

ESTUDO TEÓRICO DA INTERAÇÃO DE NANOTUBOS DE CARBONO FUNCIONALIZADOS COM AMINOÁCIDOS¹

THEORETICAL STUDY OF FUNCTIONALIZED CARBON NANOTUBES INTERACTING WITH AMINO ACIDS

Mariana Zancan Tonel², Ivana Zanella³ e Solange Binotto Fagan³

RESUMO

Os nanotubos de carbono (NTC) despertam grande interesse da comunidade científica devido as suas características peculiares, são considerados os materiais mais fortes, resistentes e flexíveis a tensões. Podem ter diversas aplicações em várias áreas da ciência que vão desde a física, química, ciências dos materiais, biologia e indústria farmacêutica. Da mesma forma, a valina é um aminoácido essencial e elemento fundamental de diversas proteínas. Portanto, neste trabalho, foi analisado a interação de NTCs puros e funcionalizados com a valina, por meio de simulação computacional *ab initio* implementada no programa SIESTA e, de forma complementar, por potenciais empíricos, via código GROMACS. Constatou-se pelo método *ab initio* uma maior interação do NTC carboxilado com a valina quando comparado com os nanotubos puros. Já pelo método empírico observou-se uma maior aproximação entre a valina e o NTC no vácuo, quando comparado com o sistema imerso em água.

Palavras-chave: proteína, valina, simulação computacional.

ABSTRACT

Carbon nanotubes (NTC) are interesting materials for the scientific community due to their peculiar characteristics; they are considered the strongest material, durable and flexible under stress. They may have several applications in various areas of science, ranging from physics, chemistry, materials science, biology

¹ Trabalho Final de Graduação - TFG.

² Acadêmica do Curso de Física Médica - UNIFRA. E-mail: marianaztonel@gmail.com

³ Orientadoras - UNIFRA.

and pharmaceutical industry. The valine is an essential amino acid, and a key element of several proteins. In this way, this work aims to analyze the interaction of Pure and functionalized with valine NTCs by means of computer simulation implemented on the ab initio implemented in SIESTA code and, in a complementary way, by empirical potentials, via GROMACS code. The results showed a better interaction with the valine and the NTC carboxylated when compared to pure nanotubes. Using the empirical method is observed a closer relationship between valine and the NTC in the vacuum when compared with the system on water.

Keywords: *protein, valine, computer simulation.*

INTRODUÇÃO

Os nanotubos de carbono (NTCs) foram citados em trabalhos científicos, inicialmente, em 1991 por Sumio Iijima (IJIMA, 1991). Esses nanomateriais são alótropos do carbono e despertam grande interesse devido suas características peculiares. São considerados os materiais mais fortes, resistentes e flexíveis a aplicação de tensão, além de suas propriedades elétricas que podem ser semicondutora, metálica ou supercondutora (baixas temperaturas) dependendo de fatores geométricos como diâmetro e quiralidade do tubo (SOUZA; FAGAN, 2007). Os NTCs vêm sendo amplamente estudados e podem ter diversas aplicações em biosensores, dispositivos eletrônicos, carreador de fármacos, entre outras muitas possibilidades (TERRONES et al., 2010).

Os NTCs têm dimensões similares às moléculas biológicas, sendo importantes para o desenvolvimento de nanomateriais para aplicações na área biomédica. Mas para o uso deste material nessas aplicações é importante conhecer a compatibilidade com o sangue, ossos, cartilagens e tecidos moles e suas reais funcionalidades biológicas, pois os nanotubos podem inclusive ser tóxicos (SHUN-RONG; LIU; ZHANG, 2010).

Estudos mostram que a condutividade elétrica dos NTCs em meios biológicos é sensível as proteínas, fazendo com que estas estruturas possam ser usadas com sensores biológicos como, por exemplo, via interação com aminoácidos (LEON; JALBOUT; BASIUK, 2008).

