

SIMULAÇÃO *AB INITIO* DE FULERENOS PUROS E CARBOXILADOS INTERAGINDO COM VITAMINAS¹

AB INITIO SIMULATION OF PRISTINE AND CARBOXYLATED FULLERENES INTERACTING WITH VITAMINS

Elisane Michelin², Jussane Rossato³, Solange Binotto Fagan³ e Ivana Zanella⁴

RESUMO

As propriedades estruturais e eletrônicas dos fulerenos na forma pura e carboxilada interagindo com as moléculas da vitamina A, vitamina B₃ e vitamina C são investigadas através de cálculos *ab initio*. Estas vitaminas, que apresentam atividades antioxidantes e auxiliam no metabolismo celular, combinadas com nanoestruturas de carbono, podem resultar em novos sistemas de entrega de fármaco. Neste trabalho, os resultados mostraram que ocorre interação entre as nanoestruturas de carbono e os fármacos, apresentando energias de ligação entre 0,10 e 0,50 eV indicando um regime de adsorção física. A interação da molécula de fulereno carboxilada mostrou ser ainda maior quando comparada com a molécula de fulereno pura para as mesmas configurações de interações e em ambos os casos a molécula da vitamina C foi a que apresentou maior energia de ligação. Estas interações foram realizadas sem que houvesse alterações nas estruturas das moléculas envolvidas, o que é de grande interesse para utilizar fulereno como carreador de fármacos.

Palavras-chave: fármacos, teoria do funcional da densidade.

ABSTRACT

The structural and electronic properties of fullerene, in pristine and carboxyl form interacting with the molecules of vitamin A, vitamin B₃ and vitamin C are investigated through ab initio calculations. The vitamins, which have antioxidant

¹ Trabalho de Iniciação Científica - PROBIC/FAPERGS.

² Acadêmica do curso de Física Médica - UNIFRA. E-mail: elisanemichelon@gmail.com

³ Coorientadora - UNIFRA.

⁴ Orientadora - UNIFRA.

activities and assist in cellular metabolism, combined with carbon nanostructures may lead to new drug delivery systems. The results show that this interaction occurs between the carbon nanostructures and drugs, with binding energies between 0.10 and 0.50 eV indicating a physisorption regime. They also show a strong interaction between the carboxylated fullerene molecules when compared to pure fullerene molecule to the same interactions and that in both cases the molecule of vitamin C showed the greatest binding energy. These interactions were carried out without changes in the structures of the molecules involved, which is of great interest for using fullerene as drugs carrier.

Keywords: *drug-delivery, density functional theory.*

INTRODUÇÃO

O carbono é um dos elementos químicos existentes na natureza que pode ser observado em diversas formas alotrópicas, responsável, dessa forma, pela formação de vários compostos e estruturas importantes. Em 1985, Kroto e colaboradores (KROTO et al., 1985) demonstraram a existência dos fulerenos, estruturas ocas de carbono que contêm na maior parte aglomerados de 60 e 70 átomos de carbono (C_{60} e C_{70} , respectivamente). Devido as suas relevantes propriedades físicas e químicas, nanomateriais a base de fulereno são estudados para diversas aplicações como, por exemplo, entrega seletiva de fármacos (ZANELLA; LEMOS; GUERINI, 2009). Isso ocorre através da fixação de biomoléculas à superfície dos fulerenos, ou então se pode anexar uma molécula reativa ao fulereno que irá facilitar o processo de fixação das proteínas na sua superfície, além disso, ainda pode-se pensar em biossensores a base de fulerenos (MARTIN; KOHLI, 2003).

Nesse contexto, Chen e colaboradores (CHEN et al., 1998) estudaram fulerenos e seus derivados para aplicações biológicas, incluindo atividades antivirais e antioxidantes. Uma das estruturas funcionalizadas (ou derivada) do fulereno é o $C_{61}(\text{COOH})_2$, o qual demonstrou ser capaz de cruzar a membrana celular externa, o que faz deste composto um carreador ideal para drogas ou outras moléculas biológicas para o interior do organismo (KE; QIAO, 2007).

