

INTERAÇÃO DA HEMOGLOBINA COM DIÓXIDO DE ENXOFRE E MONÓXIDO DE CARBONO VIA SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL¹

INTERACTION OF HEMOGLOBIN WITH SULPHUR DIOXIDE AND CARBON MONOXIDE VIA COMPUTATIONAL SIMULATION

Patrícia Viera de Oliveira², Ivana Zanella da Silva³ e Solange Binotto Fagan⁴

RESUMO

Neste trabalho, apresenta-se os resultados das propriedades eletrônicas e estruturais da hemoglobina interagindo com os gases tóxicos dióxido de enxofre (SO₂) e monóxido de carbono (CO) que foram estudados via simulação computacional *ab initio*, por meio da teoria do funcional da densidade. As configurações estruturais mais estáveis da interação entre a hemoglobina e as moléculas de SO₂ e CO apresentam energia de ligação de, respectivamente, 1,14 e 0,72 eV. Em todas as interações da hemoglobina com os respectivos gases, observou-se que o átomo de Fe foi removido a partir do anel porfirínico, demonstrando uma forte interação entre esses sistemas. Além disso, observamos que há transferência de carga eletrônica entre as moléculas, mas o caráter doador ou aceitador da hemoglobina depende da molécula de gás adsorvida (SO₂/CO).

Palavras-chave: adsorção, gases tóxicos, simulação *ab initio*.

ABSTRACT

The study presents the results of the structural and electronic properties of hemoglobin in interaction with the toxic gas sulfur dioxide (SO₂) and carbon monoxide (CO), which are studied via ab initio computer simulation by the density functional theory. The most stable structural configurations of the interaction between the hemoglobin and SO₂ and CO molecules exhibit binding power; respectively, 1.14 and 0.72 eV. In all interactions of hemoglobin with the respective gases, it was observed that Fe atom was removed from the porphyrin ring, which demonstrates a strong interaction between these systems. In addition, we noted that there is an electronic charge transfer among the molecules, but the donor or acceptor characteristic of the hemoglobin depends on the adsorbed gas molecule (SO₂ / CO).

Keywords: adsorption, toxic gases, ab initio simulation.

¹Trabalho de Iniciação Científica - FAPERGS.

²Acadêmica do Curso de Engenharia Química - Centro Universitário Franciscano. E-mail: patiolivera@yahoo.com.br

³Colaboradora. Docente do Programa de Pós-graduação em Nanociências - Centro Universitário Franciscano. E-mail: ivanazanella@gmail.com

⁴Orientadora. Docente do Programa de Pós-graduação em Nanociências - Centro Universitário Franciscano. E-mail: solange.fagan@gmail.com

INTRODUÇÃO

Neste trabalho, busca-se entender o comportamento da hemoglobina, molécula presente no sangue, quando interage com gases tóxicos. O estudo desses sistemas foi inspirado na tragédia que ocorreu na boate Kiss em Santa Maria- RS, e levou 242 vítimas à morte, devido à inalação de gases tóxicos como o SO_2 , CO, entre outros detectados pela perícia.

Voet e Voet (1995) explicam que as porfirinas são encontradas na hemoglobina (pigmento vermelho do sangue), relacionadas com o transporte de gases respiratórios. Sua estrutura geral é formada por um macrociclo com quatro anéis pirólicos, ligados entre si por ligações metínicas (-CH-). Destaca-se que as porfirinas têm em seu centro um espaço adequado para acomodar um íon metálico. A presença adicional desse íon pode afetar suas propriedades, devido ao fenômeno de transferência de cargas dos átomos de nitrogênio da molécula para o metal (BEGA, 2008). Além disso, uma característica marcante das porfirinas é a facilidade com que elas formam quelatos com íons metálicos, e o metal fixa-se rigidamente no espaço deixado pelos quatro átomos de nitrogênio do sistema planar (ALLINGER et al., 1998). Assim, neste trabalho, a porfirina de interesse será a hemoglobina, na qual o átomo de Fe representa o metal presente no macrociclo.

