de complexos de coordenação tetracoordenados, variando entre 0 e 1 (Guchhait; Giri; Mishra, 2024; Yang; Powell; Houser, 2007).

Um valor de $\tau_4 = 0$ indica uma geometria idealizada de quadrado planar, enquanto $\tau_4 = 1$ corresponde a uma geometria tetraédrica ideal. Valores intermediários indicam geometrias distorcidas, sendo que valores mais próximos de 0 indicam uma distorção a partir da geometria quadrado planar, e valores próximos de 1 indicam uma distorção a partir da geometria tetraédrica. Um exemplo da aplicação desse parâmetro, utilizado para avaliar a geometria do complexo formado entre C-Asp e o íon Cu(II), é apresentado no Apêndice B (Guchhait; Giri; Mishra, 2024; Yang; Powell; Houser, 2007).