

ADSORÇÃO FÍSICA DO FULERENO COM O 5-FLUOROURACIL: UM ESTUDO TEÓRICO¹

PSYSICAL ADSORPTION OF FULLERENE WITH 5-FLUOROURACIL: A THEORETICAL STUDY

Luiza Goulart², Mariana Zancan Tonel³ e Jussane Rossato⁴

RESUMO

O fulereno (C_{60}) é um nanomaterial de carbono bastante promissor, pois possui diversas aplicações, dentre elas, na área biomédica como carregador de fármacos. Já o 5-Fluorouracil (5-FU) é um anticancerígeno utilizado para o tratamento de diversos tipos de câncer, tais como: mama, estômago, colo de reto e pâncreas. No entanto, o seu uso pode apresentar várias reações adversas, como estomatite, neurotoxicidade e cardiotoxicidade. Dessa forma, a associação do C_{60} a 5-FU poderia criar um sistema de carregamento desse fármaco, potencializando a ação anticancerígena e diminuindo os efeitos colaterais. Neste trabalho, avaliamos as propriedades eletrônicas e estruturais do C_{60} interagindo com o 5-FU, utilizando simulações computacionais baseadas na Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Os resultados mostram que a diferença HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*)/LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) para o fármaco foi de 3,541 eV e a energia de ligação para as interações entre o fulereno e o 5-FU variam de -0,021 eV a -0,081 eV. Estas interações são caracterizadas como fracas (interações de Van der Waals). Dessa maneira, ocorre uma adsorção física do 5-FU no fulereno.

Palavras-chave: nanomateriais, quimioterápicos, simulação, teoria do funcional da densidade.

ABSTRACT

Fullerene (C 60) is a very promising carbon nanomaterial as it has several applications, among them, in the biomedical field as drug charger. On the other hand, 5-Fluorouracil (5-FU) is an anticancer drug used for the treatment of various cancers, such as breast, stomach, rectum and pancreas. However, its use may have several side effects such as stomatitis, cardiotoxicity and neurotoxicity. Thus, the association of C 60 to 5-FU could create a charging system of the drug, increasing the anticancer action and reducing the side effects. In this work, we evaluated the electronic and structural properties of C 60 interacting with 5-FU, by means of computer simulations based on Density Functional Theory (DFT). The results show that the difference HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital)/LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) for drug was 3.541 eV and the binding energy for the interactions between fullerene and 5-FU range from -0.021 eV -0.081 eV. These are characterized as weak interactions (Van der Waals interactions). Thus, there is a physical adsorption of 5-FU in the fullerene.

Keywords: *nanomaterials, chemotherapy, simulation, density functional theory.*

¹ Trabalho de Iniciação Científica.

² Acadêmica do Curso de Física Médica – Centro Universitário Franciscano. E-mail: lgoulartf@gmail.com

³ Aluna de doutorado do Programa de Pós-graduação em Nanociências – Centro Universitário Franciscano. E-mail: marianazonel@gmail.com

⁴ Orientadora. Professora do Programa de Pós-graduação em Nanociências – Centro Universitário Franciscano. E-mail: jussaner@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os átomos de carbono são elementos que merecem atenção especial, pois por meio de suas formas alotrópicas são capazes de formar substâncias com propriedades totalmente diferentes, como o frágil e barato grafite e o resistente e caro diamante, além de compor a matéria orgânica. Até o ano de 1985, apenas o grafite e o diamante eram estudados, porém, neste ano, Kroto et al. (1985) observaram novas estruturas, os fulerenos, os quais consistiam em estruturas fechadas, em que os átomos de carbono ocupavam vértices de hexágonos e pentágonos, como se fossem uma bola de futebol. O uso da nanotecnologia na área biológica desperta substancial interesse por parte da comunidade científica, devido às inúmeras aplicações que os materiais nanoestruturados podem apresentar, dentre elas, pode-se citar o uso de nanoestruturas como carreadores de fármacos (ZANELLA et al., 2007).