Segundo Hansen (1991), o SO_2 é um composto altamente solúvel na água e, por conseguinte, rapidamente absorvido pelas membranas e mucosas do sistema respiratório, além de ser extremamente prejudicial aos olhos. As concentrações elevadas ou uma intensa inalação desse gás podem afetar o trato respiratório.

Paralelamente, o CO é um gás que possui grande afinidade química com a hemoglobina, cerca de 250 vezes maior que o gás oxigênio (O_2). O gás CO se complexa com a hemoglobina formando a carboxihemoglobina (COHb), a qual reduz a capacidade que os glóbulos vermelhos têm para transportar oxigênio aos tecidos, por conseguinte, as células morrem devido à privação de gás O_2 (HANSEN, 1991).

Estudos teóricos com simulação *ab initio* já foram realizados com clorofila interagindo com gases. A clorofila é um derivado da porfirina, sendo um pigmento encontrado nas plantas que age como nanomáquinas verdes, pois possui um sistema complexo com centros ativos moleculares organizados em camadas para o transporte de gás. Além disso, a clorofila desempenha um papel importante em vários processos biológicos. O trabalho de Bevilaqua et al. (2010) mostra a interação da clorofila com os gases CO_2 e O_2 , que podem atuar como sensores nanométricos.

Devido à inexistência de trabalhos teóricos e experimentais sobre a interação da hemoglobina com gases tóxicos, este estudo avalia as propriedades físicas e químicas dessa interação com gases SO_2 e CO, por meio de simulação computacional *ab initio*, fazendo uso da teoria do funcional da densidade. Os resultados obtidos a partir das propriedades estruturais e eletrônicas dos sistemas avaliados podem estimular futuros estudos experimentais e gerar possíveis agentes remediadores para a aplicação como um antídoto em casos de intoxicações.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Para avaliar as propriedades da molécula de hemoglobina interagindo com os gases SO₂ e CO, utilizamos a metodologia de simulação computacional *ab initio*. Esta simulação utiliza a Teoria Fundamental da Densidade (do inglês: *Density Functional Theory*, DFT) (KOHN; SHAM, 1965), que é proposta e testada no cálculo de estrutura eletrônica de átomos, moléculas e sólidos para deduzir suas propriedades físicas e químicas. Para encontrarmos as propriedades físicas e químicas na DFT, no entanto, é necessário fazer o uso de algumas aproximações para tornar possível a simulação de muitos corpos, como a aproximação de Born-Oppenheimer, pseudopotencial, supercélula e funções de base (ZANELLA et al., 2008; BEVILAQUA et al., 2010).

Utilizamos o código computacional SIESTA, do inglês: *Spanish Initiative for Electronic Simulations with Thousand of Atoms* (SOLER et al., 2002), com o qual realizamos cálculos autoconsistentes para resolver as equações de Kohn-Sham e avaliamos as principais propriedades resultantes da interação das moléculas. Para os cálculos de aproximação do termo de troca e correlação fizemos uso da Aproximação do Gradiente Generalizado (do inglês: *Generalized Gradient Approximation*, GGA) com a parametrização de Perdew, Burke e Ernzerhof (1996). Para o pseudopotencial escolhemos a formulação proposta por Troullier e Martins (1991), e para o cálculo da energia total foram realizados vários testes para o parâmetro de *mesh cutoff*, sendo o valor utilizado de 400 Ry.

