

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 25/04/2026.



**Instituto de Química – UNESP
Araraquara**

TESE DE DOUTORAMENTO

UNESP - IQ - Campus Araraquara

Simulação Computacional Visando a Produção de Novos Polímeros Molecularmente Impressos para Análises Clínicas e Forenses

Lariel Neres Chagas da Silva

Orientadora

Profa. Dra. Maria del Pilar Taboada Sotomayor

Setembro de 2024

LARIEL NERES CHAGAS DA SILVA

Simulação Computacional Visando a Produção de Novos Polímeros Molecularmente Impressos para Análises Clínicas e Forenses

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutora em Biotecnologia.

Orientadora

Profa. Dra. Maria del Pilar Taboada Sotomayor

Araraquara

Setembro de 2024

N444s Neres, Lariel Chagas da Silva
Simulação computacional visando a produção de novos
polímeros molecularmente impressos para análises clínicas e
forenses / Lariel Chagas da Silva Neres. -- Araraquara, 2024
458 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Instituto de Química, Araraquara
Orientadora: Maria del Pilar Taboada Sotomayor

1. Próstata. 2. Mecânica quântica. 3. Algoritmos. 4.
Polímeros impressos. 5. Simulação por computador. I. Título.

Impacto Potencial da Pesquisa

Impacto Potencial desta Pesquisa

Esta tese propõe o desenvolvimento de polímeros molecularmente impressos (MIPs) para a detecção de antígenos e drogas de interesse, como o PSA (Antígeno Prostático Específico) e o fentanil. O impacto esperado para a sociedade é significativo em duas frentes. Primeiramente, na área da saúde, a criação de MIPs altamente seletivos para o PSA pode melhorar consideravelmente o diagnóstico precoce e o monitoramento do câncer de próstata, que afeta pessoas com próstata. Em segundo lugar, a detecção eficaz de fentanil, uma substância amplamente associada à crise dos opioides, especialmente nos EUA e Canadá, pode auxiliar em esforços de controle e combate ao uso ilícito de drogas. A abordagem computacional inovadora adotada nesta tese minimiza a necessidade de muitos experimentos empíricos, otimizando o processo de seleção de materiais. Isso reforça a viabilidade do uso desses materiais em larga escala para aplicações clínicas e forenses.

Potential Impact of this Research

This thesis aims to develop molecularly imprinted polymers (MIPs) for the detection of antigens and drugs of interest, such as PSA (Prostate Specific Antigen) and fentanyl. The expected impact on society is substantial in two key areas. First, in healthcare, the creation of highly selective MIPs for PSA can significantly improve early diagnosis and monitoring of prostate cancer, which affects people with prostates. Secondly, the effective detection of fentanyl, a substance heavily linked to the opioid crisis, particularly in the US and Canada, could support efforts in drug control and prevention of illicit use. The innovative computational approach adopted in this thesis reduces the need for many empirical experiments by optimizing the material selection process. This enhances the feasibility of these materials for large-scale clinical and forensic applications.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: "Simulação Computacional Visando a Produção de Novos Polímeros Molecularmente Impressos para Análises Clínicas e Forenses"

AUTORA: LARIEL NERES CHAGAS DA SILVA

ORIENTADORA: MARIA DEL PILAR TABOADA SOTOMAYOR

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em Biotecnologia, pela Comissão Examinadora:

Prof.^a Dr.^a MARIA DEL PILAR TABOADA SOTOMAYOR (Participação Presencial)
Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Prof. Dr. ATAUALPA ALBERT CARMO BRAGA (Participação Virtual)
Departamento de Química Fundamental / Instituto de Química - USP - São Paulo

Prof.^a Dr.^a ROSA AMÁLIA FIREMAN DUTRA (Participação Virtual)
Departamento de Engenharia Biomédica / Universidade Federal do Pernambuco - UFPE - Recife

Prof. Dr. NAILTON MONTEIRO DO NASCIMENTO JUNIOR (Participação Presencial)
Departamento de Bioquímica e Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Prof. Dr. ADRIANO DOS SANTOS (Participação Presencial)
Departamento de Engenharia, Física e Matemática / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Araraquara, 25 de outubro de 2024



Documento assinado digitalmente

MARIA DEL PILAR TABOADA SOTOMAYOR

Data: 29/10/2024 14:28:44-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Dados Curriculares

IDENTIFICAÇÃO

Nome: Lariel Neres Chagas da Silva

Nome em citações bibliográficas: Neres. L. C. S.

ENDEREÇO PROFISSIONAL

Av. Prof. Francisco Degni, 55 - Jardim Quitandinha, Araraquara - SP, 14800-900

FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

Licenciada em Química pela Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Campus de Araraquara.

Mestra em Química pelo mesmo instituto, com período de intercâmbio de três meses na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Doutora em Biotecnologia pelo Instituto de Química da UNESP, Campus de Araraquara, com intercâmbios acadêmicos realizados ao longo do doutorado: seis meses na Polytechnique de Montréal, duas semanas no Oak Ridge National Laboratory (ORNL) e três meses na University of Central Florida (UCF).

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

Até o momento, publiquei 7 artigos, contribuí para 2 capítulos de livros e tenho 3 artigos em fase de submissão.

- **Artigos publicados durante o doutorado:**
- L. C. S. Neres, G. T. Feliciano, R. F. Dutra, and M. D. P. T. Sotomayor, **Development of a selective molecularly imprinted polymer for troponin t detection: a theoretical-experimental approach**, Materials Today Communications, vol. 30, p. 102996, Mar. 2022
- **Preparation of a magnetic molecularly imprinted polymer for non-invasive determination of cortisol** J. E. L. Villa, S Khan, L. C. S. Neres, M. D. P. T. Sotomayor Journal of Polymer Research 28 (8), 1-9, 2021

-
- **Biomimetic Material for Quantification of Methotrexate Using Sensor Based on Molecularly Imprinted Polypyrrole Film and MWCNT/GCE**, Biomimetics. E. Jara-Cornejo, S. Khan, J. Vega-Chacón, A. Wong, L. C. S. Neres, G. Picasso, M. D. P. T. Sotomayor 8 (1), 77, 2023.
 - **Metal oxide ion-gated transistors: A perspective on in operando characterizations and emerging Li-ion-based applications**. Neres, L. C. S.; Camargo, L. P.; Herrera, R.; Karimi, R.; Soavi, F.; Barbosa, S. M.; C. Santato. MRS Communications, 13, 5, 695-703, 2023.
 - **A study of the doping process in $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$ and TiO_2 battery electrode materials studied in the ion-gated transistor configuration**. Herrera, R.; Camargo, L. P.; Karimi, R.; Neres, L. C. S.; Khaleel S; Soavi, F.; Barbosa, S. M.; C. Santato. Journal of Materials Chemistry C, vol 2, (7), 2416-2422, 2024
 - **Pathogenesis-guided engineering: pH-responsive imprinted polymer co-delivering folate for inflammation-resolving as immunotherapy in implant-related infections**. R. C. Costa.; B. E. Nagay; J. E. L. Villa; M. D. P. T. Sotomayor; L. C. S. Neres; B. Benso; S. Aguayo; M. Bertolini; C. M. Sacramento; K. G. S. Ruiz; F. P. Spada; E. D. Avila; M. G. Costa; L. P. Faverani; L. T. A. Cintra; J. G. S.; Souza; V. A. R. Barão. Advanced Functional Materials, 2024.
 - **Artigos submetidos durante o doutorado:**
 - **Comprehensive Review: Computational Techniques and Synthesis Methods in Molecularly Imprinted Polymers for Illicit Drug Monitoring** L. C. S. Neres, S. Khan, S. Zeb, MDPT Sotomayor, P. C. Marzal. Materials Today Chemistry, 2024.
 - **Design and Simulation of Epitope Molecularly Imprinted Polymers for Targeting the PSA Biomarker** L. C. S. Neres, J. Mucelini, H. L. B. S. Ambrósio, A. B. F. Silva M. D. P. T. Sotomayor, K. F. Andriani. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2024.
 - **Emulation of Synaptic Plasticity on WO_3 -Based Ion-Gated Transistors** R. K. Azari, L. P. Camargo, J. R. H. Garza, L. F. Collins, W. Y. Tsai, L. C. S. Neres, P. Dang, M. S. Barbosa, C. Santato. Advanced Electronic Materials, 2024.
 - **Capítulos de livro publicados durante o doutorado:**
 - MASSI, L.; LOPES, J. R. ; SILVA, L. N. C. . **Ciência hoje das crianças no ensino de ciências para os 8 anos iniciais**. In: Carina Alexandra Rondini; Humberto Perinelli Neto. (Org.). Processos de ensino e aprendizagem nos contextos educacionais [recurso eletrônico]. 1ed.São Paulo: Cultura Acadêmica, v. , p. 88-101, 2020.

-
- Fonseca Alves R., da Silva L.N.C., Matos Neto G., Ierick I.F., Ferreira T.L., Sotomayor M.D.P.T. **Magnetic MIPs: Synthesis and Applications.** In: Martín-Esteban A. (eds) *Molecularly Imprinted Polymers. Methods in Molecular Biology*, Humana Press, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1629-1_7 vol 2359, (2021)

Lista de Trabalhos em Preparação:

- D. G. Lima, E. S. Santana, D. A. Teixeira, S. Khan, L. C. S. Neres, M. D. P. T. Sotomayor, N. Ali, M. Bilal and J. L. B. Faria **Theoretical monitoring of pollutants coupled with molecular imprinting polymer through density functional theory**, *Journal of Molecular Modeling*, 2024 (preparação)
- L. C. S. Neres. J. Ojeda. M. D. P. T. Sotomayor, P. C. Marzal. **Computational Approach To Aid Sensor Development For Fentanyl.** 2024. (preparação)

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS

- L. C. S Neres ministrou um minicurso: **Simulação Computacional aplicada aos polímeros molecularmente impressos** para a Universidad Nacional de Ingeniería (UNI) no Peru em 2021.
- L. C. S Neres ministrou a atividade cultural sob o título **“História e vivência do vogueing”** promovido pelo PET - química da UNESP - Instituto de Química - Campus Araraquara-SP, realizado no dia 14 de janeiro de 2022.
- L. C. S Neres ministrou a palestra no Tema de Debate sob o título **“Questões de gênero e de sexualidade na formação de professores de química”** no 19º Simpósio Brasileiro de Educação Química - SIMPEQUI realizado de 10 a 12 de agosto de 2022, de forma remota pela plataforma da ABQ no YouTube
- L. C. S Neres ministrou a palestra sob o título: **"Química na saúde - uma abordagem teórico-experimental para o diagnóstico de câncer"** na 39ª Semana da Química da USP-SP realizada entre os dias 26, 27, 28, 29 e 30 de setembro de 2022
- L. C. S Neres participou de uma mesa redonda sob o tema: **"Vivência na academia"** na 52ª Semana da Química da UNESP - Instituto de Química - Campus Araraquara-SP, realizada entre os dias 03, 04, 05, 06 e 07 de outubro de 2022
- Apresentação oral no workshop: **VI CINE-CMSC Workshop - Scientific Discussions from CH₄ Conversion to Machine Learning Applications (P16-P20)**, com

o título da palestra de: *Ab initio* Investigation of Inorganic Mimetic Systems for Conversion of Methane to Methanol 2021

- L. C. S. Neres, Ademar Wong, Karla F. Andriani, Maria D. P. T. Sotomayor. **Desenvolvimento de um polímero molecularmente impresso para o biomarcador PSA.** V Workshop INCT-DATREM - 28 e 29 de junho 2022
- Giovana Valero, L. C. S. Neres, Ademar Wong, Maria P. T. Sotomayor. **Desenvolvimento de Polímero Molecularmente Impresso (MIP) seletivo à vitamina K2 para aplicação em amostras de alimentos.** V Workshop INCT-DATREM - 28 e 29 de junho 2022
- Ademar Wong, Luís F. T. Borges, L. C.S. Neres, Maria D.P.T. Sotomayor. **Determinação voltamétrica sensível e seletiva de ciprofloxacina usando eletrodo impresso modificado com carbon black e polímero magnético com impressão molecular.** V Workshop INCT-DATREM - 28 e 29 de junho 2022.
- Karimi, R.; Gao, Z.; Dar, A.; Neres, L. C. S.; Dang, P.; Santato, Clara. **Engineering Response Time and Synaptic Behavior of Organic Ion-Gated Transistors through Structural Modifications.** MRS Falls, 2023. Oral Presentation.
- Camargo, L. P.; Neres, L. C. S.; Barbosa, S. M.; Karimi, R.; Herrera, R. J.; Santato, Clara. **Advanced in operando Atomic Force Microscopy Studies of the Gating Mechanisms at Metal Oxide ion-gated Transistors.** MRS Falls, 2023. Poster Presentation.
- L. C. S. Neres , C. C. Mayani, P. Calvo-Marzal. **Fentanyl Specific Sensor using a Molecular Imprinted Polymer.** EuroAnalysis- 27 e 31 August 2023 Switzerland. Poster Presentation.