O 5-Fluorouracil (5-FU) é um anticancerígeno que age destruindo as células cancerígenas com a finalidade de extingui-las (ZARE et al., 2013), e é amplamente utilizado em tratamentos de diversos tipos de câncer, como câncer de mama, de estômago, de colo do reto e de pâncreas. No entanto, o seu uso pode apresentar diversas reações adversas, como estomatite, neurotoxicidade e cardiotoxicidade (GUIMBAUD et al., 2000).

Alguns estudos teóricos associando o fulereno a anticancerígenos, como a ciclofosfamida (SHARIATINIA; SHAHIDI, 2014), já existem na literatura, assim como estudos experimentais, associando fulerenos a 5-FU, com a finalidade de criar um sistema de entrega para esse fármaco, potencializando a sua ação anticancerígena e diminuindo os seus efeitos adversos (DOU et al., 2012). Sendo assim, este estudo tem como objetivo analisar a interação do fulereno com o 5-Fluorouracil.

Por meio de simulações de primeiros princípios, investigou-se as propriedades estruturais e eletrônicas das diversas configurações do fulereno interagindo com o 5-Fluorouracil. Dessa forma, associando o fármaco ao fulereno, pode-se sinalizar novas estruturas químicas e biológicas potencialmente úteis para serem utilizadas como carreadores de fármacos.

METODOLOGIA

Para o estudo da associação do 5-FU ao fulereno, foram utilizados cálculos de primeiros princípios, baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) (HOHENBERG; KOHN, 1964). Esta teoria associada ao método de pseudopotenciais encontra-se implementada no código SIESTA (*Spanish Initiative for Electronic Simulations with Thousand of Atoms*) (SOLER et al., 2002), com o qual realizou-se os cálculos autoconsistentes. O código SIESTA utiliza uma base numérica obtida a partir dos pseudo-orbitais atômicos para descrever as funções de onda dos sistemas em estudo. Para descrever a interação de troca e correlação, utilizou-se em todos os cálculos a aproximação da densidade local (*Local Density Approximation* - LDA) (CEPERLEY; ALDER, 1980) e a base double- ζ ,

além da função polarização (DZP), conforme estudos pré existentes na literatura para a interação do fulereno com as vitaminas A, B3 e C (DE MENEZES et al., 2012). Para descrever a interação entre os elétrons de valência, foram utilizados pseudopotenciais de norma conservada de Troullier-Martins (TROULLIER; MARTINS, 1991).

Os cálculos foram realizados fazendo-se o uso de fulereno com 60 átomos (C_{60}). As energias de ligação (E_L) são calculadas usando “*basis set superposition error*” (BSSE) (BOYS; BERNARDI, 1970). Essa correção é realizada através do método de contrapeso utilizando átomos “*ghost*”, descrito na equação (1):

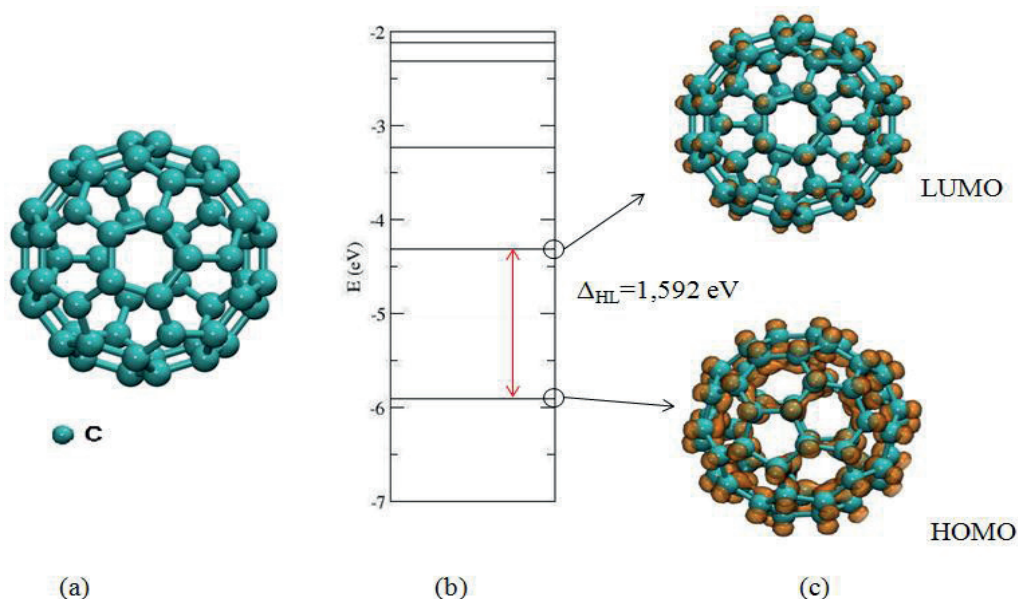
$$E_L = [E_T(C_{60} + 5-FU) - E_T(C_{60} + 5-FU_{ghost}) - E_T(C_{60ghost} + 5-FU)] \quad (1)$$