Estudos preliminares que envolvem a interação da molécula de nimesulida (fármaco anti-inflamatório, com efeito, analgésico usado no tratamento de doenças gastrintestinais) com nanotubos de carbono puros e

dopados com Si demonstraram que os nanotubos podem ser utilizados como possíveis rotas de entrega dessa molécula no organismo (ZANELLA et al., 2007). Outro estudo com fulereno funcionalizado também demonstrou que essa molécula derivada do fulereno pode ser candidata para carreamento intracelular de ácido ascórbico (ZANELLA et al., 2008).

Neste trabalho, foi investigado, por meio de simulações de primeiros princípios, a interação do fulereno puro e carboxilado com vitamina A, vitamina B₃ e vitamina C. A vitamina A age como antioxidante, combate os radicais livres que aceleram o envelhecimento e estão associados a algumas doenças (DOWLING; WALD, 1960). A vitamina B₃, também conhecida como niacina ou ácido nicotínico, é uma vitamina hidrossolúvel cujos derivados desempenham importante papel no metabolismo energético celular e na reparação do DNA (DENU, 2005). A vitamina C, também conhecida como ácido ascórbico, é um poderoso antioxidante, sendo usada para transformar os radicais livres de oxigênio em formas inertes. A sua principal função é a hidroxilação do colágeno, a proteína fibrilar que dá resistência aos ossos, dentes, tendões e paredes dos vasos sanguíneos (PADAYATTY et al., 2003).

Dessa forma, o objetivo foi entender o comportamento desses fármacos quando interagem com nanoestruturas de carbono. Isso se torna essencial para o desenvolvimento de novos sistemas que poderão servir para a entrega seletiva de fármacos ao organismo, ou seja, em um controle na liberação destas moléculas em sítios de ação específicos, diminuindo assim os possíveis efeitos colaterais.

METODOLOGIA

Para o estudo da associação da vitamina A, vitamina B₃ e vitamina C ao fulereno, foram utilizados cálculos de primeiros princípios de energia total, baseados na teoria do funcional da densidade (DFT) (HOHENBERG; KOHN, 1964) utilizando o código computacional SIESTA (*Spanish Initiative for Eletronic Simulations with Thousand of Atoms*) (SOLER et al., 2002), que realiza cálculos autoconsistentes resolvendo as equações de Kohn-Sham e usando orbitais atômicos numéricos como bases. Em todos os cálculos foram utilizadas bases *double* ζ mais a função polarização (DZP). O potencial de troca e correlação foi dado pela aproximação da densidade local (LDA), de acordo com a parametrização de Perdew e Zunger (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996). Para representar a densidade de carga, foi utilizado um

raio de corte (*cutoff*) de 300 Ry para a malha (*grid*) de integração no espaço real. As otimizações estruturais foram executadas por meio do algoritmo do gradiente conjugado até que as forças residuais fossem menores que 0,05 eV/Å e foi utilizado um *energy shift* de 0,01 eV (SOLER et al., 2002).

Os cálculos foram realizados fazendo-se o uso da molécula de fulereno pura, constituída de 60 átomos de carbono, e a molécula de fulereno carboxilada. Todas as otimizações de geometria foram realizadas com a relaxação total dos átomos do fulereno, bem como da molécula dos fármacos. As energias de ligação (E_L) foram calculadas utilizando a correção do erro da superposição de bases (BSSE) (PERDEW; ZUNGER, 1981).

$$E_L = - [E_T(\text{ful. +vita.}) - E_T(\text{ful.}) - E_T(\text{vita.})] \quad (1)$$

onde $E_T(\text{ful. +vita.})$ é a energia total do complexo, isto é, a energia total da molécula de fulereno interagindo com a vitamina, $E_T(\text{ful.})$, a energia total do fulereno e $E_T(\text{vita.})$, a energia total da vitamina.

