

Análise do potencial de interação ISRS-CNT**Analysis of the potential for ISRS-CNT interaction**

DOI:10.34117/bjdv6n9-509

Recebimento dos originais:08/08/2020

Aceitação para publicação:22/09/2020

Flávio Vinícius da Silva Ribeiro

Graduando em Química

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará - IFPA; Campus Belém

Endereço:Av. Alm.Barroso,1155 - Marco, Belém - PA, 66093-020

E-mail: flsilvaribeiro@gmail.com

Eduarda Leticia Santos da Anunciação

Graduada em Química

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará - IFPA; Campus Belém

Endereço:Av. Alm.Barroso,1155 - Marco, Belém - PA, 66093-020

E-mail:eduarda.leticia444@gmail.com

Solange Maria Vinagre Corrêa

Doutora em Química

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará - IFPA; Campus Belém

Endereço:Av. Alm.Barroso,1155 - Marco, Belém - PA, 66093-020

E-mail: solange.correa@ifpa.edu.br

Ricardo Morais de Miranda

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará - IFPA; Campus Ananindeua

Endereço:Av. Arterial 5-B, s/n - Icuí-Guajará, Ananindeua -PA, 67140-000

E-mail: ricardo.miranda@ifpa.edu.br

RESUMO

Nanotubos de carbono (CNT's) são fortes candidatos a várias aplicações biotecnológicas graças as suas propriedades físico-químicas. Neste estudo, buscou-se analisar a viabilidade de interação dessas estruturas com alguns fármacos da classe dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS), através de cálculos de otimização molecular e análise de Mapas de Potencial Eletrostático Molecular (MEP's), utilizando conjuntos de bases gaussianas para DFT,

Palavras-chave: Nanotubos, ISRS, Cálculos quânticos, MEP.

ABSTRACT

Carbon nanotubes (CNT's) are strong candidates for various biotechnological applications thanks to their physical-chemical properties. In this study, we sought to analyze the viability of interaction of these structures with some drugs of the class of Selective Serotonin Recaptation Inhibitors (ISRS),

through molecular optimization calculations and analysis of Molecular Electrostatic Potential Maps (MEP's), using sets of Gaussian bases for DFT,

Keywords: Nanotubes, ISRS, quantum calculations, MEP.

1 INTRODUÇÃO

A farmacodinâmica das drogas administradas como medicamentos é extremamente importante para avaliar como essas interagem com o organismo, bem como os possíveis efeitos colaterais que podem vir a existir. Algumas drogas, a exemplo da Fluoxetina, um antidepressivo pertencente a classe dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) (ARONOFF et al.; 1984) são utilizadas por pacientes em um intervalo de tempo contínuo, o que pode acarretar sérios efeitos colaterais ao sistema hepático, e outros, como ansiedade, perda de apetite, comportamentos suicidas e afins. (CHIOVATTO et al., 2011; MORENO et al., 1999).

A nanotecnologia vem evoluindo bastante ao longo dos anos, a exemplo do estudo dos nanotubos de carbono - CNT's. Logo é possível pensar o uso desses compostos na resolução de problemas práticos, aplicáveis no contexto social (ANDREONI et al., 2000). Os nanotubos ainda podem sofrer melhoramentos de suas propriedades físico-química quando modificam-se pontos de sua estrutura, como adição de outros átomos (halogênios), ligações e modificações geométricas; quando essas modificações são feitas, afirma-se que o nanotubo foi funcionalizado (FILHO e FAGAN, 2007; ROCHA, 2015; GANGADHARAN e KRISHNAN, 2014).

Uma das aplicações dos CNT's seria no processo chamado de entregador farmacológico (*drug delivery*), onde a estrutura CNT seria acoplada a uma determinada molécula, levando a mesma até a determinada proteína alvo, fazendo uso das propriedades de adsorção dos CNT's para otimizar a farmacodinâmica no organismo, buscando atenuar alguns determinados efeitos colaterais. A capacidade *drug delivery* dos CNT's será estudada, teoricamente, para a Fluoxetina (FX) e os outros seis fármacos da classe dos ISRS através da estabilidade do complexo receptor-ligante, obtido por meio do ancoramento molecular (*docking molecular*). Dois nanotubos serão funcionalizados com átomos de enxofre e serão chamados de SCNT, observando quais as melhorias ou diferenças observadas (TAVAKOL e SHIHABI, 2017).