em que $E_T(C_{60} + 5-FU)$ representa a energia total do C_{60} interagindo com o 5-FU. O “ghost” $C_{60}/5-FU$ corresponde a funções de onda de bases adicionais centradas na posição do $C_{60}/5-FU$, mas sem qualquer potencial atômico.

RESULTADOS

A geometria de equilíbrio do fulereno é apresentada na figura 1 (a), juntamente com os seus níveis de energia e densidade de carga eletrônica associada ao mais alto orbital ocupado (HOMO - *Highest Occupied Molecular Orbital*) e ao mais baixo orbital desocupado (LUMO - *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), nas figuras 1 (b) e (c), respectivamente.

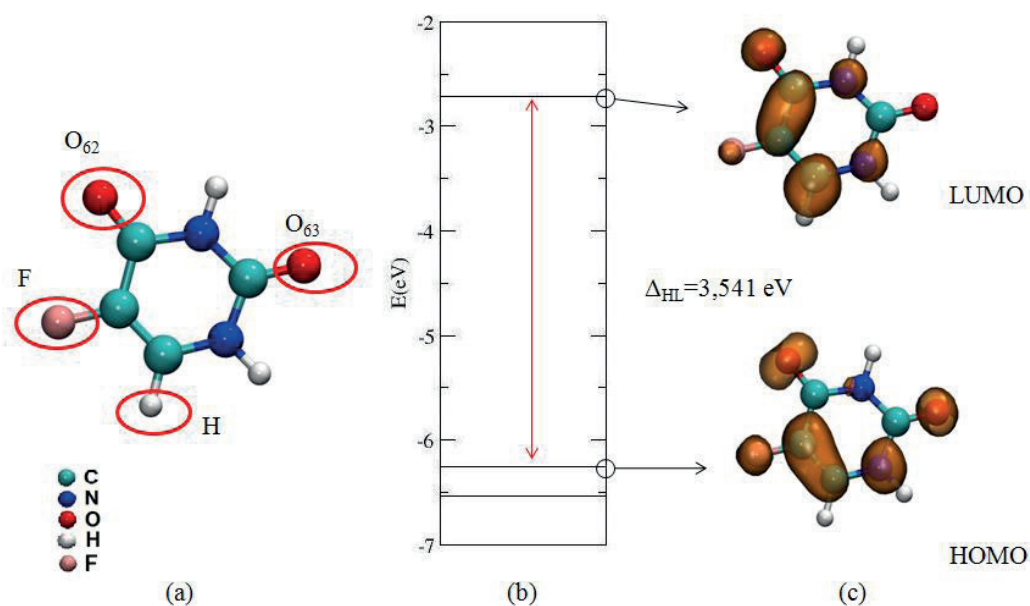
Figura 1 - (a) Geometria otimizada, (b) níveis de energia e (c) densidade de carga para o LUMO e para o HOMO do fulereno puro. O valor utilizado para a isosuperfície, tanto para o HOMO, quanto para o LUMO, foi de $0,003 \text{ eV}/\text{Å}^3$.