Considerando os NTCs estruturas estáveis e pouco reativas, a interação com o grupo carboxílico abre possibilidades para aplicações biológicas, uma vez que são hidrofóbicos e insolúveis nestes meios. A carboxilação facilita a interação dos nanotubos com moléculas orgânicas e biológicas e pode influenciar

na toxicidade. Uma das formas de alterar as propriedades dos NTCs é a partir da funcionalização que pode ser através das pontas, paredes ou por encapsulamento (SOUZA; FAGAN, 2007; ROMAN; DIÑO; NAKANISHI, 2006).

A valina é um aminoácido codificado pelo código genético, sendo componente das proteínas dos seres vivos. Tem fórmula molecular $C_5H_{11}NO_2$, sendo um aminoácido relativamente simples e possui os grupos funcionais carboxila (COOH) e amina (NH_2) (RIEGEL, 1996). Por ser um elemento fundamental, a valina pode ser usada como mediador entre os NTCs e outras substâncias de interesse farmacológico, abrindo possibilidades para o desenvolvimento de sistemas de entrega seletiva de fármacos e outros agentes biológicos.

Neste trabalho, será analisada a interação de NTCs puros e carboxilados com a valina através de simulação computacional *ab initio* e empírica. Este estudo é importante para a compreensão do comportamento de nanoestruturas de carbono, potencializando, assim, futuras aplicações biológicas.

METODOLOGIA

A interação da valina com NTCs foi avaliada por metodologias *ab initio* e empírica, descritas a seguir.

Metodologia *ab initio*

Para conhecer com detalhes as propriedades estruturais, eletrônicas e magnéticas de sistemas nanométricos é necessário conhecer a função de onda associada. Para obter essa função de onda é indispensável resolver a equação de Schrödinger, sendo necessário para isso fazer algumas aproximações como aproximação de Born-Oppenheimer, DFT, pseudopotencial, supercélula e funções de base (SOLER et al., 2002).

Foi utilizado o código computacional SIESTA para realizar as simulações fazendo uso das metodologias e aproximações acima citadas. A metodologia *ab initio* foi baseada naquela adotada por Menezes (2008) e Girão et. al. (2010). O NTC (8,0) puro [carboxilado] com 64 [68] átomos interagindo com a valina foi utilizado e todas estas estruturas estavam dispostas em uma caixa com condições periódicas de contorno. Para a realização dos cálculos usou-se a aproximação LDA (aproximação de densidade local) que descreve com melhor precisão sistemas fracamente interagentes, como nessas simulações (ZANELLA; FAGAN; MOTA et al., 2007).

Para o cálculo da energia ligação do sistema utilizou-se a equação (1).

$$E_{\text{ligação}} = - [E_{\text{tubo(puro[carboxilado]) + valina}} - E_{\text{tubo(puro[carboxilado])}} - E_{\text{valina}}] \quad (1)$$

sendo $E_{\text{tubo(puro[carboxilado]) + valina}}$ a energia total do NTC puro [carboxilado] interagindo com a valina, $E_{\text{tubo(puro[carboxilado])}}$ energia total do NTC isolado puro [carboxilado] e E_{valina} energia total da valina isolada.

Dinâmica Molecular Clássica

O método de simulação através da dinâmica molecular (DM) clássica permite calcular a dinâmica “real” do sistema e as médias temporais das propriedades destes. Este método empírico apresenta custo computacional bastante baixo em relação aos cálculos *ab initio*, baseia-se nos conceitos de física clássica e apresenta forte dependência com parâmetros experimentais (ALLEN, 2004).

Um dos elementos fundamentais para o conhecimento das propriedades físicas do sistema é conhecer o campo de força entre as partículas a partir das equações do movimento que, na DM clássica, faz uso das equações de Newton. As equações do movimento são integradas dentro de espaços de tempo pequenos, e para cada passo da simulação, as forças nos átomos são calculadas e combinadas com a posição e velocidade para gerar novas configurações de posições e velocidades. A simulação de DM também gera uma trajetória onde as variáveis dinâmicas se alteram no tempo (ALLEN, 2004). O algoritmo usado para a minimização de energia foi o “*steepest-descent*”. Este trabalha com a primeira derivada da energia potencial, ou seja, a força. Na resolução das equações de Newton, foi utilizado o algoritmo de *Leapfrog* que é considerado mais estável, simples e eficiente (MUNDIM, 2002; PASCUTTI, 2002).