RESULTADOS

Inicialmente, avaliou-se as propriedades eletrônicas, energéticas e estruturais do C_{60} puro e carboxilado, utilizados na interação com os fármacos. As geometrias de equilíbrio para o fulereno puro e carboxilado estão apresentadas na figura 1(a) e (b), respectivamente, juntamente com seus níveis de energia e seus *plots* de densidade eletrônica de carga. Avaliando-se as propriedades eletrônicas para o fulereno puro na figura 1(a), observa-se que tanto o orbital LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), o qual é triplamente degenerado, quanto o orbital HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*), que tem degenerescência cinco, são distribuídos de forma homogênea sobre a superfície do fulereno. Já para o fulereno carboxilado, apresentado na figura 1(b), observa-se a quebra da degenerescência dos orbitais do fulereno puro, sendo que agora o orbital HOMO possui maior contribuição na região próxima a ligação com o grupo carboxila e o orbital LUMO está distribuído homogeneamente sobre a superfície do fulereno. Fazendo-se a diferença HOMO-LUMO para o fulereno puro encontra-se o valor de 1,60 eV, que está em boa concordância com a literatura (ECHEGOYEN ; ECHEGOYEN, 1998) e para o fulereno carboxilado a diferença é de 0,80 eV.

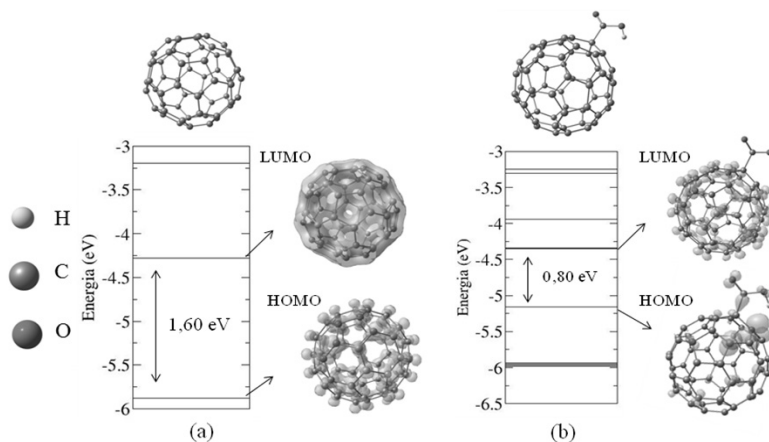


Figura 1 - Estruturas atômicas relaxadas e níveis de energia com os *plots* de densidades eletrônica de carga para: (a) fulereno puro, (b) fulereno carboxilado.

As estruturas otimizadas, os níveis de energia eletrônicos juntamente com os *plots* de densidade de carga das vitaminas podem ser vistos na figura 2. Para a vitamina A, figura 2(a), observa-se que a diferença HOMO-LUMO é de 1,94 eV e os orbitais HOMO e LUMO estão localizados sobre os átomos de carbono e oxigênio. A diferença HOMO-LUMO para a vitamina B₃, figura 2(b), é de 3,35 eV e os orbitais HOMO e LUMO estão distribuídos em toda a molécula, diferenciando apenas no caso da carga LUMO que apresenta maior concentração nos átomos de oxigênio e nitrogênio da vitamina. A vitamina C, figura 2 (c), apresenta uma diferença HOMO-LUMO de 3,66 eV, e nota-se que os orbitais HOMO e LUMO estão localizados em torno do pentágono e que há uma maior contribuição para a formação do orbital HOMO dos átomos de carbono e para a formação do orbital LUMO dos átomos de oxigênio.