Avaliando-se a densidade de carga eletrônica para o HOMO e o LUMO do fulereno, na figura 1 (c), percebe-se que a distribuição de carga é uniforme para todos os átomos de carbono. A densidade de carga mostra que uma quantidade maior de átomos de carbono contribui para o HOMO em comparação ao LUMO.

Na figura 2 (a), é possível observar a geometria do 5-Fluorouracil, assim como seus níveis de energia, na figura 2 (b), e a densidade de carga eletrônica para o HOMO e para o LUMO, na figura 2 (c).

Figura 2 - (a) Geometria otimizada, (b) níveis de energia e (c) densidade de carga para o HOMO e para o LUMO do 5-FU puro.

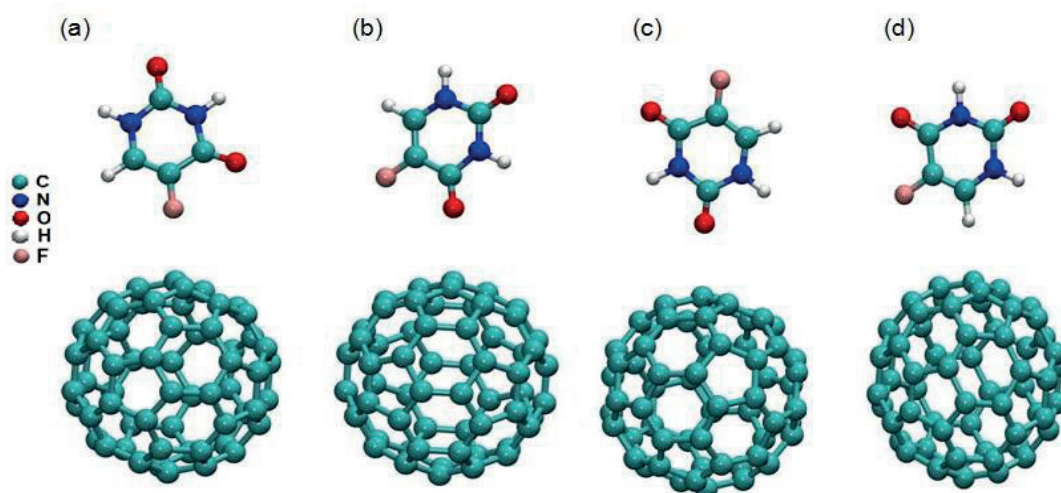


A diferença HOMO/LUMO encontrada para a molécula de 5-FU foi de 3,541 eV. Avaliando-se a densidade de carga eletrônica para as regiões HOMO/LUMO do 5-FU, na figura 2 (c), percebe-se uma maior concentração de cargas no átomo de Flúor (F), nos átomos de Oxigênio (O₆₂ e O₆₃) e na maioria dos átomos de Carbono (C) do fármaco.

INTERAÇÃO DO FULERENO COM O 5-FU

A interação do fulereno com o 5-Fluorouracil foi realizada aproximando os átomos de F, O₆₂, O₆₃ e H do fármaco com o átomo de C do fulereno. Na figura 3, estão representadas as configurações otimizadas para as quatro interações.

Figura 3 - Configurações otimizadas para a interação do fulereno com o 5-FU, (a) C_{60} +5-FU(F), (b) C_{60} +5-FU(O_{62}), (c) C_{60} +5-FU(O_{63}) e (d) C_{60} +5-FU(H).



A tabela 1 apresenta a menor distância entre o fulereno e o 5-Fluorouracil, as energias de ligação, as transferências de carga e a diferença HOMO/LUMO para cada configuração estudada. Os valores positivos de transferência de carga indicam que há transferência do fulereno para o 5-FU, valores negativos indicam que a transferência ocorreu do 5-FU para o fulereno. Para todas as configurações, as energias de ligação foram calculadas usando a equação 1.