O programa usado para a DM foi o Gromacs 4.5 (SPOEL et al., 2010). Foram estudados dois sistemas: (i) com NTC puro com a valina em vácuo; (ii) NTC puro com a valina em água, utilizando o modelo SPC (*simple point charge*) para esta. O campo de força utilizado foi o OPLS (*optimized potential for liquid simulations*) (JORGENSEN; TIRASO-RIVES, 1988). Os sistemas foram colocados em uma caixa de $4 \times 4 \times 1,7344 \text{ nm}^3$. Inicialmente, foi feita uma otimização, utilizando o algoritmo *steepest-descent*. Após isso, fez-se uma simulação de 10ns para o sistema em vácuo com dinâmica clássica sem acoplamento de pressão, à 300K. Para a simulação em água utilizou-se mesmas condições de temperatura e com pressão de $1 \times 10^5 \text{ Pa}$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir são apresentados os resultados da interação NTC puros e carboxilados com a molécula de valina pelos métodos *ab initio* e empírico.

NTC interagindo com valina: abordagem *ab initio*

Analisou-se a molécula de valina interagindo com o NTC (8,0) representado na figura 1(A). Foram realizadas outras configurações sendo apresentadas na figura 1(B) a mais estável. Pelos resultados constatou-se que a valina interage fracamente com os NTCs. A energia de ligação entre o aminoácido valina e o tubo é na ordem de 0,55 eV. A menor distância entre os átomos é de 2,15Å, entre o átomo de hidrogênio da valina e o carbono do NTC.

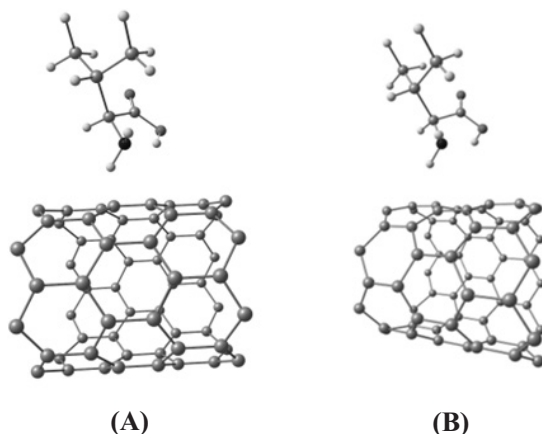


Figura 1 - Configuração estrutural mais estável do aminoácido valina interagindo com o NTC (8,0) inicial (A) e final (B).

Na figura 2, são mostradas as bandas de energia do NTC puro (Figura 2(A)) e da interação com a valina (Figura 2(B)). Pode-se observar que em (B) não ocorre alteração em torno do nível de Fermi, mantendo-se o caráter semicondutor com um *gap* de energia de 0,6 eV. Os *plots* da densidade de carga eletrônica para a banda de valência (BV) e a banda de condução (BC) são apresentados e destacados na figura 2(B). Pode-se observar que BV localiza-se no NTC e na valina e o BC somente no NTC.

A partir dos valores de energia e distância de ligação entre a valina e o NTC, bem como a estrutura eletrônica resultante, pode-se considerar que a interação é fraca, também denominada adsorção física.