ORIENTAÇÕES

- Assistência concluída no TCC como co-orientador do estudante José Henrique Marques. Período: Julho 2018 até Dezembro 2019 – Bolsa VUNESP
- Co-orientação concluída na iniciação científica da estudante Giovana Valero. Período: Março 2020 - 2022 – Bolsa FAPESP

*Dedico esta tese à memória dos meus avós, Delourdes e Alcebiades.
Seu amor e legado continuam a guiar meus passos, mesmo na ausência. Esta obra é uma
homenagem à força e inspiração que vocês sempre foram para mim*

...

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço a mim mesma por nunca ter desistido. Enfrentei diversas adversidades, mas segui firme em busca dos meus sonhos, e hoje celebro essa conquista com orgulho e gratidão.

Agradeço profundamente à minha querida família do 170 por todo o apoio incondicional que sempre me concederam e por acreditarem verdadeiramente em mim. Faço questão de eternizar seus nomes em mais esta obra: Delourdes, Alcebiades, Ana Paula Neres, Celso Chagas, Pedro Neres, Gabriel Neres, Carolina, Dão, Gu, Shirley, Cida, Vera e Ká. Vocês são minha base e minha força.

À minha orientadora Profa. Dra. Maria del Pilar Taboada Sotomayor, expressei minha imensa gratidão por ter me estendido a mão desde 2013. Sua confiança em meu potencial e a autonomia científica que me proporcionou foram fundamentais para que eu pudesse exercer meu trabalho com segurança e determinação.

Aos meus professores da área computacional, Prof. Dr. Gustavo Feliciano Troiano e Profa. Dra. Karla Furtado Andriani, que fizeram parte importante da minha trajetória acadêmica, deixo meu sincero agradecimento por todo o apoio e orientação ao longo desses anos.

Agradeço à República Xikerão, que escreveu muitas histórias comigo ao longo de oito anos morando juntos. As amizades que formamos são para a vida toda, e guardo com carinho cada lembrança desses tempos.

À Casixtranha, minha eterna gratidão por ter despertado a artista em mim, por ter sido o refúgio essencial nos momentos em que a arte era o meu respiro e a beleza criativa, meu alívio. Agradeço também à House of Nina Oricci, pela confiança inabalável e pelo apoio constante.

Aos amigos e colegas que conheci durante meu intercâmbio na Polytechnique de Montréal, no Canadá, meu muito obrigada por tornarem essa experiência inesquecível. Agradeço especialmente à minha orientadora Profa. Dra. Clara Santato e aos amigos Luan, Mara, Steven, Camille, Anthony, Fabio, Yasser, Ramón, Ramin, Dieudonné, Shahid, Manuel, Joaquin, Melchiade, Hamza, Denis, Youssef, Molood, Alex, Flavia e Zhaojing. Também agradeço à Wan-Yu pelo apoio durante minha breve estadia no Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, EUA. E ao Martin, sou grata por possibilitar a conexão com a República Xikerão e o contato com o Grupo no Canadá e EUA.

Aos amigos e colegas que conheci durante meu intercâmbio na University of Central Florida, deixo meu especial agradecimento aos meus orientadores Profa. Dra. Karin e Prof. Dr. Percy Calvo Marçal, e aos meus roommates Anthony, Noah e Tyler. Sua companhia e apoio foram essenciais nessa jornada.

Aos amigos do Brasil, que são muitos e que me marcaram de diversas maneiras, meu muito obrigada. Não poderia deixar de citar meus amigos da academia que me ajudaram em vários momentos durante a minha jornada para concluir o doutorado: Jaqueline, Luigi, Thiago, Isabel, Gabriel Lins, Madu, Johnatan, Nathiaga, Israel, Priscilla, Larissa, Pedrinho, Rodrigo, Pavan, Scrat,

Ash, Slow, Giulia, Amy, Isa, Dani e Diego. Vocês são parte dessa conquista.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Agradeço também às agências de fomento FAPESP (2022/03553-0) e CNPq (304899/2023-2) pelas bolsas concedidas, que foram fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa. Ao edital N° 44/2022 pelo intercâmbio. Agradeço ao GridUnesp pelo suporte em infraestrutura para a realização das simulações computacionais. Finalmente, agradeço à UNESP, em especial ao PPG.

Espero que essa tese sirva de inspiração para outras travestis negras e que possamos, cada vez mais, enxergar as outras possibilidades de existências.

Acknowledgments

First and foremost, I thank myself for never giving up. I faced many adversities, but I remained steadfast in pursuit of my dreams, and today I celebrate this achievement with pride and gratitude.

I am deeply grateful to my dear family from 170 for all the unconditional support they have always given me and for truly believing in me. I make sure to eternalize their names in this work: Delourdes, Alcebiades, Ana Paula Neres, Celso Chagas, Pedro Neres, Gabriel Neres, Carolina, Dão, Gu, Shirley, Cida, Vera, and Ká. You are my foundation and my strength.

To my advisor, Prof. Dr. Maria del Pilar Taboada Sotomayor, I express my immense gratitude for extending her hand to me since 2013. Your trust in my potential and the scientific autonomy you provided were essential for me to carry out my work with confidence and determination.

To my computational field professors, Prof. Dr. Gustavo Feliciano Troiano and Prof. Dr. Karla Furtado Andriani, who played a significant role in my academic journey, I sincerely thank you for all the support and guidance over these years.

I am grateful to the Xikerão Republic, who wrote many stories with me over eight years of living together. The friendships we formed are for life, and I cherish every memory from those times.

To Casixtranha, my eternal gratitude for awakening the artist in me, for being the essential refuge when art was my breath, and creative beauty was my relief. I also thank the House of Nina Oricci for their unwavering trust and constant support.

To the friends and colleagues I met during my exchange at Polytechnique de Montréal, Canada, my heartfelt thanks for making this experience unforgettable. I especially thank my advisor, Prof. Dr. Clara Santato, and my friends Luan, Mara, Steven, Camille, Anthony, Fabio, Yasser, Ramón, Ramin, Dieudonné, Shahid, Manuel, Joaquin, Melchiade, Hamza, Denis, Youssef, Molood, Alex, Flavia e Zhaojing. I also thank Wan-Yu for her support during my brief stay at Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA. And to Martin, I am grateful for facilitating the connection with the Xikerão Republic and the contact with the group in Canada and the USA.

To the friends and colleagues I met during my exchange at the University of Central Florida, I extend my special thanks to my advisors Prof. Dr. Karin and Prof. Dr. Percy Calvo Marçal, and my roommates Anthony, Noah, and Tyler. Your companionship and support were essential on this journey.

To my friends in Brazil, who are many and who have impacted me in various ways, my heartfelt thanks. I cannot forget to mention my academic friends who helped me through many moments during my journey to complete my PhD: Jaqueline, Luigi, Thiago, Isabel, Gabriel Lins, Madu, Johnatan, Nathiaga, Israel, Priscilla, Larissa, Pedrinho, Rodrigo, Pavan, Scrat, Ash, Slow, Luis Mezinna, Giulia, Amy, Isa, Dani, and Diego. You are part of this achievement.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível

Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

I also thank the funding agencies FAPESP (2022/03553-0), and CNPq (304899/2023-2) for the scholarships granted, which were fundamental for the development of this research. To the Call for Applications No. 44/2022 for the exchange program. I am also grateful to GridUnesp for providing the infrastructure support necessary to perform the computational simulations. Finally, I extend my gratitude to UNESP, particularly the PPG program.

I hope this thesis serves as inspiration for other Black trans women and that we can increasingly see other possibilities for existence.

"Extraordinary claims require extraordinary evidence."

- Carl Sagan, 1979 - *Broca's Brain*

Resumo

Polímeros molecularmente impressos (MIPs) são soluções promissoras para a detecção de analitos devido à sua capacidade de mimetizar interações antígeno-anticorpo, além de serem acessíveis e versáteis em diversas condições de síntese. Esta tese objetivou desenvolver MIPs teóricos para o antígeno prostático específico (PSA) e o opioide fentanil. Diante da crescente incidência de câncer de próstata, métodos para monitorar precocemente o PSA são essenciais. Além disso, a crise dos opioides, principalmente nos EUA e Canadá, destaca a urgência na detecção eficaz de fentanil. No entanto, embora os MIPs sejam materiais estáveis, seletivos e sensíveis, a síntese desses materiais, especialmente para proteínas, apresenta desafios significativos, como a diminuição da seletividade. Como resultado desta tese, foi desenvolvido o Algoritmo de Ligação Molecular para Mapeamento de Superfície (MBASM), capaz de gerar complexos entre analitos e monômeros. A validação do MBASM + DFT demonstrou alta eficácia em comparação com o GFN2-xTB e o método Quantum Cluster Growth no CREST, otimizando as interações. Além disso, foram realizadas análises estruturais, propriedades de cargas (Hirshfeld), QTAIM, análise de orbitais moleculares, obtenção da energia de ligação e, para avaliar a força das interações moleculares, foram aplicadas análises de correlação de Spearman e testes de significância com *bootstrap*. Os monômeros funcionais promissores identificados incluem ácido itacônico, ácido 4-imidazoleacrílico e ácido metacrílico para PSA, e ácido metacrílico para fentanil. Em ambos os casos, o 1,4-divinilbenzeno foi recomendado como o monômero estrutural ideal.

Palavras Chaves: PSA; DFT; Algoritmo; MIP; Docagem.

Áreas do conhecimento: Química; Química Analítica; Físico-química.

Abstract

Molecularly imprinted polymers (MIPs) are promising solutions for analyte detection due to their ability to mimic antigen-antibody interactions, as well as being accessible and versatile under various synthesis conditions. This thesis aimed to develop theoretical MIPs for prostate-specific antigen (PSA) and the opioid fentanyl. Given the rising incidence of prostate cancer, methods for early monitoring of PSA are essential. Additionally, the opioid crisis, particularly in the USA and Canada, highlights the urgency for effective fentanyl detection. However, although MIPs are stable, selective, and sensitive materials, the synthesis of these materials, especially for proteins, presents significant challenges, such as reduced selectivity. As a result of this thesis, the Molecular Binding Algorithm for Surface Mapping (MBASM) was developed, capable of generating complexes between analytes and monomers. The validation of MBASM + DFT demonstrated high efficiency compared to GFN2-xTB and the Quantum Cluster Growth method in CREST, optimizing the interactions. Additionally, structural analyses, charge properties (Hirshfeld), QTAIM, molecular orbital analysis, and binding energy calculations were performed. To assess the strength of molecular interactions, Spearman correlation analyses and significance tests with bootstrap were applied. The promising functional monomers identified include itaconic acid, 4-imidazoleacrylic acid, and methacrylic acid for PSA, and methacrylic acid for fentanyl. In both cases, 1,4-divinylbenzene was recommended as the ideal structural monomer.

Keywords: PSA; DFT; Algorithm; MIP; Docking.

Areas of knowledge: Chemistry; Analytical Chemistry; Physical chemistry.