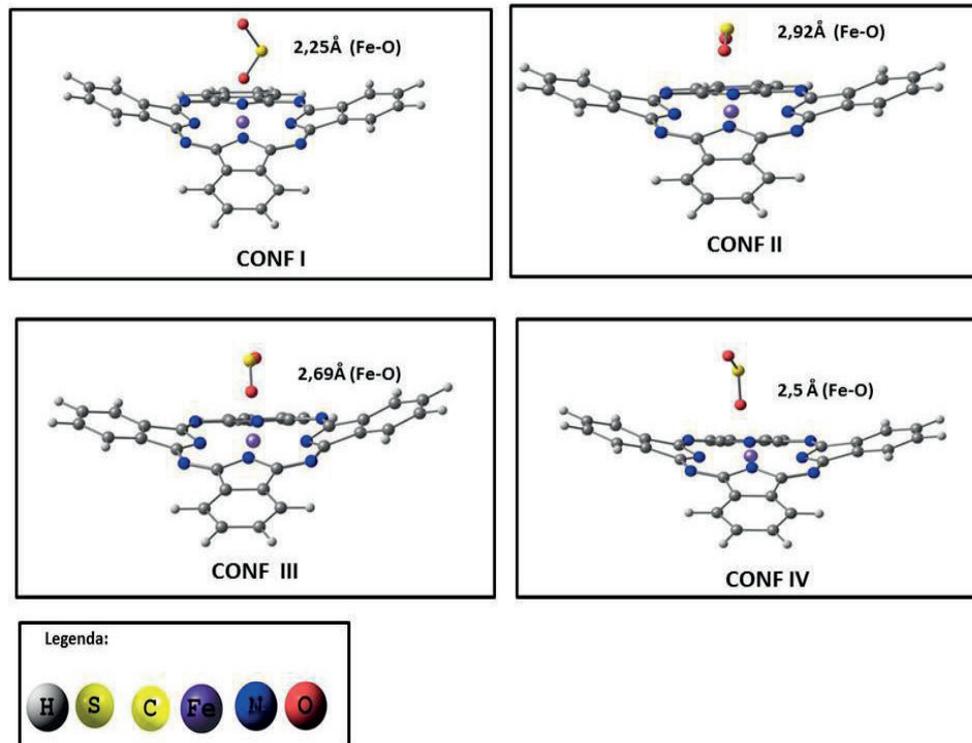
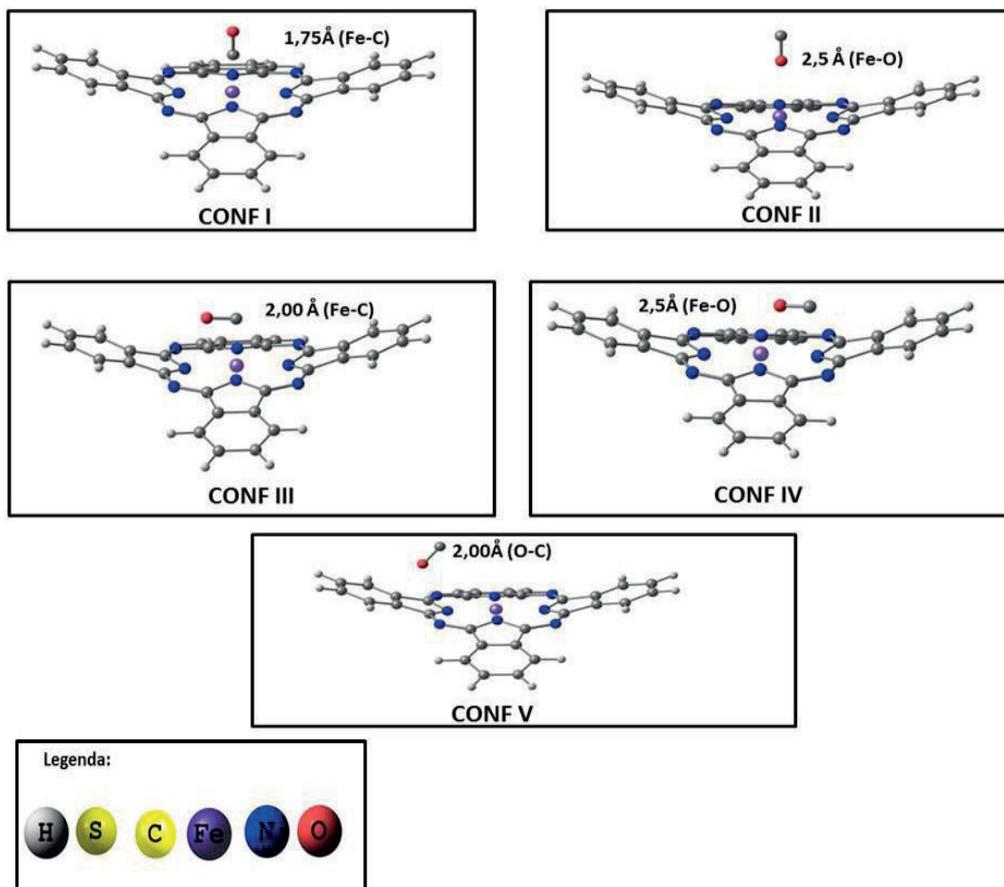
Para calcular a energia de ligação utilizamos a correção BSSE (erro de superposição de base, do inglês: "*Basis Set Superposition Error*") (ARTACHO et al., 2008) pela equação (1).