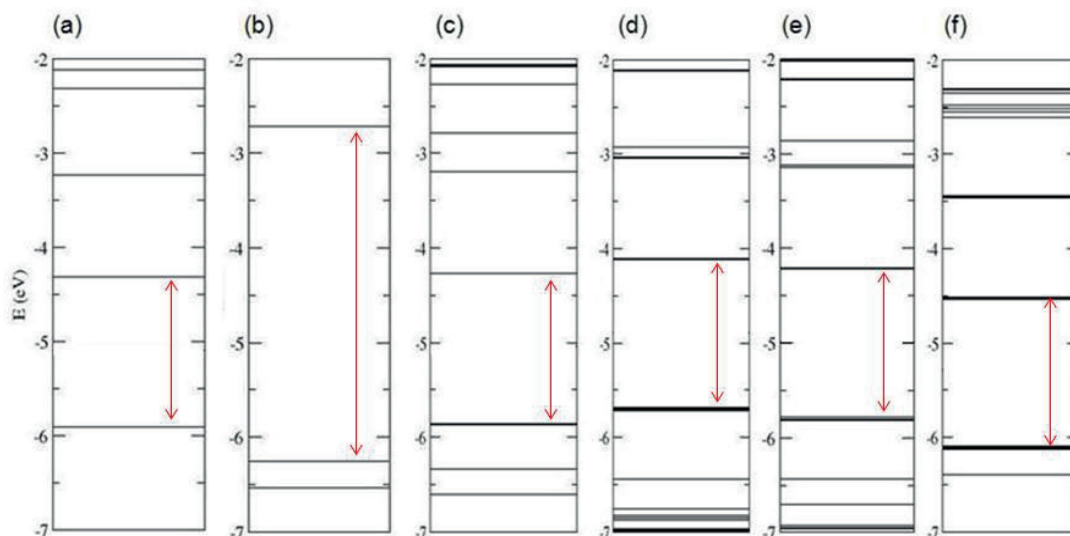
Tabela 1 - Energia de ligação (E_L), distância entre o fulereno e o 5-Fluorouracil, transferência de carga (Δq) e diferença HOMO/LUMO para as diferentes configurações estudadas.

Configuração	Distância (Å)	E_L (eV)	Δq (e^-)	Diferença HOMO/LUMO (eV)
C_{60} +5-FU(F)	2,749	-0,021	+0,024	1,581
C_{60} +5-FU(O_{62})	2,749	-0,040	+0,040	1,557
C_{60} +5-FU(O_{63})	2,751	-0,036	+0,038	1,561
C_{60} +5-FU(H)	2,245	-0,081	-0,090	1,558

Os resultados da tabela 1 indicam que as energias de ligação variam entre -0,021 eV e -0,081 eV, o que caracteriza a interação como fraca (adsorção física). Ocorreu transferência de carga do 5-FU para o fulereno, apenas quando a aproximação foi realizada pelo átomo de hidrogênio. Nas demais aproximações, a transferência de carga ocorreu do fulereno para o 5-FU, sendo que a configuração mais estável foi quando o C_{60} interagiu com a 5-Fluorouracil, através do átomo de hidrogênio com uma distância de 2,245 Å, apresentando uma energia de ligação de -0,081 eV e transferência de carga de -0,090 e^- .

A figura 4 (a)-(f) apresenta os níveis de energia do fulereno, da molécula de 5-FU e das configurações apresentadas na Tabela 1: C_{60} +5-FU(F), C_{60} +5-FU(O_{62}), C_{60} +5-FU(O_{63}) e C_{60} +5-FU(H), respectivamente.

Figura 4 - Níveis de energia do (a) fulereno, (b) 5-FU, (c) C₆₀+5-FU(F), (d) C₆₀+5-FU(O₆₂), (e) C₆₀+5-FU(O₆₃) e (f) C₆₀+5-FU(H).