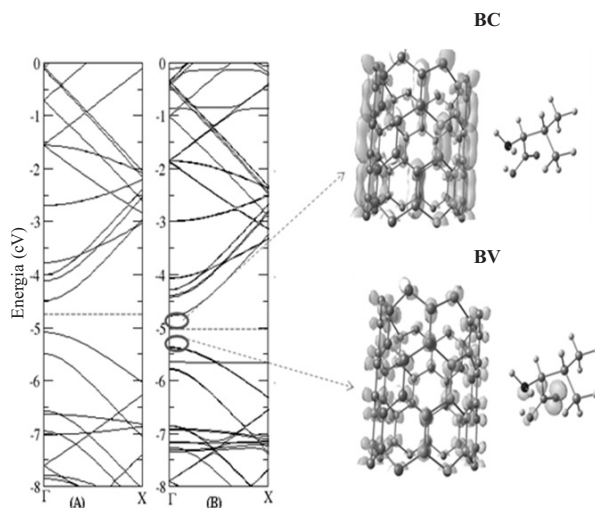


Figura 2 - Bandas de energia do NTC puro (A), do NTC interagindo com a valina (B) e seus *plots* da densidade eletrônica de carga para a interação de nanotubos de carbono puros e valina.

NTC carboxilados interagindo com valina: abordagem *ab initio*

Analisou-se a molécula de valina interagindo com o NTC carboxilado (8,0) como mostrado na figura 3. Observa-se que a molécula de valina é aproximada via o grupo (NH_2) em relação ao grupo carboxila ($-\text{COOH}$) presente no NTC funcionalizado (Figura 3(A)). A partir da equação (1), verifica-se que a energia de ligação entre o aminoácido valina e o tubo carboxilado é de 0,85 eV e a menor distância entre os átomos é de 1,49 Å.

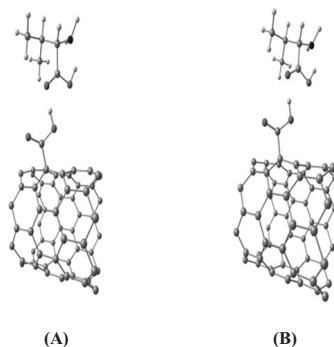


Figura 3 - Configuração estrutural do aminoácido valina interagindo com o NTC (8,0) carboxilado inicial (A) e final (B).

A partir da análise das bandas de energia e do *plot* da densidade eletrônica de carga (Figura 4), observou-se que ocorre alterações em torno do nível de Fermi. O NTC funcionalizado apresenta um nível semipreenchido localizado sobre o nível de Fermi (Figura 4(A)), conforme já demonstrado na literatura (SOUZA FILHO; FAGAN, 2007). Este nível continua presente quando a valina é adicionada (Figura 4(B)) sendo que o *plot* de carga deste nível fica localizado sobre o NTC carboxilado com maior contribuição na região da carboxila.

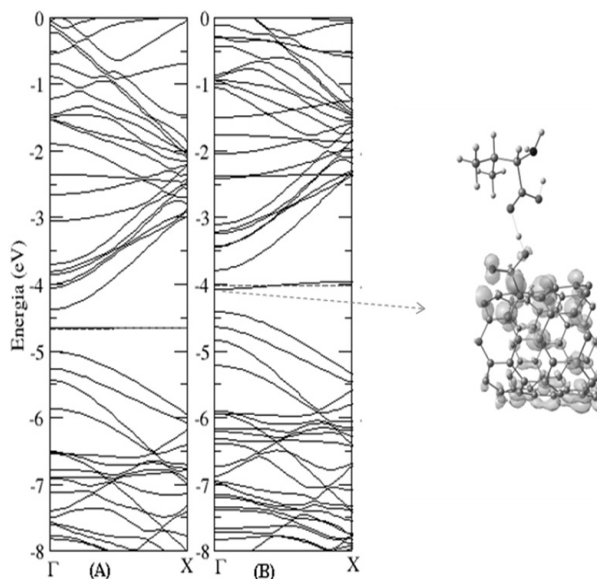


Figura 4 - Bandas de energia do NTC carboxilado (A), do NTC carboxilado interagindo com a valina (B) e o *plot* da densidade eletrônica de carga para a interação de NTC carboxilados com valina.

Observa-se que há um aumento na energia de ligação dos sistemas valina e NTC carboxilado e uma consequente diminuição na distância de ligação em relação ao sistema com NTC puro.