Dentro dessa perspectiva, o objetivo deste trabalho é investigar a distribuição de densidade das cargas da Fluoxetina (FX) e outros cinco Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina, com ajuda de cálculos quânticos de otimização e da análise de Mapas de Potencial Eletrostático Molecular (MEP's), afim de conhecer as regiões mais propícias para interagir com entregadores feitos de nanotubos de carbono - CNT's.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Seguindo o avanço das tecnologias computacionais na resolução de problemas químicos, iniciou-se esse estudo com a pesquisa bibliográfica na literatura de fármacos capazes de apresentar ação biológica como Inibidores Seletivos de Recaptura de Serotonina, seguindo o modelo de Shahabi e Tavakol, 2017, que em seus estudos mostraram a adsorção da Fluoxetina (FX) com nanotubos de carbono (CNT's) com superfície simples e superfície dopada com átomo de enxofre, por meio de métodos teóricos e computacionais. Assim, este estudo procura utilizar tais recursos na elucidação da interação do sistema CNT-ISRS.

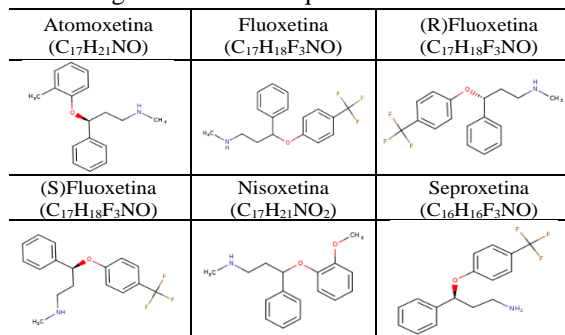
As seis estruturas dos ISRS utilizados na pesquisa foram baixadas da plataforma de fármacos DrugBank (<https://www.drugbank.ca>), em seguida, as estruturas foram remodeladas no software Avogadro e otimizadas no pacote computacional Gaussian 03, utilizando o conjunto de cinco bases quânticas (3-21G, 6-31G*, 6-31G**, 6+31G** e 6-311G) aplicados ao método de Hartree-Fock e a Teoria do Funcional Densidade (DFT) utilizando o funcional de troca dos três parâmetros híbridos de Becker's e a correlação funcional de Lee, Yang e Parr (B3LYP) associado ao conjunto; por fim, os MEP's foram gerados e visualizados no software Molekel. Quatro nanotubos de carbono foram desenhados no Software de Modelagem de Nanosistemas SAMSON, todos sendo *armchair*, sendo dois de configuração 7,7 e dois de configuração 8,8, dois dopados com enxofre (SCNT) e dois não dopados (CNT) e todos de parede única (*single walled*).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA

Este trabalho busca analisar o papel de nanotubos de carbono (CNT), de diferentes configurações, como entregadores de alguns fármacos pertencentes a classe dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS), sendo eles: Fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$), (R)Fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$), (S)Fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$), Seproxetina ($C_{16}H_{16}F_3NO$), Atomoxetina ($C_{17}H_{21}NO$) e Nisoxetina ($C_{17}H_{21}NO_2$). Essas moléculas foram escolhidas por apresentarem alguns pontos estruturais em comum, tais como dois anéis benzênicos, átomos de oxigênio, átomos de fluor e átomos de nitrogênio, diferindo na configuração entre si, conforme mostradas na Figura 1.

Figura 1: Estrutura química dos ISRS.



Fonte: Ribeiro, 2020

Todas as estruturas de ISRS foram otimizadas, onde esses processos consistem em uma série de cálculos computacionais, buscando a conformação geométrica mais estável para as moléculas (com menor energia de formação), em seguida gerou-se os Mapas de Potencial Eletrostático Molecular (MEPs). Para o processo de otimização das estruturas empregou-se o uso de duas teorias quânticas: Método de Hartree-Fock (RHF) e a Teoria do Funcional Densidade (DFT/B3LYP), para ambas usou-se um conjunto de cinco bases de cálculo (duas bases com funções simples: 3-21G e 6-31G; 2 funções polarizadas: 6-31G* e 6-31G**; e uma função polarizada monodifusa: 6-31+G**). As estruturas foram desenhadas no software MarvinSketch e visualizadas em 3D pelo software Avogadro, os cálculos de otimização e geração dos MEP's foram realizados no software Gaussian 03, sendo as visualizações dos MEP's realizadas através do software Molekel.

A energia de formação (HF, *heat formation*), foi usada como critério para apontar o cálculo que ofereceu maior estabilidade teórica para a estrutura química. As tabelas 1 e 2 mostram os resultados de HF obtidos para as estruturas químicas de ISRS.

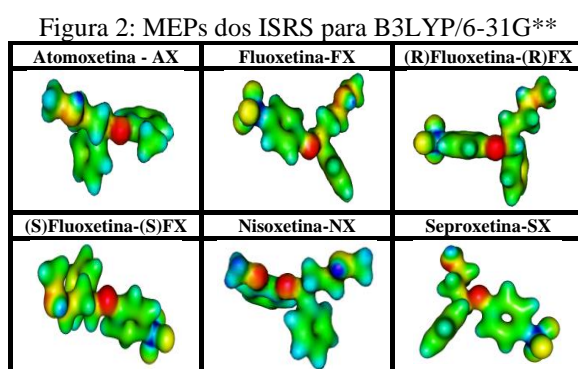
Tabela 1: Energia de formação dos ISRS (em kJ/mol) usando Hartree-Fock (RHF).