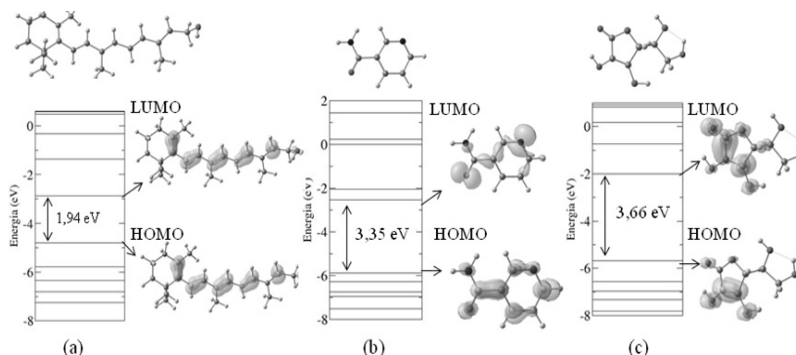


Figura 2 - Estruturas atômicas otimizadas e níveis de energia com as densidades de carga para os orbitais HOMO e LUMO para: (a) vitamina A, (b) vitamina B₃ e (c) vitamina C.

As estruturas otimizadas para a interação do fulereno puro e carboxilado com os fármacos são mostradas na figura 3. Na figura 3(a), apresentam-se as interações do fulereno puro e carboxilado com a vitamina A, (I) e (II) respectivamente. Na figura 3(b), estão apresentadas as interações da vitamina B₃ com o fulereno puro (I) e carboxilado (II) e por fim, na figura 3(c), são mostradas as interações da vitamina C com o fulereno puro (I) e carboxilado (II).

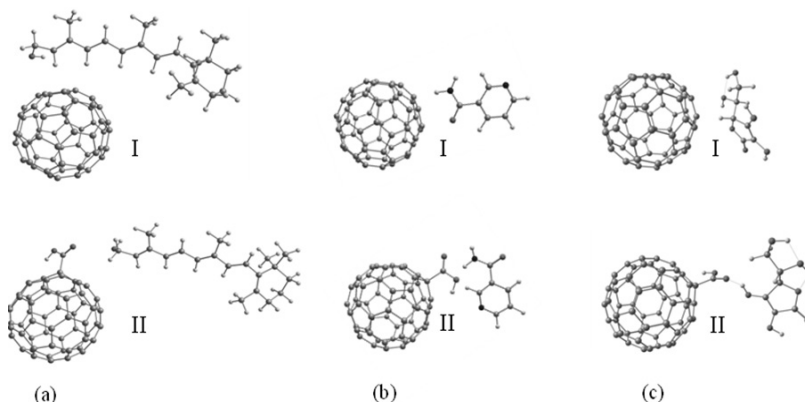


Figura 3 - Estruturas otimizadas para o fulereno puro (I) e carboxilado (II) interagindo com: (a) vitamina A, (b) vitamina B₃, (c) vitamina C.

Na tabela 1, é possível observar os valores das energias de ligação, as distâncias de ligação com os respectivos átomos envolvidos e as diferenças HOMO-LUMO encontradas para cada sistema de interação do fulereno puro (C₆₀) e do fulereno carboxilado (C₆₀COOH) interagindo com a vitamina A (VitA), vitamina B₃ (VitB₃) e com a vitamina C (VitC). Os valores de energia de ligação foram calculados utilizando a equação (1).

Tabela 1 - Energias de ligação, distâncias de ligação e diferenças HOMO-LUMO para as diferentes vitaminas interagindo com fulereno puro (C60) e fulereno carboxilado (C60COOH).

| Configurações | Energia de ligação (eV) | Distâncias de ligação (Å) | Diferença HOMO-LUMO(eV) |
|---|-------------------------|---|-------------------------|
| VitA-C ₆₀ | 0,10 | (H _{Vit} -C _F) 2,27 | 0,65 |
| VitA-C ₆₀ COOH | 0,37 | (H _{Vit} -O _{FC})1,58 | 0,85 |
| VitB ₃ -C ₆₀ | 0,18 | (H _{Vit} -C _F) 2,47 | 1,53 |
| VitB ₃ -C ₆₀ COOH | 0,21 | (H _{Vit} -O _{FC}) 2,42 | 0,82 |
| VitC-C ₆₀ | 0,20 | (H _{Vit} -C _F) 2,09 | 1,27 |
| VitC-C ₆₀ COOH | 0,50 | (H _{Vit} -O _{FC}) 1,55 | 0,76 |