0.1 Lista de Siglas e Abreviaturas

MBASM Algoritmo de Ligação Molecular por Mapeamento de Superfície

AM Aminoácido

AOs Orbitais Atômicos

AR Receptor de Andrógeno

B3LYP *Becke, 3 -parameter, Lee–Yang–Par*

BPH *Benign Prostatic Hyperplasia*

BCP Bond Critical Point

CHARMM Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics

cGTO GTO contraída

CP *Critical Point*

DFT *Density Functional Theory*

DM Docagem Molecular

ECP *Effective Core Potential*

ELISA *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

FF Campo de Forças

GGA *General Gradient Approximation*

GROMACS *GRoningen MAchine for Chemical Simulations*

GTO *Gaussian Type Orbital*

Hb *Hydrogen bond*

HF Hartree Fock

HK Hohenberg-Kohn

LDA *Local Density Approximation*

0.1. LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ME Monômero Estrutural

MF Monômero Funcional

PBE Perdew, Burke e Ernzerhof

MD *Molecular Dynamics*

MIP *Molecularly Imprinted Polymer*

MOs *Molecular Orbitals*

NCP *Nuclear Critical Point*

NIP *Non-Imprinted Polymer*

PAP *Prostatic Acid Phosphatase*

PCa *Prostate Cancer*

PDB *Protein Data Bank*

PES Superfície de Energia Potencial

PSA *Prostate Specific Antigen*

QC Quase-Contínuo

QM/MM Mecânica Quântica e Mecânica Molecular

QZV *Quadruple Zeta Valence*

RCP *Ring Critical Point*

RKS *Restricted KS for Closed Shell Systems*

STO *Slater Type Orbital*

SVP *Split Valence Plus Polarization*

TPSS Tao, Perdew, Staroverov, e Scuseria

t-SNE Algoritmo de Incorporação de Vizinhança Estocástica com Distribuição

TZV *Triple Zeta Valence*

vdW van der Waals

Lista de Figuras

2.1	Vários estágios de progressão do câncer de próstata e metástase associada. Figura adaptada de Khan e autores [5].	36
2.2	Estrutura da PSA em A) ampliada, com as cores dos aminoácidos representando respectivamente: resíduos não-polares (branco), resíduos básicos (azul), resíduos ácidos (vermelho) e resíduos polares (verde). Em B) está a estrutura da qual essa PSA foi extraída, disponível no site <i>Protein Data Bank</i> (código 3QUM). Esta estrutura possui um complexo de "sanduíche" com sequência de dois domínios e 10 cadeias polipeptídicas, além de duas macromoléculas de PSA. A estrutura escolhida para a ampliação da PSA em A) é a destacada em amarelo em B) [14].	38
2.3	Esquematização do funcionamento de um MIP, no exemplo temos uma troponina como molécula molde.	40
2.4	Número de publicações envolvendo MIP por ano. Levantamento realizado através da plataforma <i>Scifinder</i> no dia 14/11/2022.	41
4.1	Ciclo autoconsistente de um cálculo DFT, onde as equações de Kohn-Sham são resolvidas até que a densidade eletrônica converja, resultando nas propriedades finais do sistema.	58
4.2	Escada de Jacó proposta por John Perdew [91].	65
4.3	Uma GTO e cGTO para representar o orbital atômico 1s do hidrogênio, sobreposto com um STO para comparação. A GTO está usando apenas uma função gaussiana para reproduzir a forma da função 1s. Mas, no caso de cGTO(2) e cGTO(3) são combinações lineares de duas e três funções gaussianas para melhor representar a cúspide e decaimento exponencial para distâncias maiores.	68
4.4	Definições de superfícies de cavidade do soluto para PCMs [107].	74
4.5	Abordagem topográfica para a molécula de benzeno. Gráficos de relevo (topo), envelope (inferior esquerdo) e contorno (inferior direito) [114]. . .	78
4.6	Esquematização do DM.	84
4.7	a) Estruturas de entrada. b) Exemplo de mapeamento de pontos na superfície das estruturas.	91

4.8	Visualização da clusterização após a execução do algoritmo MBASM seguido da clusterização por <i>k-means</i>	93
4.9	Fluxograma do Algoritmo MBASM (<i>Molecular Binding Analysis and Structure Mapping</i>), ilustrando as etapas principais desde a leitura das estruturas moleculares até a extração das configurações otimizadas para estudos posteriores.	94
4.10	Esquematização do Algoritmo MBASM (<i>Molecular Binding Analysis and Structure Mapping</i>), ilustrando as etapas principais.	95
4.11	Destacados em amarelo, os aminoácidos formam um grande peptídeo idêntico ao encontrado na PSA humana, embora essa região também contenha muitos outros aminoácidos idênticos. Os dados de comparação de sequência entre HPK e PSA humana são detalhados em Carvalho (2002).	97
4.12	Comparação da homologia de HPK com PSA humano realizada por meio de análise BLAST com base nas informações da sequência FASTA. Os resultados destacam semelhanças e diferenças nas sequências, fornecendo informações sobre as relações estruturais e funcionais entre HPK e o PSA humano.	97
4.13	<i>Gridbox</i> selecionado de acordo com a região idêntica a PSA para efetuar a docagem.	98
4.14	Em a) precisão do AutoDock em comparação com o Vina e em b) Custo computacional comparativo entre o AutoDock e o Vina.	99
5.1	Visualização de um peptídeo e os ângulos de ligação assim como os ângulos. Imagem do livro de Princípios de Bioquímica, pelo autor Lehninger [160].	103
5.2	a) Estruturas otimizada por DFT, mostrando uma molécula de glicina e seus ângulos característicos, que estão próximos da literatura. b) Análise populacional de Hirshfeld para a glicina, obtidas a partir de cálculos de DFT. A unidade é adimensional.	103
5.3	Comparação entre o ácido metacrílico isolado (à esquerda) e o ácido metacrílico complexado com glicina (à direita).	104
5.4	Monômero Funcional ácido itacônico e suas cargas de Hirshfeld calculados via DFT.	105
5.5	Monômero Funcional ácido 4-imidazolacrílico e suas cargas de Hirshfeld calculados via DFT.	105
5.6	Glutamina e suas cargas de Hirshfeld calculados via DFT.	106

5.7	a) Estruturas dos aminoácidos com cadeia R positiva [160]. Em b) Análise populacional de Hirshfeld para a lisina, obtidas a partir de cálculos de DFT. A unidade é adimensional.	106
5.8	a) Estruturas dos aminoácidos com cadeia R negativa [160]. Em b) Análise populacional de Hirshfeld para o glutamato, obtidas a partir de cálculos de DFT. A unidade é adimensional.	108
5.9	Relação da energia de ligação em kcal mol^{-1} de aminoácidos com monômeros.	109
5.10	Estruturas AM-MF formando complexos de van der Waals e outros tipos de interações. Em a) MET-itaco $\Delta E = -14,08$, 2Hb(AmtoM) SB. b) GLY-acida $\Delta E = -10,51$, Hb(MtoAm) Hb(AmtoM). c) GLY-itaco $\Delta E = -13,64$, Hb(MtoAm) 2SB. d) ARG-acidm $\Delta E = -18,38$, Hp Hb(AmtoM) SB. e) GLY-14dvv $\Delta E = -4,40$, Cation-pi. f) GLY-bisac $\Delta E = -6,60$, Hb(AmtoM).	110
5.11	Gráfico individual da energia de ligação em kcal mol^{-1} do Ácido Itacônico com os 8 aminoácidos selecionados (cisteína (CYS), glutamina (GLN), glicina (GLY), glutamato (GLU), lisina (LYS), triptofano (TRP), valina (VAL) e isoleucina (ILE)).	111
5.12	Gráfico individual da energia de ligação em kcal mol^{-1} do Ácido acrílico com os 8 aminoácidos selecionados (cisteína (CYS), glutamina (GLN), glicina (GLY), glutamato (GLU), lisina (LYS), triptofano (TRP), valina (VAL) e isoleucina (ILE)).	112
5.13	Gráfico individual da energia de ligação em kcal mol^{-1} do Ácido 4-imidazoleacrílico com os 8 aminoácidos selecionados (cisteína (CYS), glutamina (GLN), glicina (GLY), glutamato (GLU), lisina (LYS), triptofano (TRP), valina (VAL) e isoleucina (ILE)).	113
5.14	Gráfico individual da energia de ligação em kcal mol^{-1} do Ácido metacrílico com os 8 aminoácidos selecionados (cisteína (CYS), glutamina (GLN), glicina (GLY), glutamato (GLU), lisina (LYS), triptofano (TRP), valina (VAL) e isoleucina (ILE)).	113
5.15	Gráfico individual da energia de ligação em kcal mol^{-1} do 1-Alilpiperazina com os 8 aminoácidos selecionados (cisteína (CYS), glutamina (GLN), glicina (GLY), glutamato (GLU), lisina (LYS), triptofano (TRP), valina (VAL) e isoleucina (ILE)).	114

5.16	Gráfico da energia de ligação em kcal mol^{-1} com todos os MF que estão como bons candidatos (itaco, 4imid, acidm, acida e lally) com os 8 aminoácidos selecionados (cisteína (CYS), glutamina (GLN), glicina (GLY), glutamato (GLU), lisina (LYS), triptofano (TRP), valina (VAL) e isoleucina (ILE)	114
5.17	Análise dos orbitais fronteira da Glicina com o do ácido metacrílico. Em azul é a fase positiva e em vermelho negativa do orbital.	117
5.18	Análise dos orbitais fronteira da Glicina com o do ácido acrílico. Em azul é a fase positiva e em vermelho negativa do orbital.	118
5.19	Análise dos orbitais fronteira da Glicina com o do Ácido Itacônico. Em azul é a fase positiva e em vermelho negativa do orbital.	118
5.20	Análise dos orbitais fronteira da Glicina com o do Ácido 4-imidazoleacrílico. Em azul é a fase positiva e em vermelho negativa do orbital.	120
5.21	Complexo Ácido Metacrílico-Glicina.	120
5.22	Complexo Ácido 4-Imidazoleacrílico-Glicina.	120
5.23	Exemplo de um sistema de tolueno em 60 moléculas de água para o cálculo da energia livre de solvatação δG_{solv} acordo com uma abordagem supramolecular. Fonte: imagem do artigo de Spicher [169].	125
5.24	Relação entre a energia de ligação em kcal mol^{-1} dos aminoácidos com monômeros funcionais, comparando a metodologia descrita neste trabalho (MBASM + DFT) com outra metodologia (GNF2-xTB + CREST).	127
5.25	Relação entre a energia de ligação em kcal mol^{-1} dos aminoácidos com monômeros funcionais, comparando a metodologia descrita neste trabalho (MBASM + DFT) com outra metodologia (GNF2-xTB + CREST + DFT).	129
5.26	Afinidade molecular 2D do ácido imetacrílico com os aminoácidos localizados na região estratégica da proteína PSA. Estruturas bidimensionais foram analisadas utilizando o software LIGPLOT+ [171]. As cores dos átomos são representadas da seguinte forma: carbono (preto), nitrogênio (azul) e oxigênio (vermelho), enquanto os átomos de hidrogênio foram omitidos.	132
5.27	Afinidade molecular 2D do ácido 4-imidazoleacrílico, com os aminoácidos localizados na região estratégica da proteína PSA. As estruturas bidimensionais foram analisadas utilizando o software LIGPLOT+ [171]. As cores dos átomos são representadas da seguinte forma: carbono (preto), nitrogênio (azul) e oxigênio (vermelho), enquanto os átomos de hidrogênio foram omitidos.	133

- 5.28 Afinidade molecular em 3D do 4imid com os aminoácidos presentes na região estratégica da proteína PSA. Em a) temos a representação em *ribbon* onde especifica o tipo de conformação de cada peptídeo da protease e em b) a PSA está sendo representada de acordo com a superfície hidrofóbica. 134
- 5.29 Afinidade molecular 2D do ácido itacônico com os aminoácidos localizados na região estratégica da proteína PSA. Estruturas bidimensionais foram analisadas utilizando o software LIGPLOT+ [171]. As cores dos átomos são representadas da seguinte forma: carbono (preto), nitrogênio (azul) e oxigênio (vermelho), enquanto os átomos de hidrogênio foram omitidos. 135
- 5.30 Afinidade molecular em 3D do itaco com os aminoácidos presentes na região estratégica da proteína PSA. Em a) temos a representação em *ribbon* onde especifica o tipo de conformação de cada peptídeo da protease e em b) a PSA está sendo representada de acordo com a superfície hidrofóbica. 135
- 5.31 A afinidade molecular 3D do ácido itacônico com os aminoácidos presentes na região estratégica da proteína PSA é representada nesta figura. Inclui uma representação em fita que especifica a conformação de cada peptídeo da protease [173]. O valor de ΔG para o itaco encontrado na Tabela 5.5 é $-3,40 \text{ kcal mol}^{-1}$ 136
- 5.32 Afinidade molecular 2D do ácido acrílico com os aminoácidos localizados na região estratégica da proteína PSA. Estruturas bidimensionais foram analisadas utilizando o software LIGPLOT+ [171]. As cores dos átomos são representadas da seguinte forma: carbono (preto), nitrogênio (azul) e oxigênio (vermelho), enquanto os átomos de hidrogênio foram omitidos. . 137
- 6.1 Energias de interação em eV dos complexos formados entre o fentanil e seus monômeros funcionais calculadas por DFT através do MBASM. . . 146
- 6.2 Estruturas de várias conformações dos monômeros-fentanil com suas respectivas energias de interação. 147
- 6.3 Energias de interação em eV dos complexos formados entre a cocaína e seus monômeros funcionais calculadas por DFT através do MBASM. . . 148
- 6.4 Estruturas de várias conformações dos monômeros-cocaína com suas respectivas energias de interação. 149
- 6.5 Análise dos orbitais fronteira do fentanil e do ácido metacrílico. Em azul é a fase positiva e em vermelho negativa do orbital. 150
- 6.6 Ligação de hidrogênio (1,60Å) formada entre o fentanil e o ácido metacrílico. 151