NTC puro interagindo com valina: dinâmica molecular clássica

Para a simulação no vácuo, inicialmente, colocou-se a valina a uma distância do tubo de 2,9 Å. A valina estabilizou-se em 3,3 Å em relação ao NTC (Figura 5) com a aproximação da valina em relação ao NTC via grupos amina e carboxila.

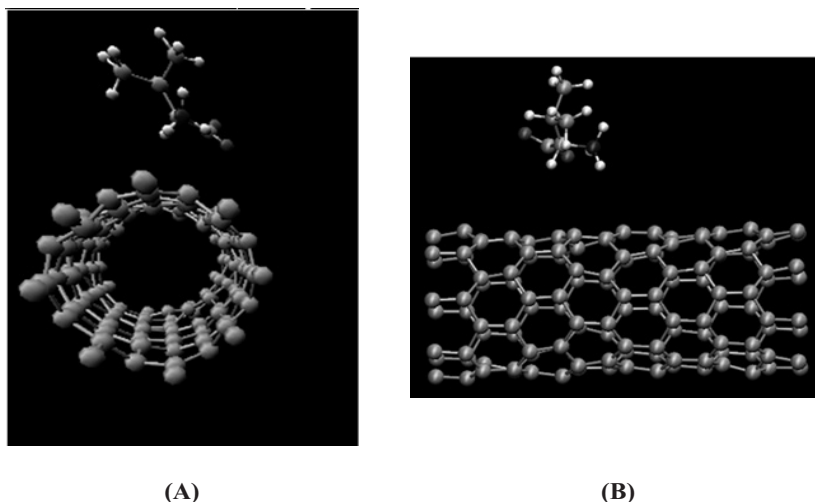


Figura 5 - Visão frontal (A) e lateral (B) da configuração final da valina interagindo com o NTC no vácuo.

Da mesma forma, realizou-se a simulação do NTC com valina em uma caixa contendo água, inicialmente a uma distância aproximada de 6,30 Å, como mostra-se na figura 6 (A). O aminoácido valina estabilizou-se em relação ao NTC, figura 6 (B), em uma distância próxima de 10 Å.

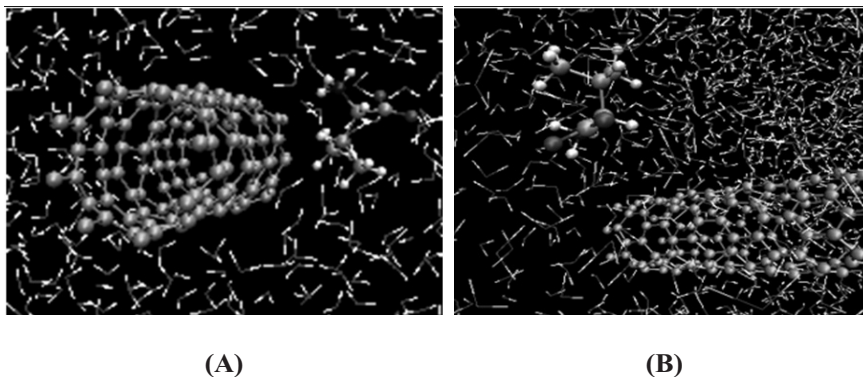


Figura 6 - Configuração final do nanotubo interagindo com o NTC na água.

As funções de distribuição radial (RDFs) da valina em relação às moléculas de água, e dos NTCs em relação às moléculas de água foram analisadas, como é mostrada na figura 7.