Molécula	Energia de Formação (HF) em KJ/mol				
	RHF 3-21G	RHF 6-31G*	RHF 6-31G**	RHF 6-31+G**	RHF 6-311G
Atomoxetine	-780.924	-785.287	-785.324	-785.342	-785.133
Fluoxetine	-1075.923	-1081.871	-1081.903	-1081.932	-1081.715
Nisoxetine	-855.353	-860.123	-860.160	-860.181	-859.951
(R)Fluoxetine	-1075.920	-1081.865	-1081.897	-1081.926	-1081.710
Seproxetine	-1037.116	-1042.847	-1042.102	-1042.908	-1042.704
(S)Fluoxetine	-1075.926	-1081.872	-1081.904	-1081.932	-1081.716

Tabela 2: Energia de formação dos ISRS (em kJ/mol) usando DFT (B3LYP).

Molécula	Energia de Formação (HF) em KJ/mol				
	B3LYP 3-21G	B3LYP 6-31G*	B3LYP 6-1G**	B3LYP/6- 31+G**	B3LYP 6-311G
Atomoxetine	-786.097	-790.421	-790.454	-790.481	-790.397
Fluoxetine	-1082.204	-1088.140	-1088.168	----	-1088.149
Nisoxetine	-860.880	-865.619	-865.651	-865.683	-865.588
(R)Fluoxetine	-1082.203	-1088.134	-1088.162	-1088.213	-1088.144
Seproxetine	-1043.111	-1048.834	-1048.862	-1048.913	-1048.848
(S)Fluoxetine	-1082.206	-1088.140	-1088.169	-1088.218	-1088.150

Os resultados mostraram que para DFT, os melhores resultados foram obtidos nas bases 6-31+G** e 6-31G**, com aproximações consideravelmente melhores para DFT quando comparado com RHF. Portanto, a base 6-31G** foi escolhido para ser utilizada no método DFT para gerar os mapas de potencial (MEP), isso por apresentarem resultados mais estáveis de interação no complexo ISRS-CNT. A análise dos MEP's permite encontrar, na molécula, regiões com maior e menor densidade de elétrons (negativas, atuantes como doadora de elétrons, ou seja, uma base de Lewis) ou regiões pobres em elétrons (positivas, atuantes como receptoras de elétrons, ou seja, ácido de Lewis). Os MEP's gerados são mostrados na Figura 2, e permitem ter uma ideia dos sítios reacionais das estruturas moleculares, permitindo prever as possíveis interações com os CNT's.



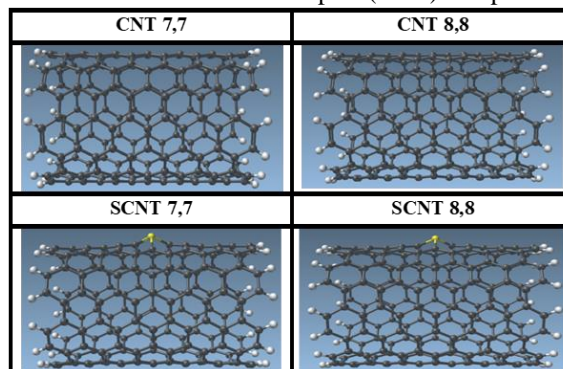
Fonte: Ribeiro, 2020

Os seis ISRS apresentam estruturas químicas semelhantes, e de acordo com os MEP's apresentados na Figura 2, nos compostos, as regiões vermelhas as estruturas apresentam alta densidade eletrônica, que justamente estão localizados sobre os átomos de oxigênio ligados aos anéis benzênicos, pois esses átomos dispõe de dois elétrons livres não ligantes que podem atuar como base de Lewis em uma possível interação com os nanotubos. Por outro lado, os pontos azuis indicam as regiões pobres em elétrons, apresentando caráter eletropositivo, nessas estruturas esses pontos são encontrados nas regiões onde existe o átomo de hidrogênio ligado a átomo com alta eletronegatividade como o nitrogênio, atuando como ácidos de Lewis nas interações com os CNT's. Com essa análise dos mapas MEPs pôde-se verificar nas estruturas ISRS as regiões com maior disposição para interagir com os nanotubos.

3.2 ESTRUTURA DOS NANOTUBOS DE CARBONO

Embora nessa primeira parte não tenha sido possível realizar a interação CNT-ISRS, os nanotubos de quatro tipos de nanotubos de carbono foram desenhados no SAMSON, e são mostrados na Figura 3.

Figura 3: Nanotubos de carbono simples (CNT) e dopados (SCNT).