- 6.7 Correlação entre a energia de formação do complexo (ΔE) e os orbitais moleculares para o fentanil. O gráfico à esquerda mostra a correlação com as energias do HOMO, o gráfico central com as energias do LUMO, e o gráfico à direita com o gap de energia (E_{gap}). A análise destaca a relação entre a energia de formação do complexo e as propriedades eletrônicas dos orbitais. 153
- 6.8 Correlação entre a energia de formação do complexo (ΔE) e os orbitais moleculares para a cocaína. O gráfico à esquerda mostra a correlação com as energias do HOMO, o gráfico central com as energias do LUMO, e o gráfico à direita com o gap de energia (E_{gap}). A análise destaca a relação entre a energia de formação do complexo e as propriedades eletrônicas dos orbitais. 155
- 6.9 Correlação entre a energia de formação do complexo (ΔE) e os orbitais moleculares para a metanfetamina. O gráfico à esquerda mostra a correlação com as energias do HOMO, o gráfico central com as energias do LUMO, e o gráfico à direita com o gap de energia (E_{gap}). A análise destaca a relação entre a energia de formação do complexo e as propriedades eletrônicas dos orbitais. 157
- 6.10 Estruturas de várias conformações dos monômeros-metanfetamina com suas respectivas energias de interação. 158
- 6.11 Correlação entre a energia de formação do complexo (ΔE) e os orbitais moleculares para a morfina. O gráfico à esquerda mostra a correlação com as energias do HOMO, o gráfico central com as energias do LUMO, e o gráfico à direita com o gap de energia (E_{gap}). A análise destaca a relação entre a energia de formação do complexo e as propriedades eletrônicas dos orbitais. 159
- 6.12 Estruturas de várias conformações dos monômeros-morfina com suas respectivas energias de interação. 161
- 6.13 Energias de interação em eV dos complexos formados entre a metanfetamina e seus monômeros funcionais calculadas por DFT através do MBASM. 163
- 6.14 Energias de interação em eV dos complexos formados entre a morfina e seus monômeros funcionais calculadas por DFT através do MBASM. . . 164
- 6.15 Energias do gap em eV dos complexos formados entre o fentanil e seus monômeros funcionais calculadas por DFT através do MBASM. 164

6.16	Energias de interação em eV dos complexos formados entre o fentanil e seus ME calculadas por DFT através do MBASM.	165
7.1	Exemplo de <i>input</i> utilizado na tese.	232
7.2	Ligação de hidrogênio do tipo Hb na configuração AMtoM entre o MF ácido e o aminoácido GLY. Podem ser observadas duas ligações de hidrogênio muito próximas, a 1.7 Å cada. A energia deste complexo é -10.51 <i>kcal/mol</i> (número do complexo 9), indicando que é um complexo muito estável.	233
7.3	Ligação de hidrogênio do tipo Hb na configuração AMtoM entre o MF itaco e o aminoácido GLY. Pode ser observada uma ligação de hidrogênio, a 1.6 Å. A energia deste complexo é -13.64 <i>kcal/mol</i> (número do complexo 8), indicando que é um complexo muito estável.	233
7.4	Ligação de hidrogênio do tipo Hb na configuração AMtoM entre o MF itaco e o aminoácido MET. Podem ser observadas três ligações de hidrogênio: duas muito próximas, a menos de 1.7 Å, e uma mais distante, a 2.5 Å. A energia deste complexo é -14.08 <i>kcal/mol</i> (número do complexo 8), indicando que é um complexo muito estável.	234
7.5	Energias do gap em eV dos complexos formados entre a morfina e seus monômeros funcionais calculadas por DFT através do MBASM.	235
7.6	Energias de interação em eV dos complexos formados entre a morfina e seus MS calculadas por DFT através do MBASM.	235
7.7	Energias do gap em eV dos complexos formados entre a metanfetamina e seus monômeros funcionais calculadas por DFT através do MBASM.	236
7.8	Energias de interação em eV dos complexos formados entre a metanfetamina e seus MS calculadas por DFT através do MBASM.	236
7.9	A afinidade molecular 3D de 1-alilpiperazina com os aminoácidos presentes na região estratégica da proteína PSA é representada nesta figura, que inclui uma representação em fita especificando a conformação de cada peptídeo da protease. O ΔG para 1-alilpiperazina encontrado na Tabela S1 é -2.60 <i>kcal/mol</i>	237
7.10	A afinidade molecular 3D de 1-vinilimidazol com os aminoácidos presentes na região estratégica da proteína PSA é representada nesta figura, que inclui uma representação em fita especificando a conformação de cada peptídeo da protease. O ΔG para 1-vinilimidazol encontrado na Tabela S1 é -2.40 <i>kcal/mol</i>	237

- 7.11 A afinidade molecular 3D de 2-hidroxietil metacrilato com os aminoácidos presentes na região estratégica da proteína PSA é representada nesta figura, que inclui uma representação em fita especificando a conformação de cada peptídeo da protease. O ΔG para 2-hidroxietil metacrilato encontrado na Tabela S1 é -3.00 kcal/mol 238
- 7.12 A afinidade molecular 3D do ácido 4-imidazoleacrílico com os aminoácidos presentes na região estratégica da proteína PSA é representada nesta figura, que inclui uma representação em fita especificando a conformação de cada peptídeo da protease. O ΔG para o ácido 4-imidazoleacrílico encontrado na Tabela S1 é -3.10 kcal/mol 238
- 7.13 A afinidade molecular 3D da 4-vinilpiridina com os aminoácidos presentes na região estratégica da proteína PSA é representada nesta figura, que inclui uma representação em fita especificando a conformação de cada peptídeo da protease. O ΔG para a 4-vinilpiridina encontrado na Tabela S1 é -2.90 kcal/mol 438
- 7.14 A afinidade molecular 3D do ácido metacrílico com os aminoácidos presentes na região estratégica da proteína PSA é representada nesta figura, que inclui uma representação em fita especificando a conformação de cada peptídeo da protease. O ΔG para o ácido metacrílico encontrado na Tabela S1 é -3.00 kcal/mol 438
- 7.15 A afinidade molecular 3D da acrilamida com os aminoácidos presentes na região estratégica da proteína PSA é representada nesta figura, que inclui uma representação em fita especificando a conformação de cada peptídeo da protease. O ΔG para a acrilamida encontrado na Tabela S1 é -2.50 kcal/mol 439
- 7.16 A afinidade molecular 3D da acroleína com os aminoácidos presentes na região estratégica da proteína PSA é representada nesta figura, que inclui uma representação em fita especificando a conformação de cada peptídeo da protease. O ΔG para a acroleína encontrado na Tabela S1 é -2.10 kcal/mol . 439
- 7.17 A afinidade molecular 3D do ácido acrílico com os aminoácidos presentes na região estratégica da proteína PSA é representada nesta figura, que inclui uma representação em fita especificando a conformação de cada peptídeo da protease. O ΔG para o ácido acrílico encontrado na Tabela S1 é -2.50 kcal/mol 440

7.18	A afinidade molecular 3D da alilamina com os aminoácidos presentes na região estratégica da proteína PSA é representada nesta figura, que inclui uma representação em fita especificando a conformação de cada peptídeo da protease. O ΔG para a alilamina encontrado na Tabela S1 é -2.00 kcal/mol .	440
7.19	A afinidade molecular 3D do estireno com os aminoácidos presentes na região estratégica da proteína PSA é representada nesta figura, que inclui uma representação em fita especificando a conformação de cada peptídeo da protease. O ΔG para o estireno encontrado na Tabela S1 é -3.40 kcal/mol .	441
7.20	Espectro vibracional para o aminoácido Alanina	441
7.21	Espectro vibracional para o aminoácido Arginina	442
7.22	Espectro vibracional para o aminoácido Asparagina	442
7.23	Espectro vibracional para o aminoácido Aspartato	443
7.24	Espectro vibracional para o aminoácido Cisteína	443
7.25	Espectro vibracional para o aminoácido Glutamina	444
7.26	Espectro vibracional para o aminoácido Glutamato	444
7.27	Espectro vibracional para o aminoácido Glucina	445
7.28	Espectro vibracional para o aminoácido Histidina	445
7.29	Espectro vibracional para o aminoácido Isoleucina	446
7.30	Espectro vibracional para o aminoácido Leucina	446
7.31	Espectro vibracional para o aminoácido Lisina	447
7.32	Espectro vibracional para o aminoácido Metionina	447
7.33	Espectro vibracional para o aminoácido Fenilamina	448
7.34	Espectro vibracional para o aminoácido Prolina	448
7.35	Espectro vibracional para o aminoácido Serina	449
7.36	Espectro vibracional para o aminoácido Treonina	449
7.37	Espectro vibracional para o aminoácido Triptofano	450
7.38	Espectro vibracional para o aminoácido Tirosina	450
7.39	Espectro vibracional para o aminoácido Valina	451
7.40	Espectro vibracional para o monômero 1,4-divinilbenzeno.	451
7.41	Espectro vibracional para o monômero 1-alilpiperazina.	452
7.42	Espectro vibracional para o monômero 1-vinilimidazol.	452
7.43	Espectro vibracional para o monômero 2-hidroxietil metacrilato.	453
7.44	Espectro vibracional para o monômero 2-vinilpiridina	453
7.45	Espectro vibracional para o monômero ácido (4-imidazolil)-acético	454
7.46	Espectro vibracional para o monômero 4-vinilpiridina.	454
7.47	Espectro vibracional para o monômero Ácido metacrílico	455

7.48	Espectro vibracional para o monômero Acrilamida.	455
7.49	Espectro vibracional para o monômero Acroleína.	456
7.50	Espectro vibracional para o monômero Ácido acrílico.	456
7.51	Espectro vibracional para o monômero Alilamina.	457
7.52	Espectro vibracional para o monômero N,N'-metilenobisacrilamida. . . .	457
7.53	Espectro vibracional para o monômero Estireno.	458
7.54	Espectro vibracional para o monômero Ácido itacônico.	458

Sumário

0.1	Lista de Siglas e Abreviaturas	
-----	--	--

Lista de Figuras

1	Apresentação da Tese	32
1.1	Introdução	32
1.2	Metodologia	32
1.2.1	Análise e Discussão dos Resultados: PSA, seus aminoácidos e os monômeros escolhidos	33
1.3	Análise e Discussão dos Resultados: Fentanil, seus interferentes e os monômeros escolhidos	33
1.3.1	Análise e Discussão dos Resultados: Fentanil, seus interferentes e os monômeros escolhidos	34
2	Primeira Motivação	35
2.1	A saúde pública em torno do Câncer de Próstata	35
2.2	Revisão da Literatura: A Arte por Trás do Biomimetismo	38
2.2.1	Problemas em Aberto e Justificativa	40
2.3	Objetivo Geral para a PSA	42
2.3.1	Objetivos específicos para a PSA	43
3	Segunda Motivação	44
3.1	Revisão da Literatura: Saúde Pública e o Problema das Drogas Ilícitas	44
3.1.1	A Crise do Fentanil	45
3.2	Objetivo Geral para o Fentanil	46
3.2.1	Objetivos Específicos para o Fentanil	47
4	Fundamentação Teórica	48
4.1	A Equação de Schrödinger	49
4.2	O Problema de Muitos Corpos	50
4.3	Aproximação de Born-Oppenheimer	51
4.4	O Princípio da Antissimetria	52
4.5	O Princípio Variacional	53

4.6	A aproximação de Hartree-Fock-Roothaan	54
4.7	Teoria do Funcional da Densidade: Formalismo de Kohn-Sham	56
4.7.1	<i>Local Density Approximation</i> - LDA e <i>Local Spin Density Approximation</i> - LSDA	59
4.7.2	<i>Gradient Expansion Approximation</i> - GEA e <i>General Gradient Approximation</i> - GGA	61
4.7.3	Meta-GGA	62
4.7.4	Funcionais Híbridos	63
4.7.5	As Diversas Aproximações do E_{xc} e a Escada de Jacó	64
4.8	Descrição Matemática dos Orbitais Moleculares: Conjunto de Funções de Base	64
4.8.1	Conjunto de Base Centrado no Átomo: Orbitais do Tipo Slater	64
4.8.2	Construção e Escolha de Conjuntos de Base	65
4.8.3	Conjunto de Base Centrado no Átomo: Orbitais do Tipo Gaussiana	67
4.8.4	Correção de dispersão de Grimme	71
4.9	Modelo de Solvatação: PCM	72
4.10	Teoria dos Orbitais Moleculares	74
4.10.1	Exemplo de Descritores Químico-Quânticos para o CO ₂ e Benzaldeído	76
4.11	Introdução à Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas (QTAIM)	77
4.12	Introdução às Análises Populacionais de Carga	81
4.12.1	Esquema de Análise de População de Hirshfeld	82
4.13	Docagem Molecular	83
4.13.1	Pose	85
4.13.2	Score	85
4.13.3	Rank	86
4.14	Implementação Computacional: <i>Software</i> ORCA e <i>AutoDock Vina</i>	86
4.15	Algoritmos: Geração de Estruturas Monômero-Análito	87
4.16	Desenvolvimento do Algoritmo MBASM: Mapeamento da Superfície	90
4.16.1	Algoritmo MBASM e o Processo de Ligação	91
4.16.2	Algoritmo e a Extração de Conjunto Representativo	92
4.17	Cálculos de Estrutura Eletrônica: DFT	95
4.18	Análise Proteína-Ligante: Docagem Molecular	96