Analisando os resultados que estão dispostos na tabela 1, pode-se observar que as energias de ligação encontradas para os complexos do fulereno puro e carboxilado com as vitaminas A, B₃ e C são menores ou iguais a 0,5 eV, o que constitui em um regime de adsorção física, o que é favorável a entrega de fármacos. Outro fator que demonstra isso são os valores das distâncias de ligação entre os compostos. Para a vitamina A, interagindo com o fulereno puro, a menor distância entre o hidrogênio da vitamina e o carbono do fulereno foi de 2,27 Å e para a vitamina, interagindo com o fulereno carboxilado, a menor distância ocorreu entre o hidrogênio da vitamina e o oxigênio da carboxila, 1,58 Å. Para a vitamina B₃ a menor distância na interação com o fulereno puro ocorreu entre o hidrogênio da vitamina e o carbono do fulereno, sendo de 2,47 Å, já para a interação com o fulereno carboxilado a menor distância se deu entre o hidrogênio da vitamina e o oxigênio da carboxila, sendo de 2,42 Å. A menor distância encontrada para as interações com a vitamina C foi de 2,09 Å para o fulereno puro, que ocorreu entre o hidrogênio da vitamina e o carbono do fulereno, e de 1,55 Å para o fulereno carboxilado que está entre o átomo de hidrogênio da vitamina e o átomo de oxigênio da carboxila.

A partir das configurações estudadas pode-se observar que há uma maior interação da molécula de fulereno carboxilada quando comparada a molécula de fulereno pura para as mesmas interações. E pelos valores de energia de ligação obtidos observa-se que a molécula da vitamina C foi a que apresentou maior interação, tanto com o fulereno puro como com o fulereno carboxilado.

Os níveis de energia eletrônicos e o *plot* da densidade de carga para a interação do fulereno puro e carboxilado com a vitamina A, vitamina B₃ e vitamina C são apresentados na figura 4. Através da análise do *plot* da densidade eletrônica de carga para a interação do fulereno puro com a vitamina A (figura 4(a)), é possível observar que o orbital HOMO concentra-se no fármaco, enquanto que o orbital LUMO encontra-se distribuído na molécula de fulereno e no fármaco. Nota-se também uma redução na diferença HOMO-LUMO de 0,95 eV, quando comparada à molécula de fulereno isolada, isso é provocado pela interação do fulereno com a vitamina A, o que remove a degenerescência do fulereno.