$$E_b^{BSSE} = - \{E[A + B] - (E[A + B_{ghost}] + E[A_{ghost} + B])\} \quad (1)$$

sendo E[A+B] a energia total do sistema A (hemoglobina) interagindo com B (gases SO₂ ou CO); E[A + B_{ghost}]/E[A_{ghost} + B] é a energia total do sistema A/B, levando em consideração todo o seu conjunto de funções de bases e átomos, porém, considerando o conjunto de base de B/A sem a presença explícita de seus átomos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir, serão apresentados os resultados das simulações para a interação da hemoglobina com os gases SO₂ e CO em diferentes configurações estruturais. Na figura 1, mostram-se as quatro configurações iniciais (I, II, III, IV) estudadas para a interação da hemoglobina com uma molécula de SO₂. Já na figura 2, apresenta-se as cinco configurações iniciais (I, II, III, IV, V) estudadas para a interação da hemoglobina com uma molécula de gás CO.

Figura 1 - Esquema das configurações iniciais da hemoglobina e SO_2 indicando a menor distância entre os átomos.**Figura 2** – Esquema das configurações iniciais da hemoglobina e CO , indicando a menor distância entre os átomos.

Na tabela 1, observam-se as menores distâncias entre as moléculas de hemoglobina e os gases, os valores das energias de ligação (de acordo com a equação 1), a transferência de carga e a polarização de spin para os sistemas isolados e interagentes em todas as configurações finais estudadas.

Tabela 1 - Menor distância de ligação (d), energia de ligação (E_b^{BSSE}), polarização de spin (PS), transferência de carga (Δq) (o sinal positivo indica transferência de carga da hemoglobina para o gás e o sinal negativo indica transferência de carga do gás para a hemoglobina) da interação de hemoglobina (Hb) com SO_2 e CO.

Configuração	d (Å)	E_b^{BSSE} (eV)	PS (μ_B)	Δq (e-)
Hb	-	-	4,0	-
SO_2	-	-	0,0	-
CO	-	-	0,0	-
Hb- SO_2 -I	1,98 Fe-O	1,01	4,0	0,20
Hb- SO_2 -II	1,97 Fe-O	1,08	4,0	0,24
Hb- SO_2 -III	1,98 Fe-O	1,11	4,0	0,16
Hb- SO_2 -IV*	1,98 Fe-O	1,14	4,0	0,23
Hb-CO-I	2,05 Fe-C	0,70	4,0	-0,20
Hb-CO-II	2,47 Fe-O	0,05	4,0	-0,05
Hb-CO-III*	2,05 Fe-C	0,72	4,0	-0,19
Hb-CO-IV	2,49 Fe-O	0,10	4,0	-0,05
Hb-CO-V	2,00 O-C	0,09	4,0	-0,03

*Configurações mais estáveis.