5	Análises e Discussão dos Resultados	100
5.1	Análise	100
5.2	Análise Estrutural e Cargas	102
5.3	DFT: Avaliação dos Monômeros por Análise Energética e Eletrônica . . .	106
5.4	Avaliação dos Orbitais de Fronteiras dos Monômeros e Aminoácidos escolhidos	116
5.4.1	Ácido Metacrílico e Ácido Acrílico	116
5.4.2	Ácido Itacônico e Ácido 4-imidazoleacrílico	118
5.5	QTAIM: Avaliação da Natureza da Ligação Química	121
5.5.1	Ligações de Hidrogênio Moderadas	122
5.6	Avaliação do Desempenho do MBASM em Complexos Monômero-Analito com Outros Protocolos	125
5.6.1	Análise Comparativa: DFT + MBASM <i>versus</i> GNF2-xTB	126
5.6.2	Análise Comparativa: DFT + MBASM <i>versus</i> GNF2-xTB seguido de DFT	128
5.7	Docking Molecular da PSA e os Monômeros Funcionais	129
5.8	Conclusões e Perspectivas	139
6	Resultados: MIP para o Fentanil	141
6.1	Motivação	141
6.2	Metodologia Empregada	141
6.3	Análises e Discussão dos Resultados	142
6.3.1	Análise dos Orbitais Moleculares de Fronteira para o Fentanil . .	148
6.4	Correlação de Spearman e <i>Bootstrap</i> na Análise dos Orbitais Moleculares	151
6.4.1	Fentanil	152
6.4.2	Cocaína	154
6.4.3	Metanfetamina	155
6.4.4	Morfina	157
6.4.5	Conclusão Geral Sobre as Correlações	160
6.4.6	QTAIM para o Fentanil	162
6.5	Conclusão - Fentanil	166
6.6	Conclusão Geral e Perspectivas	166
	Referências	168
7	Apêndice	187
7.1	Os Primórdios da Mecânica Quântica	187

7.1.1	Planck e a Hipótese Quântica (1900)	187
7.2	Método de Correlação: Spearman	189
7.3	Análise de Significância da Correlação: Bootstrap	190
7.4	Cálculos HOMO e LUMO e Descritores químico-quânticos do CO ₂ e Benzaldeído	191
7.5	MBASM e suas bibliotecas:	194
7.5.1	<i>binding.py</i>	194
7.6	Input	231
7.7	Figuras de mérito da DFT e Docagem Molecular	232
7.8	Fentanil	233
7.9	Estruturas 3-D proteína-ligante	234
7.10	Espectros vibracionais para diferentes aminoácidos	234
7.10.1	IR for Monomers	234
7.11	Longa tabela com Todos os Dados das Estruturas Otimizadas por DFT	234
7.11.1	Dados das Energias de Interações Intermoleculares dos Complexos entre os Aminoácidos e os Monômeros	234
7.11.2	Dados do Fentanil Obtidos para os Complexos	378

Capítulo 1

Apresentação da Tese

Esta tese, desenvolvida ao longo de dois anos e meio, sendo um ano de intercâmbio no Canadá e nos Estados Unidos e um ano e meio no Brasil, foca na síntese teórica e caracterização de polímeros molecularmente impressos (MIPs) voltados para a detecção de PSA e fentanil, utilizando metodologias de química computacional.

1.1 Introdução

A primeira parte da introdução aborda a motivação para o desenvolvimento de MIPs específicos para PSA, destacando que a criação de MIPs para proteínas, como o PSA, representa um desafio significativo devido à complexidade estrutural e à necessidade de alta seletividade. Em seguida, será apresentada a importância da criação de MIPs para o fentanil, um opioide que tem causado um elevado número de mortes na América do Norte, ressaltando a urgência de se desenvolver métodos eficazes para sua detecção.

A introdução também inclui uma revisão da literatura que abrange os avanços recentes na área de MIPs e discute os problemas ainda em aberto. A seção é concluída com a definição do objetivo geral e dos objetivos específicos desta tese.

6.5 Conclusão - Fentanil

Em suma, a aplicação do algoritmo MBASM foi crucial para uma amostragem abrangente das conformações espaciais do fentanil em interação com os monômeros funcionais e estruturais. A simulação computacional utilizando o método DFT mostrou-se extremamente vantajosa, fornecendo uma compreensão aprofundada do ambiente químico envolvido na síntese, ao mesmo tempo em que otimizou o uso de recursos e reduziu a necessidade de experimentação empírica. Esta abordagem permitiu a seleção precisa dos monômeros com base em interações favoráveis ao analito, eliminando a necessidade de testes aleatórios. A análise dos orbitais moleculares não apenas validou a escolha dos monômeros, mas também elucidou as razões subjacentes às interações favoráveis observadas. Além disso, a análise de correlação de Spearman e os testes de significância via *bootstrap* indicaram que as propriedades eletrônicas (HOMO, LUMO e E_{gap}) influenciam a energia de formação do complexo (ΔE) de forma variável entre os diferentes analitos. Para o fentanil e a metanfetamina, a energia do HOMO mostrou-se determinante, enquanto o E_{gap} apresentou correlação negativa moderada. Em contraste, na cocaína, o E_{gap} teve uma influência mais forte, enquanto a morfina não exibiu correlações significativas com essas propriedades, sugerindo que cada substância possui um perfil único de interação molecular. Como resultado, as condições ideais para a síntese, de acordo com os dados teóricos, envolvem o uso de ácido metacrílico combinado com 1,4-divinilbenzeno em metanol. A fase experimental da pesquisa, desenvolvida em colaboração, já foi iniciada, e os resultados preliminares confirmam a eficácia do material proposto, reforçando o potencial desta abordagem para a criação de MIPs altamente seletivos e eficientes.

6.6 Conclusão Geral e Perspectivas

Nesta tese, abordou-se o desenvolvimento de polímeros molecularmente impressos para a detecção de PSA e fentanil, utilizando uma abordagem computacional inovadora centrada no algoritmo MBASM e na Teoria do Funcional da Densidade. A aplicação do algoritmo MBASM permitiu uma análise detalhada e otimizada dos complexos monômero-analito, simplificando significativamente o processo de seleção dos componentes mais promissores para a síntese dos MIPs.

No caso do PSA, foram identificados monômeros como o ácido itacônico, ácido 4-imidazolacrílico e ácido metacrílico, com o 1,4-divinilbenzeno como o melhor cross-linker para síntese feita em água. A validação do protocolo MBASM + DFT contra métodos estabelecidos, como o GFN2-xTB combinado com CREST, demonstrou a robustez da

estratégia computacional adotada. Já para o fentanil, o uso de ácido metacrílico combinado com 1,4-divinilbenzeno em metanol mostrou-se ideal, evidenciado por análises de orbitais moleculares e interações favoráveis.

Os resultados experimentais preliminares, em colaboração com equipes especializadas, confirmam a eficácia das abordagens propostas, abrindo caminho para o desenvolvimento de MIPs altamente seletivos e eficientes, com aplicações potenciais em diagnósticos, prognósticos e controle de substâncias tóxicas.

Como perspectivas da minha carreira acadêmica, caso eu prossiga com um pós-doutorado, pretendo expandir a aplicação do algoritmo MBASM na criação de MIPs para outras proteínas e analitos, como o profenofós. Nessa fase, incorporarei ferramentas de *Machine Learning* para aprimorar a seleção de monômeros e solventes, além de refinar o algoritmo e a interface para tornar o processo de desenvolvimento de MIPs mais automatizado e eficiente. A colaboração contínua com equipes experimentais será essencial para validar e aplicar os avanços teóricos desenvolvidos, garantindo a evolução das tecnologias de biorreconhecimento.

Referências

- [1] G. Ertürk, M. Hedström, M. A. Tümer, A. Denizli, and B. Mattiasson, “Real-time prostate-specific antigen detection with prostate-specific antigen imprinted capacitive biosensors,” *Analytica Chimica Acta*, vol. 891, pp. 120–129, Sept. 2015.
- [2] C. Dejous and U. M. Krishnan, “Sensors for diagnosis of prostate cancer: Looking beyond the prostate specific antigen,” *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 173, p. 112790, Feb. 2021.
- [3] Z. Yazdani, H. Yadegari, and H. Heli, “A molecularly imprinted electrochemical nanobiosensor for prostate specific antigen determination,” *Analytical Biochemistry*, vol. 566, pp. 116–125, Feb. 2019.
- [4] S. M. Traynor, R. Pandey, R. Maclachlan, A. Hosseini, T. F. Didar, F. Li, and L. Soleymani, “Review—recent advances in electrochemical detection of prostate specific antigen (PSA) in clinically-relevant samples,” *Journal of The Electrochemical Society*, vol. 167, p. 037551, Jan. 2020.
- [5] T. Khan, M. A. Altamimi, A. Hussain, M. Ramzan, S. Ashique, M. R. Alhuzani, O. A. Alnemer, T. Khuroo, and H. A. Alshammari, “Understanding of psa biology, factors affecting psa detection, challenges, various biomarkers, methods, and future perspective of prostate cancer detection and diagnosis,” *Advances in Cancer Biology - Metastasis*, vol. 5, p. 100059, Oct. 2022.
- [6] K. T. K. Reddy, K. Krishnan, P. Shanmugasundaram, C. Ronald Darwin, B. Pandian, S. Govindaraj, P. Jaganath, and S. Ganesan, “Revolutionizing of bioactive natural products in prostate cancer research and care: Promising discoveries and future directions,” *Intelligent Pharmacy*, July 2024.
- [7] M. Wang, L. Valenzuela, G. Murphy, and T. Chu, “Purification of a human prostate specific antigen,” *Journal of Urology*, vol. 197, Feb. 1979.
- [8] “MS Windows NT kernel description.” <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/kilodalton>. Accessed: 2022-08-25.
- [9] S. P. Balk, Y.-J. Ko, and G. J. Bubley, “Biology of prostate-specific antigen,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 21, pp. 383–391, Jan. 2003.

- [10] X.-H. Pham, E. Hahm, K.-H. Huynh, B. S. Son, H.-M. Kim, and B.-H. Jun, "Sensitive colorimetric detection of prostate specific antigen using a peroxidase-mimicking anti-PSA antibody coated au nanoparticle," *BioChip Journal*, vol. 14, pp. 158–168, Jan. 2020.
- [11] Q. Lin, Z. Yu, L. Lu, X. Huang, Q. Wei, and D. Tang, "Smartphone-based photoelectrochemical immunoassay of prostate-specific antigen based on co-doped bi₂o₂s nanosheets," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 230, p. 115260, June 2023.
- [12] R. J. Babaian, D. A. Johnston, W. Naccarato, A. Ayala, V. A. Bhadkamkar, and H. A. Fritsche, "The Incidence Of Prostate Cancer In a Screening Population With a Serum Prostate Specific Antigen Between 2.5 And 4.0 Ng./Ml.: Relation To Biopsy Strategy," *Journal of Urology*, vol. 165, pp. 757–760, Mar. 2001.
- [13] N. Höti, T.-S. Lih, M. Dong, Z. Zhang, L. Mangold, A. W. Partin, L. J. Sokoll, Q. Kay Li, and H. Zhang, "Urinary psa and serum psa for aggressive prostate cancer detection," *Cancers*, vol. 15, p. 960, Feb. 2023.
- [14] H. M. Berman, T. Battistuz, T. N. Bhat, W. F. Bluhm, P. E. Bourne, K. Burkhardt, Z. Feng, G. L. Gilliland, L. Iype, S. Jain, *et al.*, "The protein data bank," *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, vol. 58, no. 6, pp. 899–907, 2002.
- [15] J. J. BelBruno, "Molecularly imprinted polymers," *Chemical Reviews*, vol. 119, pp. 94–119, Sept. 2018.
- [16] D. E. Koshland, G. Némethy, and D. Filmer, "Comparison of experimental binding data and theoretical models in proteins containing subunits*," *Biochemistry*, vol. 5, pp. 365–385, Jan. 1966.
- [17] C. R. T. Tarley, M. D. P. T. Sotomayor, and L. T. Kubota, "Polímeros biomiméticos em química analítica. parte 1: preparo e aplicações de MIP ("molecularly imprinted polymers") em técnicas de extração e separação," *Química Nova*, vol. 28, pp. 1076–1086, Dec. 2005.
- [18] L. Abbasy, A. Mohammadzadeh, M. Hasanzadeh, and N. Razmi, "Development of a reliable bioanalytical method based on prostate specific antigen trapping on the cavity of molecular imprinted polymer towards sensing of PSA using binding affinity of PSA-MIP receptor: A novel biosensor," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 188, p. 113447, Sept. 2020.