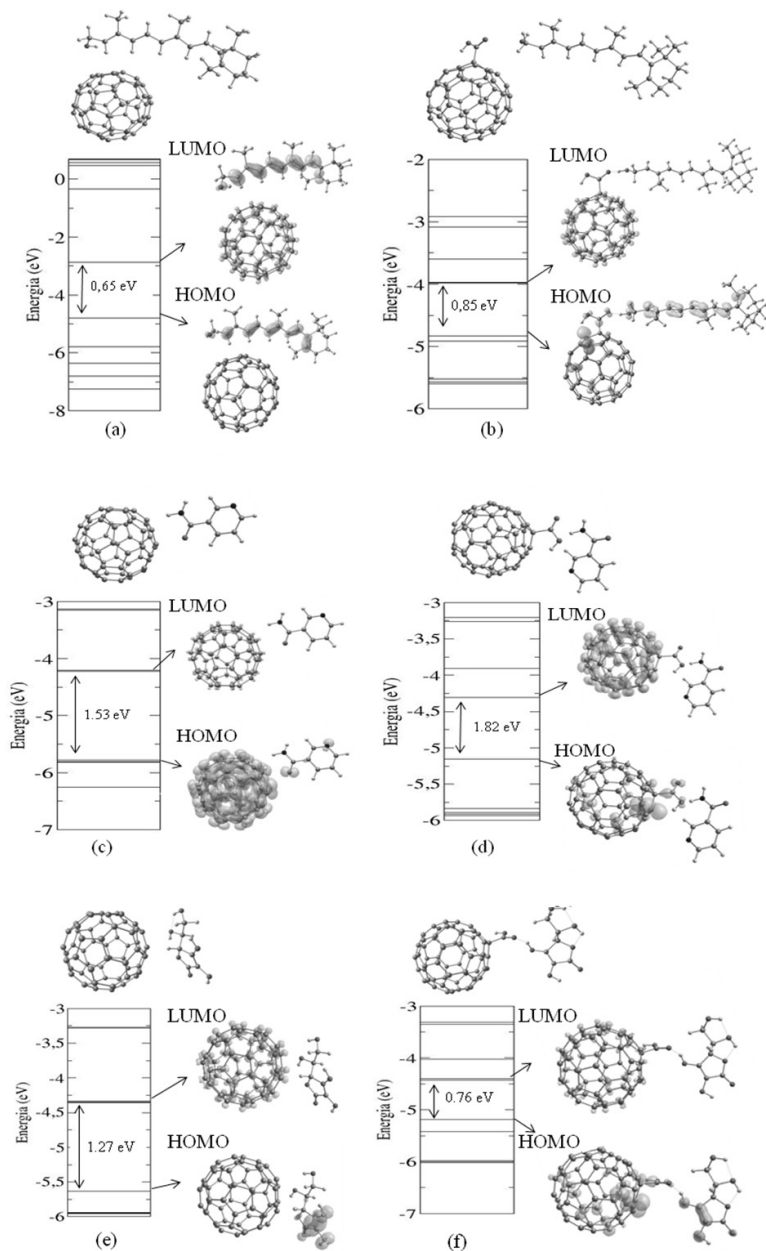


Figura 4 - Estruturas otimizadas, níveis de energias e *plots* da densidade de carga eletrônica para as interações do fullereno puro e carboxilado, respectivamente, com: vitamina A(a) e (b), vitamina B₃(c) e (d), vitamina C(e) e (f).

Na figura 4(b), tem-se o fulereno carboxilado interagindo com a vitamina A onde se pode observar, através do *plot* da densidade de carga, que o orbital HOMO concentra-se nos átomos de carbono da molécula de fulereno próximo a carboxila e na carboxila, enquanto que o orbital LUMO concentra-se homogeneamente na molécula de fulereno. Nota-se também um pequeno aumento na diferença HOMO-LUMO de 0,05 eV, quando comparada à molécula de fulereno carboxilada isolada.

Para a interação do fulereno puro com a vitamina B₃, figura 4(c), há uma redução na diferença HOMO-LUMO de 0,07 eV, quando comparada à molécula de fulereno isolada, sendo que o orbital HOMO encontra-se distribuído na molécula de fulereno e no fármaco, enquanto que o orbital LUMO concentra-se somente na molécula de fulereno. Para a interação entre o fulereno carboxilado e a vitamina B₃, figura 4(d), observa-se que o orbital HOMO encontra-se na molécula de fulereno na região próxima a ligação com o grupo carboxila, enquanto que o orbital LUMO concentra-se apenas na molécula de fulereno. Nota-se também que a diferença HOMO-LUMO se mantém em 0,8 eV, quando comparada à molécula de fulereno carboxilada isolada.