O fulereno e 5-FU isolados apresentam, respectivamente, diferença HOMO/LUMO de 1,592 eV e 3,541 eV. Quando o fulereno interage com 5-FU, observa-se que a diferença HOMO/LUMO varia entre 1,561 eV e 1,581 eV, ou seja, ficam bastante próximos ao valor encontrado no fulereno isolado. No entanto, os níveis de energia característicos da molécula de 5-FU, indicam que ocorre uma interação, porém fraca.

CONCLUSÃO

Por meio de simulações de primeiros princípios, a interação do fulereno com o 5-Fluorouracil foi avaliada. A diferença HOMO/LUMO encontrada para o fulereno foi de 1,592 eV, enquanto que para o fármaco foi de 3,541 eV. Neste estudo, considerou-se quatro configurações/conformações distintas do 5-FU para interagir com o fulereno, com as energias de ligação que variam de -0,021 eV a -0,081 eV, caracterizando as interações como fracas (adsorção física). Esses resultados concordam com estudos experimentais da interação entre o fulereno e o 5-FU que também foi caracterizada como fraca. As menores distâncias entre os átomos de C do fulereno e os átomos do 5-FU variam de 2,245 Å a 2,751 Å. Na aproximação do fulereno pelo átomo de H do 5-FU, ocorreu transferência de carga do fármaco para o fulereno, no valor de -0,090 e⁻. Nas aproximações pelos átomos de F e de O do 5-FU, a transferência de carga ocorre do fulereno para o fármaco, variando de +0,024 e⁻ a 0,040 e⁻. A diferença HOMO/LUMO das configurações estudadas varia entre 1,561 eV e 1,581 eV. Os resultados são bastante interessantes quando pensamos no fulereno como carreador deste fármaco, pois não há alterações significativas nas propriedades estruturais e eletrônicas dos sistemas após as interações, o que possibilita que esse fármaco seja facilmente liberado em um sítio específico, sem que ocorra alteração nas suas propriedades.

REFERÊNCIAS

BOYS, S. F.; BERNARDI, F. de. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. **Molecular Physics**, v. 19, n. 4, p. 553-566, 1970.

CEPERLEY, D. M.; ALDER, B. J. Ground state of the electron gas by a stochastic method. **Physical Review Letters**, v. 45, n. 7, p. 566-569, 1980.

DE MENEZES, V. M. et al. Carbon nanostructures interacting with vitamins A, B3 and C: ab initio simulations. **Journal of biomedical nanotechnology**, v. 8, n. 2, p. 345-349, 2012.

DOU, Z. et al. Synthesis of PEGylated fullerene-5-fluorouracil conjugates to enhance the antitumor effect of 5-fluorouracil. **Nanoscale**, v. 4, n. 15, p. 4624-4630, 2012.

GUIMBAUD, R. et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in normal, inflammatory and tumour tissues of colon and liver in humans. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 45, n. 6, p. 477-482, 2000.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. 864-871, 1964.

KROTO, H. W. et al. C 60: buckminsterfullerene. **Nature**, v. 318, n. 6042, p. 162-163, 1985.

SHARIATINIA, Z.; SHAHIDI, S. A DFT study on the physical adsorption of cyclophosphamide derivatives on the surface of fullerene C 60 nanocage. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 52, p. 71-81, 2014.

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

TROULLIER, N.; MARTINS, J. L. Efficient pseudopotentials for plane-wave calculations. **Physical Review B**, v. 43, n. 3, p. 1993-2006, 1993.

ZANELLA, I. et al. Ab initio study of pristine and Si-doped capped carbon nanotubes interacting with nimesulide molecules. **Chemical Physics Letters**, v. 439, n. 4, p. 348-353, 2007.

ZARE, K. et al. Studies of ab initio and Monte Carlo simulation on interaction of fluorouracil anticancer drug with carbon nanotube. **Journal of Nanostructure in Chemistry**, v. 3, n. 1, p. 1-8, 2013.