- [19] G. Vasapollo, R. D. Sole, L. Mergola, M. R. Lazzoi, A. Scardino, S. Scorrano, and G. Mele, “Molecularly imprinted polymers: Present and future prospective,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 12, pp. 5908–5945, Sept. 2011.
- [20] P. A. Cormack and A. Z. Elorza, “Molecularly imprinted polymers: synthesis and characterisation,” *Journal of Chromatography B*, vol. 804, pp. 173–182, May 2004.
- [21] L. C. S. Neres, G. T. Feliciano, R. F. Dutra, and M. D. P. T. Sotomayor, “Development of a selective molecularly imprinted polymer for troponin t detection: a theoretical-experimental approach,” *Materials Today Communications*, vol. 30, p. 102996, Mar. 2022.
- [22] M. Solà, F. De Proft, and F. M. Bickelhaupt, “Special collection: Computational chemistry,” *ChemistryOpen*, vol. 8, pp. 814–816, July 2019.
- [23] E. G. Lewars, *Computational Chemistry*. Springer Netherlands, 2016.
- [24] A. K. Singh and M. Singh, “Designing l-serine targeted molecularly imprinted polymer via theoretical investigation,” *Journal of Theoretical and Computational Chemistry*, vol. 15, p. 1650041, Aug. 2016.
- [25] A. Nezhadali and M. Mojarab, “Computational design and multivariate optimization of an electrochemical metoprolol sensor based on molecular imprinting in combination with carbon nanotubes,” *Analytica Chimica Acta*, vol. 924, pp. 86–98, June 2016.
- [26] J. E. L. Villa, S. Khan, L. C. S. Neres, and M. D. P. T. Sotomayor, “Preparation of a magnetic molecularly imprinted polymer for non-invasive determination of cortisol,” *Journal of Polymer Research*, vol. 28, July 2021.
- [27] C. F. Silva, L. F. Menezes, A. C. Pereira, and C. S. Nascimento, “Molecularly imprinted polymer (MIP) for thiamethoxam: A theoretical and experimental study,” *Journal of Molecular Structure*, vol. 1231, p. 129980, May 2021.
- [28] Y. Sun, Y. Gu, and Y. Jiang, “Adsorption behavior of a tri-functionalized imprinted resin with high selectivity for 5-sulfosalicylic acid: Batch experiments and DFT calculation,” *Journal of Hazardous Materials*, vol. 412, p. 125271, June 2021.
- [29] M. A. Sloan, “Chapter 41 illicit drug use/abuse and stroke,” in *Handbook of Clinical Neurology*, pp. 823–840, Elsevier, 2008.

- [30] L. Yang, Y. Du, W. Yang, and J. Liu, “Machine learning with neuroimaging biomarkers: Application in the diagnosis and prediction of drug addiction,” *Addiction Biology*, vol. 28, Jan. 2023.
- [31] K. Peltzer, S. Ramlagan, B. D. Johnson, and N. Phaswana-Mafuya, “Illicit drug use and treatment in south africa: A review,” *Substance Use & Misuse*, vol. 45, pp. 2221–2243, July 2010.
- [32] S. M. Ahmad, O. C. Gonçalves, M. N. Oliveira, N. R. Neng, and J. M. F. Nogueira, “Application of microextraction-based techniques for screening-controlled drugs in forensic context—a review,” *Molecules*, vol. 26, p. 2168, Apr. 2021.
- [33] A. T. M. da Silva, C. D. P. B. Bessa, W. de S. Borges, and K. B. Borges, “Bioanalytical methods for determining ecstasy components in biological matrices: A review,” *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 108, pp. 323–346, Nov. 2018.
- [34] K. Kuczyńska, P. Grzonkowski, Ł. Kacprzak, and J. B. Zawilska, “Abuse of fentanyl: An emerging problem to face,” *Forensic Science International*, vol. 289, pp. 207–214, Aug. 2018.
- [35] N. Nourani, A. Taghvimi, A. Bavili-Tabrizi, Y. Javadzadeh, and S. Dastmalchi, “Microextraction techniques for sample preparation of amphetamines in urine: A comprehensive review,” *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, pp. 1–16, Sept. 2022.
- [36] R. Pal, M. Megharaj, K. P. Kirkbride, and R. Naidu, “Illicit drugs and the environment — a review,” *Science of The Total Environment*, vol. 463-464, pp. 1079–1092, Oct. 2013.
- [37] A. Janusz, K. Kirkbride, T. Scott, R. Naidu, M. Perkins, and M. Megharaj, “Microbial degradation of illicit drugs, their precursors, and manufacturing by-products: implications for clandestine drug laboratory investigation and environmental assessment,” *Forensic Science International*, vol. 134, pp. 62–71, June 2003.
- [38] Y. Deng, C. Guo, H. Zhang, X. Yin, L. Chen, D. Wu, and J. Xu, “Occurrence and removal of illicit drugs in different wastewater treatment plants with different treatment techniques,” *Environmental Sciences Europe*, vol. 32, Feb. 2020.
- [39] W. Häuser, E. Buchser, D. P. Finn, G. Dom, E. Fors, T. Heiskanen, L. Jarlbaek, R. D. Knaggs, E. Kosek, N. Krcovski-Škvarč, K. Pakkonen, S. Perrot, A.-P. Trouvin, and

- B. Morlion, “Is europe also facing an opioid crisis?—a survey of european pain federation chapters,” *European Journal of Pain*, vol. 25, pp. 1760–1769, May 2021.
- [40] Y. Zhuang, Y. Wang, B. He, X. He, X. E. Zhou, S. Guo, Q. Rao, J. Yang, J. Liu, Q. Zhou, X. Wang, M. Liu, W. Liu, X. Jiang, D. Yang, H. Jiang, J. Shen, K. Melcher, H. Chen, Y. Jiang, X. Cheng, M.-W. Wang, X. Xie, and H. E. Xu, “Molecular recognition of morphine and fentanyl by the human μ -opioid receptor,” *Cell*, vol. 185, pp. 4361–4375.e19, Nov. 2022.
- [41] S. P. Ovenden, L. J. McDowall, H. E. McKeown, N. W. McGill, O. A. Jones, J. R. Pearson, M. Petricevic, M. L. Rogers, T. J. Rook, J. Williams, R. L. Webster, and S. D. Zanatta, “Investigating the chemical impurity profiles of fentanyl preparations and precursors to identify chemical attribution signatures for synthetic method attribution,” *Forensic Science International*, vol. 321, p. 110742, Apr. 2021.
- [42] D. Ciccarone, “Fentanyl in the US heroin supply: A rapidly changing risk environment,” *International Journal of Drug Policy*, vol. 46, pp. 107–111, Aug. 2017.
- [43] M. Wilde, S. Pichini, R. Pacifici, A. Tagliabracci, F. P. Busardò, V. Auwärter, and R. Solimini, “Metabolic pathways and potencies of new fentanyl analogs,” *Frontiers in Pharmacology*, vol. 10, Apr. 2019.
- [44] P. J. Jannetto, A. Helander, U. Garg, G. C. Janis, B. Goldberger, and H. Ketha, “The fentanyl epidemic and evolution of fentanyl analogs in the united states and the european union,” *Clinical Chemistry*, vol. 65, pp. 242–253, Feb. 2019.
- [45] K. B. Palmquist, M. T. Truver, E. N. Shoff, A. J. Krotulski, and M. J. Swortwood, “Review of analytical methods for screening and quantification of fentanyl analogs and novel synthetic opioids in biological specimens,” *Journal of Forensic Sciences*, vol. 68, pp. 1643–1661, May 2023.
- [46] L. Ti, S. Tobias, M. Lysyshyn, R. Laing, E. Nosova, J. Choi, J. Arredondo, K. McCrae, K. Tupper, and E. Wood, “Detecting fentanyl using point-of-care drug checking technologies: A validation study,” *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 212, p. 108006, July 2020.
- [47] M. L. Snyder, P. Jarolim, and S. E. Melanson, “A new automated urine fentanyl immunoassay: Technical performance and clinical utility for monitoring fentanyl compliance,” *Clinica Chimica Acta*, vol. 412, pp. 946–951, May 2011.

- [48] G. Roda, F. Faggiani, C. Bolchi, M. Pallavicini, and M. D. Cas, “Ten years of fentanyl-like drugs: a technical-analytical review,” *Analytical Sciences*, vol. 35, pp. 479–491, Jan. 2019.
- [49] D. Mukasa, M. Wang, J. Min, Y. Yang, S. A. Solomon, H. Han, C. Ye, and W. Gao, “A computationally assisted approach for designing wearable biosensors toward non-invasive personalized molecular analysis,” *Advanced Materials*, vol. 35, July 2023.
- [50] T. A. Sales, L. V. F. Ferreira, A. G. Nogueira, and T. C. Ramalho, “A theoretical protocol for the rational design of the bioinspired multifunctional hybrid material mip@cercosporin,” *Journal of Molecular Modeling*, vol. 29, Sept. 2023.
- [51] R. Bujak, R. Gadzała-Kopciuch, A. Nowaczyk, J. Raczak-Gutknecht, M. Kordalewska, W. Struck-Lewicka, M. J. Markuszewski, and B. Buszewski, “Selective determination of cocaine and its metabolite benzoylecgonine in environmental samples by newly developed sorbent materials,” *Talanta*, vol. 146, pp. 401–409, Jan. 2016.
- [52] D. S. Sholl and J. A. Steckel, *Density functional theory: a practical introduction*. John Wiley & Sons, 2011.
- [53] J. Barhen, V. Protopopescu, and D. Reister, “TRUST: A deterministic algorithm for global optimization,” *Science*, vol. 276, pp. 1094–1097, May 1997.
- [54] W. Koch and M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. Wiley, July 2001.
- [55] G. Carleo and M. Troyer, “Solving the quantum many-body problem with artificial neural networks,” *Science*, vol. 355, no. 6325, pp. 602–606, 2017.
- [56] E. Schrödinger, “An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules,” *Physical review*, vol. 28, no. 6, p. 1049, 1926.
- [57] M. Born and J. R. Oppenheimer vol. 84, p. 457, 1927.
- [58] M. Born and R. Oppenheimer, “Zur quantentheorie der molekeln,” *Annalen der Physik*, vol. 389, no. 20, pp. 457–484, 1927.
- [59] L. P. M. Freitas, *Estudo teórico-computacional de estrutura e reatividade de catalisadores microporosos para oxidação de metano*. PhD thesis, Universidade

- Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" Departamento de Engenharia, Física e Matemática, Araraquara, Brasil, 2 2022.
- [60] W. Heisenberg, "Mehrkörperproblem und resonanz in der quantenmechanik," *Zeitschrift für Physik*, vol. 38, pp. 411–426, June 1926.
- [61] "On the theory of quantum mechanics," *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, vol. 112, pp. 661–677, Oct. 1926.
- [62] P. Hohenberg and W. Kohn, "Inhomogeneous electron gas," vol. 136, pp. B864–B871, Nov. 1964.
- [63] M. D. Fabian, B. Shpiro, E. Rabani, D. Neuhauser, and R. Baer, "Stochastic density functional theory," *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, vol. 9, no. 6, p. e1412, 2019.
- [64] N. H. Morgon and R. Custodio, "Teoria do funcional de densidade," *Química Nova*, vol. 18, no. 1, pp. 44–55, 1995.
- [65] W. Kohn and L. J. Sham, "Self-consistent equations including exchange and correlation effects," vol. 140, pp. A1133–A1138, Nov. 1965.
- [66] R. Peverati and D. G. Truhlar, "Improving the accuracy of hybrid meta-gga density functionals by range separation," *The Journal of Physical Chemistry Letters*, vol. 2, no. 21, pp. 2810–2817, 2011.
- [67] S. M. Girvin and K. Yang, *Modern condensed matter physics*. Cambridge University Press, 2019.
- [68] D. C. Langreth and J. P. Perdew, "Theory of nonuniform electronic systems. i. analysis of the gradient approximation and a generalization that works," *Physical Review B*, vol. 21, no. 12, p. 5469, 1980.
- [69] J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof, "Generalized gradient approximation made simple," *Physical review letters*, vol. 77, no. 18, p. 3865, 1996.
- [70] J. Toulouse and C. Adamo, "A new hybrid functional including a meta-gga approach," *Chemical physics letters*, vol. 362, no. 1-2, pp. 72–78, 2002.