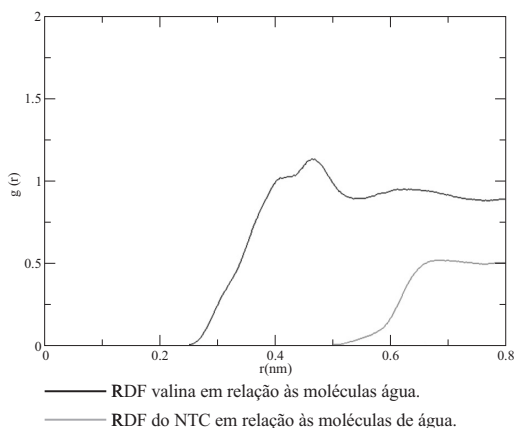


Figura 7 - RDFs para valina em relação às moléculas água (A) e dos átomos do NTC em relação às moléculas de água (B), para o sistema nanotubo + valina + água.

A partir dos resultados da figura 7 (A), verifica-se que os picos da RDF não são bem definidos, por outro lado, na figura 7 (B), existem picos característicos de camadas de solvatação do sistema. Quanto mais estreito e mais alto este pico, mais ordenadas estão as moléculas de água. Dessa forma, pode-se concluir que a valina é hidrofílica e o nanotubo hidrofóbico.

NTC carboxilado interagindo com valina: dinâmica molecular clássica

Realizou-se a simulação do NTC carboxilado com valina em uma caixa com água, inicialmente a uma distância aproximada de 3,90 Å como mostra a figura 8 (A). O aminoácido valina estabilizou-se em relação NTC, figura 8 (B), a uma distância próxima de 4,9 Å.

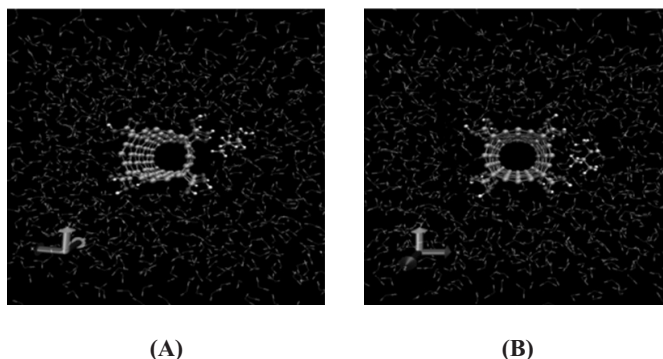


Figura 8 - Configuração inicial (A) e final (B) da valina interagindo com NTC carboxilado.

Um pequeno afastamento da valina em relação ao NTC carboxilado, em relação à configuração inicial, pode ser observado. Foram analisadas as RDFs da valina em relação às moléculas de água, e do NTC carboxilado em função das moléculas de água, conforme observa-se na figura 9.

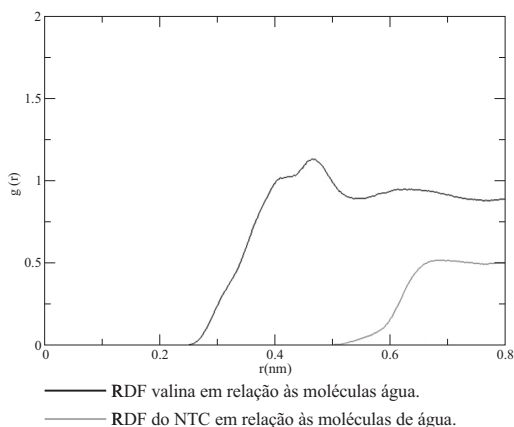


Figura 9 - RDFs da valina em relação às moléculas de água, e do NTC carboxilado em relação às moléculas de água para o sistema nanotubo carboxilado + valina + água.

Pode-se observar que, a partir da figura 9, os picos não são bem definidos para ambos os sistemas, caracterizando-os como hidrofílicos. Pois, quanto mais estreito e mais alto os picos, mais ordenadas estão as moléculas de água no sistema considerado.

CONCLUSÃO

Neste trabalho, avaliou-se a interação do aminoácido valina com NTC puro e carboxilado pelo método *ab initio* através do código SIESTA. Foram analisados também a interação da valina com os NTCs puro e carboxilado no vácuo e em água pelo método empírico através do código GROMACS.