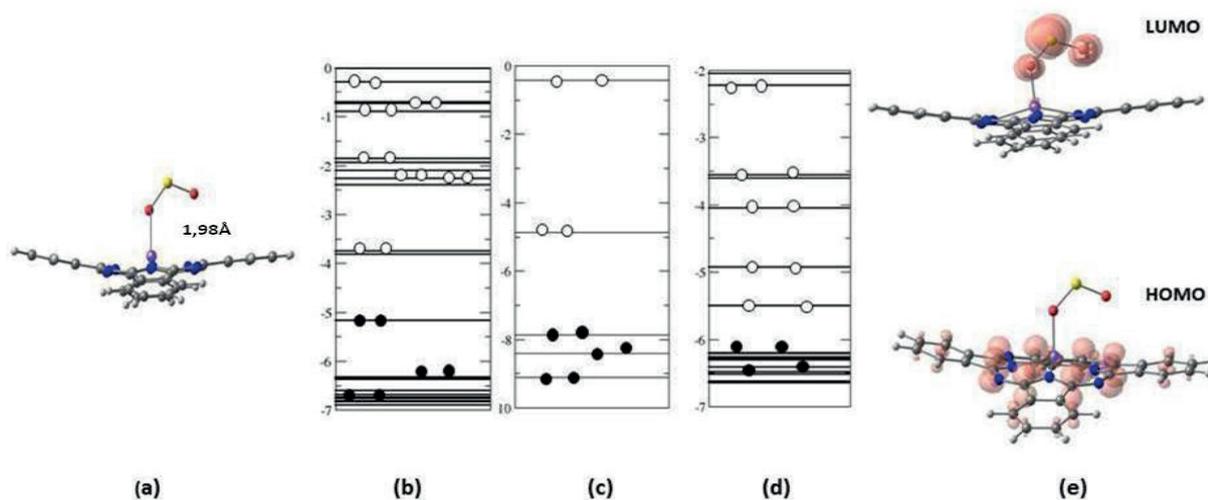
Para os sistemas de hemoglobina interagindo com SO_2 , a configuração mais estável (Hb- SO_2 -IV) apresenta a menor distância entre átomos de 1,98 Å, entre ferro e oxigênio, e uma energia de ligação de 1,14 eV. Além disso, pode-se observar que o átomo de ferro foi removido do anel porfirínico da hemoglobina para interagir com o SO_2 , como pode ser observado na figura 3(a). Esses dados demonstram a forte interação entre os sistemas que é sugerida a partir da mudança estrutural da hemoglobina, por meio da interação com o gás SO_2 .

Para o estudo das propriedades eletrônicas, observa-se os níveis de energia do mais alto orbital eletrônico ocupado (do inglês: *highest occupied molecular orbital*, HOMO) e do mais baixo orbital eletrônico desocupado (do inglês: *lowest unoccupied molecular orbital*, LUMO) dos sistemas envolvidos para a configuração Hb- SO_2 -IV. A diferença entre o HOMO e o LUMO (ΔHL) para as moléculas de hemoglobina e de SO_2 isoladas (Figura 3(b) e (c)) correspondem, respectivamente, a 1,0 e 2,99 eV. Para a interação do SO_2 com a hemoglobina em sua configuração mais estável (Hb- SO_2 -IV) foi obtido como um valor para ΔHL de 0,87 eV (Figura 3(d)). Na figura 3(e) podemos observar, a partir do plot da densidade eletrônica de cargas, que no orbital HOMO as cargas concentram-se no anel porfirínico da hemoglobina, já para o orbital LUMO, localizam-se proeminentemente na molécula do gás de SO_2 .

Adicionalmente, foram analisadas as propriedades de transferência de carga e observa-se que em todas as configurações ocorre transferência eletrônica de carga da molécula de hemoglobina para o SO_2 , sendo que na configuração mais estável (Hb- SO_2 -IV) esse valor equivale a 0,23 e-.