- [71] C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, "Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density," *Physical review B*, vol. 37, no. 2, p. 785, 1988.
- [72] L. Schimka, J. Harl, and G. Kresse, "Improved hybrid functional for solids: The hsesol functional," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 134, no. 2, p. 024116, 2011.
- [73] B. D. Dunietz, M. D. Beachy, Y. Cao, D. A. Whittington, S. J. Lippard, and R. A. Friesner, "Large scale ab initio quantum chemical calculation of the intermediates in the soluble methane monooxygenase catalytic cycle," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 122, no. 12, pp. 2828–2839, 2000.
- [74] P. P.-Y. Chen and S. I. Chan, "Theoretical modeling of the hydroxylation of methane as mediated by the particulate methane monooxygenase," *Journal of inorganic biochemistry*, vol. 100, no. 4, pp. 801–809, 2006.
- [75] K. Yoshizawa and Y. Shiota, "Conversion of methane to methanol at the mononuclear and dinuclear copper sites of particulate methane monooxygenase (pmmo): a dft and qm/mm study," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 128, no. 30, pp. 9873–9881, 2006.
- [76] S.-P. Huang, Y. Shiota, and K. Yoshizawa, "Dft study of the mechanism for methane hydroxylation by soluble methane monooxygenase (smmo): effects of oxidation state, spin state, and coordination number," *Dalton Transactions*, vol. 42, no. 4, pp. 1011–1023, 2013.
- [77] Y. Shiota, G. Juhász, and K. Yoshizawa, "Role of tyrosine residue in methane activation at the dicopper site of particulate methane monooxygenase: a density functional theory study," *Inorganic chemistry*, vol. 52, no. 14, pp. 7907–7917, 2013.
- [78] S. Kim, J. Ståhlberg, M. Sandgren, R. S. Paton, and G. T. Beckham, "Quantum mechanical calculations suggest that lytic polysaccharide monooxygenases use a copper-oxyl, oxygen-rebound mechanism," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 111, no. 1, pp. 149–154, 2014.
- [79] S. Itoyama, K. Doitomi, T. Kamachi, Y. Shiota, and K. Yoshizawa, "Possible peroxo state of the dicopper site of particulate methane monooxygenase from combined quantum mechanics and molecular mechanics calculations," *Inorganic chemistry*, vol. 55, no. 6, pp. 2771–2775, 2016.

- [80] X. Liu, J. Zhang, C. Huang, and X. Sun, "Density functional theory study of cu-zsm-5-catalyzed c-h bond activation: The importance of active centers," *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 122, no. 50, pp. 28645–28651, 2018.
- [81] Y. F. Liu and L. Du, "Theoretical study of the oxidation of methane to methanol by the [cu^{II}(μ -o) 2cu^{II}(7-n-etppz)] 1+ complex," *Inorganic chemistry*, vol. 57, no. 6, pp. 3261–3271, 2018.
- [82] C.-H. Yeh, S. S.-F. Yu, S. I. Chan, and J.-C. Jiang, "Quantum chemical studies of methane oxidation to methanol on a biomimetic tricopper complex: Mechanistic insights," *ChemistrySelect*, vol. 3, no. 18, pp. 5113–5122, 2018.
- [83] M. Miyanishi, T. Abe, Y. Hori, Y. Shiota, and K. Yoshizawa, "Role of amino acid residues for dioxygen activation in the second coordination sphere of the dicopper site of pmmo," *Inorganic chemistry*, vol. 58, no. 18, pp. 12280–12288, 2019.
- [84] E. D. Larsson, G. Dong, V. Veryazov, U. Ryde, and E. D. Hedegård, "Is density functional theory accurate for lytic polysaccharide monooxygenase enzymes?," *Dalton Transactions*, vol. 49, no. 5, pp. 1501–1512, 2020.
- [85] B. Civalleri, C. M. Zicovich-Wilson, L. Valenzano, and P. Ugliengo, "B3lyp augmented with an empirical dispersion term (b3lyp-d*) as applied to molecular crystals," *CrystEngComm*, vol. 10, no. 4, pp. 405–410, 2008.
- [86] A. D. Becke, "Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior," *Physical review A*, vol. 38, no. 6, p. 3098, 1988.
- [87] S. H. Vosko, L. Wilk, and M. Nusair, "Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis," *Canadian Journal of physics*, vol. 58, no. 8, pp. 1200–1211, 1980.
- [88] L. Simón and J. M. Goodman, "How reliable are dft transition structures? comparison of gga, hybrid-meta-gga and meta-gga functionals," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 9, no. 3, p. 689–700, 2011.
- [89] M. A. Marques, M. J. Oliveira, and T. Burnus, "Libxc: A library of exchange and correlation functionals for density functional theory," *Computer Physics Communications*, vol. 183, p. 2272–2281, Oct. 2012.
- [90] C. Dykstra, G. Frenking, K. Kim, and G. Scuseria, *Theory and applications of computational chemistry: the first forty years*. Elsevier, 2011.

- [91] J. P. Perdew and K. Schmidt, “Jacob’s ladder of density functional approximations for the exchange-correlation energy,” in *AIP Conference Proceedings*, vol. 577, pp. 1–20, American Institute of Physics, 2001.
- [92] J. Kohanoff, *Electronic Structure Calculations for Solids and Molecules*. Cambridge University Press, June 2006.
- [93] K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd, eds., *Reviews in Computational Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc., Jan. 1990.
- [94] “Electronic wave functions - i. a general method of calculation for the stationary states of any molecular system,” *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences*, vol. 200, pp. 542–554, Feb. 1950.
- [95] I. S. Ulusoy and A. K. Wilson, “Slater and gaussian basis functions and computation of molecular integrals,” in *Mathematical Physics in Theoretical Chemistry*, pp. 31–61, Elsevier, 2019.
- [96] A. Schäfer, H. Horn, and R. Ahlrichs, “Fully optimized contracted gaussian basis sets for atoms li to kr,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 97, pp. 2571–2577, Aug. 1992.
- [97] A. Schäfer, C. Huber, and R. Ahlrichs, “Fully optimized contracted gaussian basis sets of triple zeta valence quality for atoms li to kr,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 100, pp. 5829–5835, Apr. 1994.
- [98] M. Barona, C. A. Gaggioli, L. Gagliardi, and R. Q. Snurr, “Dft study on the catalytic activity of ald-grown diiron oxide nanoclusters for partial oxidation of methane to methanol,” *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 124, no. 8, pp. 1580–1592, 2020.
- [99] A. Schäfer, H. Horn, and R. Ahlrichs, “Fully optimized contracted gaussian basis sets for atoms li to kr,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 97, no. 4, pp. 2571–2577, 1992.
- [100] A. Schäfer, C. Huber, and R. Ahlrichs, “Fully optimized contracted gaussian basis sets of triple zeta valence quality for atoms li to kr,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 100, no. 8, pp. 5829–5835, 1994.
- [101] S. Ehrlich, J. Moellmann, W. Reckien, T. Bredow, and S. Grimme, “System-dependent dispersion coefficients for the dft-d3 treatment of adsorption processes on ionic surfaces,” *ChemPhysChem*, vol. 12, p. 3414–3420, Oct. 2011.

- [102] E. Caldeweyher, C. Bannwarth, and S. Grimme, "Extension of the d3 dispersion coefficient model," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 147, July 2017.
- [103] J. Moellmann and S. Grimme, "Dft-d3 study of some molecular crystals," *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 118, no. 14, pp. 7615–7621, 2014.
- [104] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, and H. Krieg, "A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (dft-d) for the 94 elements h-pu," *The Journal of chemical physics*, vol. 132, no. 15, p. 154104, 2010.
- [105] M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, and V. Barone, "Polarizable dielectric model of solvation with inclusion of charge penetration effects," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 114, p. 5691–5701, Apr. 2001.
- [106] R. Cammi, B. Mennucci, and J. Tomasi, "Nuclear magnetic shieldings in solution: Gauge invariant atomic orbital calculation using the polarizable continuum model," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 110, p. 7627–7638, Apr. 1999.
- [107] Q-Chem, Inc., "Polarizable Continuum Model (PCM) in Q-Chem." https://manual.q-chem.com/6.0/topic_pcm-em.html, 2023. [Accessed: 06-Sep-2024].
- [108] J. Tomasi, B. Mennucci, and R. Cammi, "Quantum mechanical continuum solvation models," *Chemical Reviews*, vol. 105, p. 2999–3094, July 2005.
- [109] A. Klamt and G. Schüürmann, "Cosmo: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient," *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, no. 5, pp. 799–805, 1993.
- [110] V. Choudhary, A. Bhatt, D. Dash, and N. Sharma, "Dft calculations on molecular structures, homo–lumo study, reactivity descriptors and spectral analyses of newly synthesized diorganotin(iv) 2-chloridophenylacetohydroxamate complexes," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 40, p. 2354–2363, June 2019.
- [111] G. A. El-Reash, O. El-Gammal, S. Ghazy, and A. Radwan, "Characterization and biological studies on co (ii), ni (ii) and cu (ii) complexes of carbohydrazones ending by pyridyl ring," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 104, pp. 26–34, 2013.
- [112] O. El-Gammal, T. Rakha, H. Metwally, and G. A. El-Reash, "Synthesis, characterization, dft and biological studies of isatinpicolinohydrazone and its zn (ii), cd (ii)

- and hg (ii) complexes,” *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 127, pp. 144–156, 2014.
- [113] V. Arjunan, L. Devi, R. Subbalakshmi, T. Rani, and S. Mohan, “Synthesis, vibrational, nmr, quantum chemical and structure-activity relation studies of 2-hydroxy-4-methoxyacetophenone,” *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 130, pp. 164–177, 2014.
- [114] F. Cortés-Guzmán, J. I. Rodríguez, and J. S. Anderson, *Introduction to QTAIM and beyond*, p. 1–19. Elsevier, 2023.
- [115] R. EISENSCHITZ and F. LONDON, *On the ratio of the van der waals forces and the homo-polar binding forces*, p. 336–368. WORLD SCIENTIFIC, Mar. 2000.
- [116] R. Bader, S. Anderson, and A. Duke, “Quantum topology of molecular charge distributions. 1,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 101, no. 6, pp. 1389–1395, 1979.
- [117] S. Khan, H. Sajid, K. Ayub, and T. Mahmood, “Adsorption behaviour of chronic blistering agents on graphdiyne; excellent correlation among sapt, reduced density gradient (rdg) and qtaim analyses,” *Journal of Molecular Liquids*, vol. 316, p. 113860, Oct. 2020.
- [118] B. Abdelaziz, I. Chérif, B. Gassoumi, S. Patanè, and S. Ayachi, “Linear and nonlinear optical responses of nitrobenzofurazan-sulfide derivatives: Dft-qtaim investigation on twisted intramolecular charge transfer,” *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 127, p. 9895–9910, Nov. 2023.
- [119] M. Doust Mohammadi and H. Y. Abdullah, “The adsorption of chlorofluoromethane on pristine, al-, ga-, p-, and as-doped boron nitride nanotubes: A pbc-dft, nbo, and qtaim study,” *ChemistrySelect*, vol. 5, p. 12115–12124, Oct. 2020.
- [120] T. Lu and F. Chen, “Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer,” *Journal of computational chemistry*, vol. 33, no. 5, pp. 580–592, 2012.
- [121] S. Saha, R. K. Roy, and P. W. Ayers, “Are the hirshfeld and mulliken population analysis schemes consistent with chemical intuition?,” *International Journal of Quantum Chemistry*, vol. 109, p. 1790–1806, Nov. 2008.
- [122] R. G. Parr, P. W. Ayers, and R. F. Nalewajski, “What is an atom in a molecule?,” *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 109, no. 17, pp. 3957–3959, 2005.

- [123] G. M. Morris and M. Lim-Wilby, "Molecular docking," in *Molecular modeling of proteins*, pp. 365–382, Springer, 2008.
- [124] K. F. Andriani, *Estudo de Complexos de Rutênio (II/III) e sua Interação com Alvos Biológicos - Uma Abordagem Computacional*. PhD thesis, Universidade Federal de Santa Catarina Departamento de Química, Florianópolis, Brasil, 5 2018.
- [125] A. Hernandez-Santoyo, A. Yair, V. Altuzar, H. Vivanco-Cid, and C. Mendoza-Barrer, "Protein-protein and protein-ligand docking," in *Protein Engineering - Technology and Application*, InTech, May 2013.
- [126] I. A. Guedes, C. S. de Magalhães, and L. E. Dardenne, "Receptor–ligand molecular docking," *Biophysical Reviews*, vol. 6, pp. 75–87, Dec. 2013.
- [127] M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. Su, *et al.*, "General atomic and molecular electronic structure system," *Journal of computational chemistry*, vol. 14, no. 11, pp. 1347–1363, 1993.
- [128] M. D. Towler, A. Zupan, and M. Causà, "Density functional theory in periodic systems using local gaussian basis sets," *Computer Physics Communications*, vol. 98, no. 1-2, pp. 181–205, 1996.
- [129] J. Hafner, "Ab-initio simulations of materials using vasp: Density-functional theory and beyond," *Journal of computational chemistry*, vol. 29, no. 13, pp. 2044–2078, 2008.
- [130] V. Blum, R. Gehrke, F. Hanke, P. Havu, V. Havu, X. Ren, K. Reuter, and M. Scheffler, "Ab initio molecular simulations with numeric atom-centered orbitals," *Computer Physics Communications*, vol. 180, pp. 2175–2196, Nov. 2009.
- [131] F. Neese, "The orca program system," *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, vol. 2, no. 1, pp. 73–78, 2012.
- [132] F. Neese *et al.*, "Orca," *An Ab Initio, DFT and Semiempirical electronic structure package*, vol. 3, 2009.
- [133] F. Neese, "Software update: the orca program system, version 4.0," *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, vol. 8, no. 1, p. e1327, 2018.