Para a simulação *ab initio* observou-se uma maior interação quando o nanotubo está carboxilado. Já a interação do tubo puro e carboxilado com a valina não induziu alterações significativas nas propriedades eletrônicas dos nanotubos, indicando fraca interação entre os constituintes. No método empírico, via dinâmica molecular clássica, ocorreu uma maior aproximação entre valina e o NTC puro no vácuo quando comparado com as configurações iniciais.

Pelas funções de distribuição radial para o NTC puro obteve-se uma distância de 0,5nm para primeira camada de solvatação do NTC em relação às

moléculas de água. Também se observou um pico de solvatação da valina em relação à água entre 0,45 e 0,55 nm, mostrando que o sistema apresenta-se hidrofóbico. A partir da interação do NTC carboxilado com a valina, através da RDFs concluiu-se que o sistema resultante é hidrofílico.

Pode-se observar que a valina interagindo com o NTC puro tem comportamento similar entre os métodos *ab initio* e empírico. Os resultados mostram que a interação dos NTCs com a valina podem mediar a aplicação desses nanomateriais em biosensores.

REFERÊNCIAS

ALLEN, M.P. **Introduction to Molecular Dynamics Simulation**. Computational Soft Matter: From Synthetic Polymers to Proteins, v. 23, p. 1-28, 2004.

GIRÃO E.C. ; FAGAN, S. B.; ZANELLA, I. et al. Nicotine adsorption on single wall carbon nanotubes, **Journal of Hazardous Materials**, v. 184, p. 678-683, 2010.

IJJIMA, S. Helical Microtubules of Graphitic Carbon, **Nature**, v. 354, p. 56-58, 1991.

JORGENSEN, W. L.; TIRADO-RIVES, J. The opfs force field for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, p. 1657-1666, 1988.

LEON, A. de; JALBOUT A. F.; BASIUK V. A. SWNT–amino acid interactions: A theoretical study. **Chemical Physics Letters**, v. 457, p. 185-190, 2008.

MENEZES, V. M. **Nanotubos de carbono interagindo com vitaminas B3 e C: um estudo de primeiros princípios**. 2008. Dissertação (Mestrado em Física)-Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2008

MUNDIM, K. C. **Modelagem molecular aplicada a sólidos e biomoléculas**. In: Escola de Inverno do CBPF. Disponível em: <<http://vsites.unb.br/iq/kleber/areasatuacao/EscolaCBPF/index.htm>>. 2002

PASCUTTI, P. G. **Introdução à Modelagem e Dinâmica Molecular**. 2002.

RIEGEL, R. E. **Bioquímica**. São Leopoldo RS, Editora Unisinos, 1996

ROMAN, T.; DIÑO, W. A.; NAKANISHI, H. et al. Glycine adsorption on single-walled carbon nanotubes. **Thin Solid Films**, v. 509, p. 218-222, 2006.

SHUN-RONG J.; LIU, C.; ZHANG, B. et al. Carbon nanotubes in cancer diagnosis and therapy. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1806, p. 29-35, 2010.

SOLER, J. M. et al. The SIESTA method for ab-initio order-N materials simulation. **J. Phys.: Condens Matter**, v. 14, n. 11, p. 2745-2779, 2002.

SOUZA, A. G. F.; FAGAN, S. B. Funcionalização de nanotubos de carbono. **Química Nova**, v. 30, n. 7, p. 1695-1703, São Paulo, 2007.

SPOEL, D. et al. **GROMACS Groningen Machine for Chemical Simulations User Manual**. Version 4.5. Nijenborgh 4, 9747 AG Groningen, The Netherlands. Disponível em: <www.gromacs.org>. 2010.

TERRONES M. et al. Graphene and graphite nanoribbons: Morphology, properties, synthesis, defects and applications. **Nano Today**, v. 5, p. 351-372, 2010.

ZANELLA I; FAGAN, S. B.; MOTA R., et al. Ab initio study of pristine and Si-doped capped carbon nanotubes interacting with nimesulide molecules. **Chemical Physics Letters**, v. 439, p. 348-353, 2007.