A mudança na posição dos níveis HOMO e LUMO dos sistemas interagentes (hemoglobina + SO₂) em relação aos sistemas isolados, assim como o plot de carga eletrônica para o HOMO e LUMO, corroboram os dados de energia de ligação demonstrando uma interação forte.

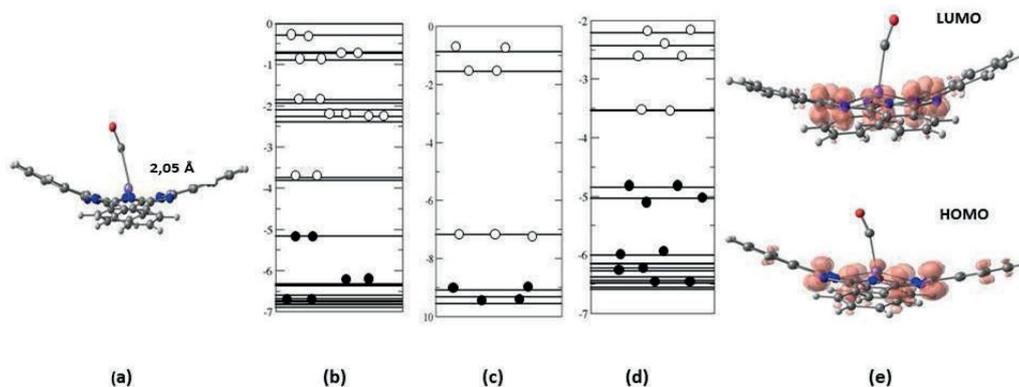
Figura 3 - (a) Configuração final mais estável da hemoglobina com SO₂, cuja menor distância da ligação foi de 1,98 Å entre os átomos de Fe-O. Os níveis de energia da hemoglobina (b) e do SO₂ (c) isolados e da interação entre as duas moléculas (d), (e) Plot da densidade de carga para o HOMO e o LUMO, (sendo que as esferas vazias representam os níveis vazios - LUMO, e as esferas preenchidas representam os níveis preenchidos -HOMO), o *contour* do plot de carga é de 0,007 eV/Å³.



A configuração mais estável para a hemoglobina interagindo com o gás CO (Hb-CO-III) apresenta uma energia de ligação de 0,72 eV e distância intermolecular de 2,05 Å entre os átomos de ferro e de carbono. Adicionalmente, pode-se observar que em algumas configurações (I, III, IV) o átomo de ferro é removido do anel porfirínico, provando que há uma forte interação entre as moléculas, como podemos ver na Figura 4 (a).

Os valores da ΔHL para a hemoglobina isolada (Figura 4 (b)), gás CO isolado (Figura 4 (c)) e para a configuração mais estável Hb-CO-III (figura 4 (d)) são, respectivamente, 1,0, 6,72 e 1,30 eV. Observa-se que a densidade de carga eletrônica para o HOMO (Figura 4 (e)) concentra-se em algumas regiões da molécula de hemoglobina, enquanto no orbital LUMO a densidade de carga concentra-se no anel porfirínico da hemoglobina. Analisando a transferência de carga entre a hemoglobina e o CO observa-se, a partir da tabela 1, que a transferência ocorre do gás CO para a hemoglobina em todas as configurações, sendo que para a configuração Hb-CO-III o valor equivale a 0,19e⁻.

Figura 4 - Configuração final da interação mais estável da hemoglobina interagindo com monóxido de carbono (a), (cuja menor distância da ligação foi de 2,05Å entre os átomos de Fe-O). Os níveis de energia da hemoglobina isolada (b); do CO isolado (c) e da interação entre as duas moléculas (d). Em (e) destaca-se as regiões HOMO e LUMO (sendo que as esferas vazias representam os níveis vazios – LUMO e as esferas preenchidas representam os níveis preenchidos – HOMO), o *contour* de carga é de 0,005 eV/Å.