- [134] “Vina Software center for computational and structural biology - description.” <https://vina.scripps.edu/>. Accessed: 2022-05-20.
- [135] J. MacQueen, “Classification and analysis of multivariate observations,” in *5th Berkeley Symp. Math. Statist. Probability*, pp. 281–297, 1967.
- [136] D. Sculley, “Web-scale k-means clustering,” in *Proceedings of the 19th international conference on World wide web - WWW '10*, ACM Press, 2010.
- [137] G. Hamerly and C. Elkan, “Learning the k in k-means,” *Advances in neural information processing systems*, vol. 16, 2003.
- [138] K. Wagstaff, C. Cardie, S. Rogers, S. Schrödl, *et al.*, “Constrained k-means clustering with background knowledge,” in *Icml*, vol. 1, pp. 577–584, 2001.
- [139] “Deserno.” https://www.cmu.edu/biolphys/deserno/pdf/sphere_equi.pdf. Accessed: 2022-03-30.
- [140] J. C. Mitchell, “Sampling rotation groups by successive orthogonal images,” *SIAM Journal on Scientific Computing*, vol. 30, pp. 525–547, Jan. 2008.
- [141] A. Yershova, S. Jain, S. M. LaValle, and J. C. Mitchell, “Generating uniform incremental grids on $SO(3)$ using the hopf fibration,” *The International Journal of Robotics Research*, vol. 29, pp. 801–812, Nov. 2009.
- [142] L. Van der Maaten and G. Hinton, “Visualizing data using t-sne,” *Journal of machine learning research*, vol. 9, no. 11, 2008.
- [143] F. Neese, “The ORCA program system,” *WIREs Computational Molecular Science*, vol. 2, pp. 73–78, June 2011.
- [144] F. Neese, “Software update: the ORCA program system, version 4.0,” *WIREs Computational Molecular Science*, vol. 8, July 2017.
- [145] C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, “Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density,” *Physical Review B*, vol. 37, pp. 785–789, Jan. 1988.
- [146] K. Eichkorn, F. Weigend, O. Treutler, and R. Ahlrichs, “Auxiliary basis sets for main row atoms and transition metals and their use to approximate coulomb potentials,” *Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta)*, vol. 97, pp. 119–124, Oct. 1997.

- [147] F. Weigend and R. Ahlrichs, “Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for h to rn: Design and assessment of accuracy,” *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 7, no. 18, pp. 3297–3305, 2005.
- [148] Y. Takano and K. N. Houk, “Benchmarking the conductor-like polarizable continuum model (CPCM) for aqueous solvation free energies of neutral and ionic organic molecules,” *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 1, pp. 70–77, Nov. 2004.
- [149] O. Trott and A. J. Olson, “AutoDock vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading,” *Journal of Computational Chemistry*, pp. NA–NA, 2009.
- [150] G. M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M. F. Sanner, R. K. Belew, D. S. Goodsell, and A. J. Olson, “AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 30, pp. 2785–2791, Dec. 2009.
- [151] H. M. Berman, T. Battistuz, T. N. Bhat, W. F. Bluhm, P. E. Bourne, K. Burkhardt, Z. Feng, G. L. Gilliland, L. Iype, S. Jain, *et al.*, “The protein data bank,” *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, vol. 58, no. 6, pp. 899–907, 2002.
- [152] A. L. Carvalho, L. Sanz, D. Baretino, A. Romero, J. J. Calvete, and M. J. Romão, “Crystal structure of a prostate kallikrein isolated from stallion seminal plasma: A homologue of human PSA,” *Journal of Molecular Biology*, vol. 322, pp. 325–337, Sept. 2002.
- [153] W. R. Pearson and D. J. Lipman, “Improved tools for biological sequence comparison,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 85, p. 2444–2448, Apr. 1988.
- [154] S. F. Altschul, W. Gish, W. Miller, E. W. Myers, and D. J. Lipman, “Basic local alignment search tool,” *Journal of Molecular Biology*, vol. 215, p. 403–410, Oct. 1990.
- [155] X. Wang, G. Chen, P. Zhang, and Q. Jia, “Advances in epitope molecularly imprinted polymers for protein detection: a review,” *Analytical Methods*, vol. 13, no. 14, p. 1660–1671, 2021.

- [156] S. Dietl, H. Sobek, and B. Mizaikoff, “Epitope-imprinted polymers for biomacromolecules: Recent strategies, future challenges and selected applications,” *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 143, p. 116414, Oct. 2021.
- [157] T. Khumsap, A. Corpuz, and L. T. Nguyen, “Epitope-imprinted polymers: applications in protein recognition and separation,” *RSC Advances*, vol. 11, no. 19, p. 11403–11414, 2021.
- [158] W. Humphrey, A. Dalke, and K. Schulten, “VMD – Visual Molecular Dynamics,” *Journal of Molecular Graphics*, vol. 14, pp. 33–38, 1996.
- [159] H. Zhang, Y. Wang, and F. Xu, “Impact of the subtle differences in MMP-12 structure on glide-based molecular docking for pose prediction of inhibitors,” *Journal of Molecular Structure*, vol. 1076, pp. 153–159, Nov. 2014.
- [160] D. L. Nelson and M. M. Cox, *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. Artmed, 6 ed., 2013.
- [161] K. Nishchaya, V. K. Rai, and H. Bansode, “Methacrylic acid as a potential monomer for molecular imprinting: A review of recent advances,” *Results in Materials*, vol. 18, p. 100379, June 2023.
- [162] A. Rahman, M. M. Hoque, M. A. K. Khan, M. G. Sarwar, and M. A. Halim, “Non-covalent interactions involving halogenated derivatives of capecitabine and thymidylate synthase: a computational approach,” *SpringerPlus*, vol. 5, Feb. 2016.
- [163] S. Janani, H. Rajagopal, S. Muthu, S. Aayisha, and M. Raja, “Molecular structure, spectroscopic (ft-ir, ft-raman, nmr), homo-lumo, chemical reactivity, aim, elf, lol and molecular docking studies on 1-benzyl-4-(n-boc-amino)piperidine,” *Journal of Molecular Structure*, vol. 1230, p. 129657, Apr. 2021.
- [164] P. Atkins, *Shriver and Atkins’ inorganic chemistry*. Oxford University Press, USA, 2010.
- [165] F. Wang, H. Du, H. Liu, and X. Gong, “Hydrogen-bonding interactions and properties of energetic nitroamino[1, 3, 5]triazine-based guanidinium salts: Dft-d and qtaim studies,” *Chemistry – An Asian Journal*, vol. 7, p. 2577–2591, Sept. 2012.
- [166] M. Jabłoński and M. Palusiak, “The halogen–oxygen interaction in 3-halogenopropenal revisited – the dimer model vs. qtaim indications,” *Chemical Physics*, vol. 415, pp. 207–213, Mar. 2013.

- [167] U. Gunawan, S. Ibrahim, A. Luqman Ivansyah, and S. Damayanti, “Insights into the selective imprinted polymer of voriconazole from host-guest interaction perspective,” *Journal of Molecular Liquids*, vol. 383, p. 122130, Aug. 2023.
- [168] C. Bannwarth, S. Ehlert, and S. Grimme, “Gfn2-xtb—an accurate and broadly parametrized self-consistent tight-binding quantum chemical method with multipole electrostatics and density-dependent dispersion contributions,” *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 15, p. 1652–1671, Feb. 2019.
- [169] S. Spicher, C. Plett, P. Pracht, A. Hansen, and S. Grimme, “Automated molecular cluster growing for explicit solvation by efficient force field and tight binding methods,” *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 18, p. 3174–3189, Apr. 2022.
- [170] P. Pracht, F. Bohle, and S. Grimme, “Automated exploration of the low-energy chemical space with fast quantum chemical methods,” *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 22, no. 14, p. 7169–7192, 2020.
- [171] R. A. Laskowski and M. B. Swindells, “Ligplot+: multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery,” *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 51, pp. 2778–2786, Oct. 2011.
- [172] T. K. Harris and A. S. Mildvan, “High-precision measurement of hydrogen bond lengths in proteins by nuclear magnetic resonance methods,” *Proteins: Structure, Function, and Genetics*, vol. 35, pp. 275–282, May 1999.
- [173] E. F. Pettersen, T. D. Goddard, C. C. Huang, G. S. Couch, D. M. Greenblatt, E. C. Meng, and T. E. Ferrin, “Ucsf chimera—a visualization system for exploratory research and analysis,” *Journal of computational chemistry*, vol. 25, no. 13, pp. 1605–1612, 2004.
- [174] F. Neese, “Software update: the orca program system, version 4.0,” *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, vol. 8, no. 1, p. e1327, 2018.
- [175] F. Neese *et al.*, “Orca,” *An Ab Initio, DFT and Semiempirical electronic structure package*, vol. 3, 2009.
- [176] C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, “Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density,” *Physical review B*, vol. 37, no. 2, p. 785, 1988.

- [177] F. Weigend and R. Ahlrichs, "Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for h to rn: Design and assessment of accuracy," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 7, no. 18, pp. 3297–3305, 2005.
- [178] M. D. Hanwell, D. E. Curtis, D. C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, and G. R. Hutchison, "Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform," *Journal of cheminformatics*, vol. 4, no. 1, p. 17, 2012.
- [179] K. Momma and F. Izumi, "VESTA 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data," *Journal of Applied Crystallography*, vol. 44, pp. 1272–1276, Oct. 2011.
- [180] B. G. Oliveira and R. C. de Araújo, "Relationship between transfer of charge and intermolecular interactions in hydrogen complexes heterocyclic," *Química Nova*, vol. 30, no. 4, pp. 791–796, 2007.
- [181] F. L. Hirshfeld, "Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities," *Theoretica chimica acta*, vol. 44, pp. 129–138, 1977.
- [182] Y. Takano and K. N. Houk, "Benchmarking the conductor-like polarizable continuum model (CPCM) for aqueous solvation free energies of neutral and ionic organic molecules," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 1, pp. 70–77, Nov. 2004.
- [183] M. Hagar, H. A. Ahmed, G. Aljohani, and O. A. Alhaddad, "Investigation of some antiviral n-heterocycles as covid 19 drug: Molecular docking and dft calculations," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, p. 3922, May 2020.
- [184] S. D. Roy and G. L. Flynn *Pharmaceutical Research*, vol. 05, no. 9, p. 580–586, 1988.
- [185] C. Ragi and K. Muraleedharan, "Antioxidant activity of hibiscetin and hibiscitrin: insight from dft, nci, and qtai," *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 142, no. 3, p. 30, 2023.
- [186] H. Kragh, "Max planck: the reluctant revolutionary," *Physics World*, vol. 13, no. 12, p. 31, 2000.
- [187] I. Müller, *A history of thermodynamics: the doctrine of energy and entropy*. Springer Science & Business Media, 2007.

-
- [188] P. Virtanen, R. Gommers, T. E. Oliphant, M. Haberland, T. Reddy, D. Cournapeau, E. Burovski, P. Peterson, W. Weckesser, J. Bright, *et al.*, “Scipy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in python,” *Nature methods*, vol. 17, no. 3, pp. 261–272, 2020.
- [189] K. Singh and M. Xie, “Bootstrap: a statistical method,” *Unpublished manuscript, Rutgers University, USA*. Retrieved from <http://www.stat.rutgers.edu/home/mxie/RCPapers/bootstrap.pdf>, pp. 1–14, 2008.
- [190] F. Neese, F. Wennmohs, A. Hansen, and U. Becker, “Efficient, approximate and parallel hartree–fock and hybrid DFT calculations. a ‘chain-of-spheres’ algorithm for the hartree–fock exchange,” *Chemical Physics*, vol. 356, pp. 98–109, Feb. 2009.