Fonte: Ribeiro, 2020

Todos os nanotubos são aquirais (*armchair*) e com apenas uma camada (*single-walled*), dos quatro, dois são compostos apenas por átomos de carbono e hidrogênio (CNT), um de configuração 7,7 (210 átomos) e o outros de configuração 8,8 (240 átomos); as outras duas estruturas receberam em sua estrutura um átomo de enxofre (SCNT), processo conhecido como funcionalização, e também apresentam configurações 7,7 (209 átomos de carbono e hidrogênio e 1 átomo de enxofre) e 8,8 (239 átomos de carbono e hidrogênio e 1 átomo de enxofre).

Por fim, embora não tenham sido realizados os estudos da interação receptor-ligante dos CNT's com os ISRS, os resultados para essa primeira etapa da pesquisa foram promissores para a aquisição de conhecimentos técnicos sobre os softwares de quimioinformática, entendimento da teoria quântica relacionada, estudo da dinâmica por trás do átomo de carbono, tornando possível então aplicar esses conhecimentos para o problema dos efeitos colaterais provocados pelo constante uso de algumas moléculas da classe dos ISRS. Por fim, os resultados encontrados no processo da otimização molecular e na construção dos nanotubos, apresentaram as propriedades esperadas para partir para a segunda fase da pesquisa, que é a análise da interação CNT-ISRS através de cálculos ancoramento molecular.

4 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos através da análise das propriedades quânticas dos ISRS, mostrou que essa estrutura tem condições de interagir com os quatro nanotubos de carbonos selecionados, como foi dito, os melhores resultados sugerem essas interações para o conjunto de bases 6-31G** em B3LYP. Nessa primeira etapa do estudo, as propriedades quânticas dos CNT's e dos SCNT's não foram realizadas, porém, a literatura mostra que a interação eletronegativa ocorre melhor para os SCNT's quando comparada com os CNT's, porém essa será a próxima parte do estudo teórico.

Por fim, os resultados encontrados no processo da otimização molecular e na construção dos nanotubos, apresentaram as propriedades físico-químicas esperadas para partir para a segunda fase da pesquisa, que é a análise da interação CNT-ISRS através de ancoramento molecular.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, em segundo ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, Campus Belém e Ananindeua. A Diretoria de Pós-graduação, Pesquisa e Inovação (DPI) pela oportunidade, e por fim, aos professores e integrantes do Laboratório de Química Computacional do IFPA – LQC (Campus Belém) e Laboratório de Modelagem e Simulação Computacional - LMSC (Campus Ananindeua).

REFERÊNCIAS

- ANDREONI, W. The Physics of Fullerene-Based and Fullerene-Related Materials. In: DRESSELHAUS, M.S et al. Carbon Nanotubes. v.23. Lausanne: Springer-Science+Business Media, B.V. 2000. Cap.9. p. 331-379.
- ARONOFF, G R et al. Fluoxetine kinetics and protein binding in normal and impaired renal function. Clin. Pharmacol. Ther. v.36, n.1, p 138-144. 1984.
- CHIOVATTO, R et al. Fluoxetine ou Hypericum Perforatum no tratamento de pacientes portadores de transtorno depressivo maior leve e moderado? Uma revisão. Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde. Santo André (SP), v.36, n.3, p.168-70, 2011.
- CLORIDRATO DE FLUOXETINA. Ana Luísa Coimbra de Almeida. Ilha do Governador (RJ): Zydus Nikkho Farmacêutica LTDA. Bula de Remédio.
- FILHO, A.G.S; FAGAN, S.B. Funcionalização de nanotubos de carbono. Química Nova. São Paulo. v.30, n.7, p. 1695-1703. 2007.
- GANGADHARAN, R.P.; KRISHNAN, S.S. Natural Bond Orbital (NBO) Population Analysis of 1-Azanaphthalene-8-ol. Acta Physica Polonica A. v.125, n.1, p.19-22. 2014.
- Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M.J et al.; Gaussian Ink., Wallingford CT, 2004.
- MORENO, R A; MORENO, D H; SOARES, M B M. Psicofarmacologia de antidepressivos. Revista Brasileira de Psiquiatria. São Paulo, v.21, n.1, p.24-40. 1999.
- PROZAC (FLUOXETINA). Marcia A. Preda. São Paulo (SP): Ely Lilly do Brasil LTDA. Bula de Remédio.
- ROCHA, C. A.O. Encapsulamento de β -caroteno em Nanotubos de Nitreto de Boro de Parede Simples: Um estudo teórico. 2015. f.62. Faculdade UnB Planaltina, Universidade de Brasília, Distrito Federal, 2015.
- TAVACOL, H; SHAHABI, D. DFT, NBO and molecular docking studies for adsorption of fluoxetine into and surface of simple and sulfur-doped carbon nanotubes. Applied Surface Science. 2017.