Na interação do fulereno puro com a vitamina C, figura 4(e), é possível observar que o orbital HOMO concentra-se no fármaco, enquanto que o orbital LUMO concentra-se na molécula de fulereno. Nota-se também uma redução na diferença HOMO-LUMO de 0,33 eV, quando comparada à molécula de fulereno isolada. Na figura 4(f), tem-se o fulereno carboxilado interagindo com a vitamina C, onde a densidade de carga indica que o orbital HOMO encontra-se na molécula de fulereno, na carboxila e no fármaco, enquanto que o orbital LUMO concentra-se na molécula de fulereno. Nota-se também uma redução na diferença HOMO-LUMO de 0,04 eV, quando comparada à molécula de fulereno carboxilada isolada, isso é provocado pela interação do fulereno com a vitamina C.

CONCLUSÕES

A molécula de fulereno C₆₀ tem sido estudada para uso na composição de sistemas de entrega de fármacos, o que tem sido um grande desafio para pesquisas tanto teóricas quanto experimentais. Assim, por meio de simulações de primeiros princípios estudou-se a interação de fulerenos puros e carboxilados com vitamina A (ácido retinoico), vitamina B₃ (nicotinamida) e vitamina C (ácido ascórbico).

Pelos resultados obtidos constata-se que existe uma adsorção física entre o fulereno puro e carboxilado com as vitaminas, sendo que a energia de ligação para as interações com o fulereno puro varia de 0,10 a 0,20 eV, e para o fulereno carboxilado interagindo com os fármacos essa energia é de 0,21 a 0,50 eV. O sistema fulereno mais vitaminas mostra-se ser muito promissor, pois há interação entre os sistemas interagentes, mas essa interação ocorre em um regime de adsorção física, sem alterações das propriedades químicas e físicas das moléculas envolvidas, que é o fundamental para se pensar em fulerenos como carreador de fármacos.

REFERÊNCIAS

CHEN, B. X. et al. Antigenicity of fullerenes: Antibodies specific for fullerenes and their characteristics. **Immunology**, v. 95, p. 10809–10813, 1998.

DENU, J. M., Vitamin B3 and sirtuin function. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 30, p. 479-483, 2005.

DOWLING, J. E. e WALD, G., The biological function of vitamin a acid. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.46, n.5, p.587-608, 1960.

ECHEGOYEN, L.; ECHEGOYEN, L. E. Electrochemistry of Fullerenes and Their Derivatives. **Acc. Chem. Res.**, v. 31, p. 593-601, 1998.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Phys. Rev. B**. v. 136, p. 864, 1964.

KE, P. C.; QIAO, R. Carbon nanomaterials in biological systems. **J. Phys.: Condens Matter**, v. 19, n. 37, p. 1-25, 2007.

KROTO, H.W. et al. C₆₀: Buckminsterfullerene. **Nature**, v. 318, p. 162-163, 1985.

MARTIN, C. R.; KOHLI, P. The emerging field of Nanotube biotechnology. **Nature Reviews**, v. 2, p. 29-37, 2003.

PADAYATTY, S. J. et al. Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 22, p. 18–35, 2003.

PERDEW, J. P.; ZUNGER, A. Self-interaction correction to density-functional approximations for many-electron systems. **Phys. Rev. Lett.**, v. 23, p. 5048–5079, 1981.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. **Phys. Rev. Lett.**, v. 77, p. 3865, 1996.

SOLER, J. M, et al. The SIESTA method for ab initio order-N materials simulation. **Journal of Physics: Condensed Matter**, v. 14, p. 2745-2779, 2002.

ZANELLA, I. et al. Ab initio study of pristine and Si-doped capped carbon nanotubes interacting with nimesulide molecules. **Chemical Physics Letters**, v. 39, p. 348-353, 2007.

ZANELLA, I. et al. Theoretical study of ascorbic acid with $C_{61}(COOH)_2$ complexes. **Journal of Computational and Theoretical Nanoscience**, v. 5, p. 2176-2179, 2008.

ZANELLA, I.; LEMOS, V.; GUERINI, S. *Ab initio* calculations of ascorbic acid interacting with $C_{61}(COOH)_2$ complex under pressure. **Phys. Status Solidi**, v. 246, n. 3, p. 473-476, 2009.