Em todos os sistemas estudados nos quais a hemoglobina interage com o gás SO_2 ou CO , não se observa a mudança significativa na polarização de spin dos sistemas resultantes em relação à hemoglobina isolada ($4,0 \mu\text{B}$). Esse fato demonstra que o caráter de polarização continua aliado ao átomo de Fe presente na hemoglobina.

Os resultados obtidos para os sistemas estudados mostram que ocorre uma interação forte entre a hemoglobina e os gases tóxicos (SO_2 e CO) e, por isso, a inalação desses gases é tão letal, pois desloca-se o átomo de ferro do anel porfirínico alterando a estrutura química da hemoglobina. Como perspectiva para tentar reduzir essa interação do átomo de ferro com o gás tóxico, é preciso avaliar a interação de um antídoto que deve ser administrado imediatamente após a inalação do gás tóxico.

CONCLUSÃO

Este estudo apresenta cálculos de primeiros princípios para a interação da hemoglobina com os gases SO_2 e CO . Observamos que a configuração mais estável para a hemoglobina com o SO_2 apresenta uma energia de ligação de $1,14 \text{ eV}$ e menor distância entre átomos de $1,98 \text{ \AA}$. Para a interação da hemoglobina com o gás CO observa-se uma energia de ligação de $0,72 \text{ eV}$ e $2,05 \text{ \AA}$ para a menor distância entre os átomos de ferro e oxigênio. Em todas as interações da hemoglobina com os gases estudados nota-se a remoção do átomo de Fe do anel porfirínico para interagir com os gases, provando que existe uma forte interação entre as moléculas. Além disso, observa-se que a hemoglobina pode atuar como um sistema doador ou receptor de cargas eletrônicas, dependendo da molécula de gás adsorvida. A interação com hemoglobina e o SO_2 recebe carga do anel porfirínico e a interação

da hemoglobina com CO, o qual doa carga à hemoglobina. Sobre a polarização de spins, a molécula de hemoglobina isolada apresenta um valor de 4 μB e para a interação da hemoglobina com os gases tóxicos a polarização de spins apresenta o mesmo valor.

Dessa forma, podemos concluir que os resultados são promissores para gerar estudos teóricos e experimentais e originar possíveis agentes remediadores para inalação do gás cianeto, com o objetivo de reduzir a energia de ligação entre os gases tóxicos (CO ou SO₂) e o átomo de Fe do anel porfirínico.

REFERÊNCIAS

ALLINGER, N. L. et al. **Química Orgânica**. Guanabara: Rio de Janeiro, 1998. p. 692.

ARTACHO, E. et al. **User's Guide-SIESTA 2.0.2**. Madrid: FUAM, 2008. p. 89.

BEGA, P. C. **Síntese e caracterização da nova porfirina, meso-tetrakis (4-BUTÓXI-3-METÓXIFENIL) porfirina e seus derivados metalados**. 2008. 59f. Dissertação (Mestrado em Química Aplicada) - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2008.

BEVILAQUA, R. C. A. et al. Chlorophyll a and pheophytin a as gas sensors of CO₂ and O₂ molecules. **J. Phys. Chem.**, n. 486, p. 310-315, 2010.

HANSEN, S. J. **Managing Indoor Air Quality**. Lilburn: Fairmont Press, 1991.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Phys. Rev.**, v. 140, p. A1133-A1138, 1965.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, E. 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. **J. Physics: Condensed Matter**, v. 14, p. 2745-2779, 2002.

TROULLIER, N.; MARTINS, J. L. Efficient Pseudopotentials for Plane-wave Calculations. **Phys. Rev. B**, v. 43, n. 3, p. 1993-2006, 1991.

VOET, D.; VOET, J. **Biochemistry**. 2 ed. New York: John Wiley& Sons, 1995. p. 1361.

ZANELLA et al. Chemical doping-induced gap opening and spin polarization in graphene. **Phys. Rev. B**, v. 77, p. 73404-73407, 2008.

