

SIMULAÇÕES DE MOFs APLICADAS AO CARREAMENTO DE FÁRMACOS

Raquel Eufrazio Medeiros Lins¹; Thereza Amélia Soares da Silva²

¹Estudante do Curso de Química Bacharelado - CCEN – UFPE; E-mail: quelmlins@gmail.com,

² Docente/pesquisador do Depto de Química Fundamental – CCEN – UFPE. E-mail: thereza.soares@ufpe.br.

Sumário: Neste trabalho avaliamos diferentes campos de força para simulação computacional por dinâmica molecular de redes cristalinas híbridas (MOFs – Metal Organic Frameworks) com ênfase em aplicações no carreamento de fármacos. Para o nosso estudo comparativo utilizamos como testes a MOF denominada ZIF-8. Essa MOF tem sua estrutura formada por um átomo de zinco tetracoordenado à quatro anéis metilimidazolatos. Essa classe de moléculas apresenta uma excepcional estabilidade química e térmica e pode sofrer transições estruturais que representam uma grande potencialidade no carreamento de drogas. Utilizando parâmetros de interação disponíveis na literatura e outro desenvolvido por nós (todos compatíveis com o campo de força AMBER) comparamos a energia, estrutura e interações de um retículo cristalino de ZIF-8 e individualmente da parte orgânica. Os resultados mostraram que os parâmetros desenvolvidos por nós mostraram-se mais promissores na descrição das propriedades moleculares acessíveis por dinâmica molecular para esses sistemas.

Palavras-chave: AMBER99; dinâmica molecular; MOF; ZIF-8;

INTRODUÇÃO

Neste trabalho utilizamos simulações computacionais de dinâmica molecular (MD) para investigar propriedades microscópicas de *Metal Organic Frameworks* (MOFs) em meio aquoso. MOFs formam uma classe materiais porosos com forte interação entre metal e ligantes e que podem assumir diferentes propriedades físicas e químicas, incluindo diferentes tamanhos e estrutura dos poros, acidez, propriedades óticas, magnéticas, etc. Nosso principal interesse é estudar transições estruturais de MOFs sob efeito de diferentes condições físico-químicas com o intuito de utilizar essas transformações estruturais para a liberação/encapsulação de drogas.

Uma das classes de MOFs mais comuns e largamente estudadas são as zeólitas contendo anéis imidazois em suas estrutura, conhecidas como ZIF (*zeoliticimidazolate framework*). As ZIFs são conhecidas pela sua grande porosidade e alta estabilidade térmica (até 550 C) e química frente a condições alcalinas e solventes orgânicos [1]. Essa classe de moléculas apresentam transições de fases estruturais em diferentes condições de temperatura e solvente devido a sua flexibilidade estrutural [2]. Essa característica estrutural torna essa classe de material como um promissor carreador e liberador de fármacos.

Um dos melhores representantes dessa classe é a ZIF-8 que já vem sendo largamente estudada por técnicas experimentais e teóricas como carreador de drogas [3, 4] e liberador de drogas em diferentes condições químicas. Apesar de todas essas características fascinantes, detalhes atômicos dos processos de transformação estrutural, carreamento e liberação de fármacos continuam em aberto necessitando de investigações mais profundas. Nesse cenário, a dinâmica molecular torna-se uma ferramenta indispensável para fornecer detalhes e fazer predições sobre o comportamento molecular desses sistemas.

Nesse trabalho comparamos parâmetros para simulação computacional por MD da ZIF-8 disponíveis na literatura [5, 6] com parâmetros desenvolvidos por nós utilizando o método GAFF (General AMBER Force Field) disponível no pacote Antechamber [7, 8].

MATERIAIS E MÉTODOS

A escolha de parâmetros adequados para a simulação dos sistemas envolveu uma busca bibliográfica na literatura especializada, além do estabelecimento de um protocolo sistemático para a obtenção de novos parâmetros de simulação. Enquanto a parte orgânica pode ser descrita pelos principais campos de força existentes, é necessário determinar a interação entre esses ligantes e os centros metálicos. Devido a maior disponibilidade de parâmetros para íons metálicos, adotou-se o campo de força AMBER [8] para a construção das topologias. Escolheu-se então uma MOF extensivamente descrita na literatura (ZIF-8) com diferentes conjuntos de parâmetros [5, 6] além da parametrização do resíduo através das ferramentas descritas no pacote AmberTools [8].

Os parâmetros foram testados em dois conjuntos de simulações computacionais. Primeiramente simulamos células unitárias da ZIF-8 de tamanho 1x1x1 em água. Em seguida, uma análise mais minuciosa dos parâmetros foi feita através da simulação de uma única molécula de imidazol em água.

As simulações ocorreram com número de partículas, temperatura (298 K) e pressão (1 atm) constantes, caracterizando um ensemble NpT. O passo de integração foi de 2fs. Anterior à simulação computacional o sistema foi submetido a uma minimização de energia utilizando o algoritmo de *steepest descent*. A construção das caixas, simulações computacionais e posteriores análises foram realizadas com o programa GROMACS 4.5.x [9].

RESULTADOS

As simulações envolvendo os parâmetros disponíveis na literatura apresentaram problemas estruturais.

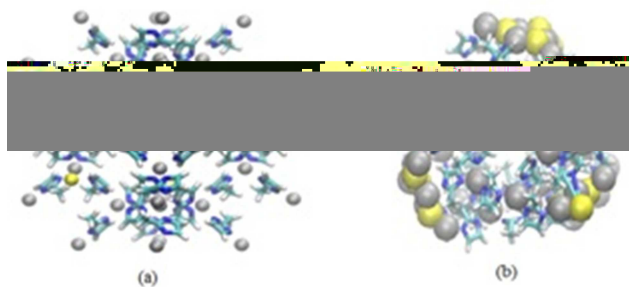


Figura 1: Estrutura inicial da ZIF-8 no começo da simulação (a) e no final da simulação (b). Átomos de zinco e cloro representados pelas cores cinza e amarelo, respectivamente. As moléculas de água não foram representadas por questão de clareza.

Analisando intimamente a estrutura, observamos grandes distorções estruturais na parte orgânica da ZIF. Os anéis do ligante orgânico não se mantiveram planares ao longo da simulação revelando um problema com os parâmetros disponíveis e necessitando uma análise local do problema. Realizamos então simulações apenas da parte orgânica do sistema em água para caracterizar suas propriedades estruturais e dinâmicas.

Nessa etapa analisamos o deslocamento médio da estrutura durante a simulação e os diedros impróprios responsáveis pela planaridade do sistema.

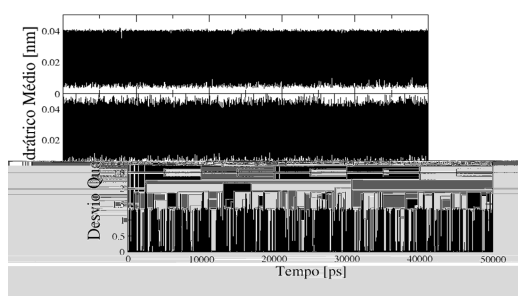


Figura 2: Desvio quadrático médio do ligante orgânico da ZIF-8. Valores obtidos com parâmetros do GAFF (topo), referência 5 (meio) e referência 6 (base).

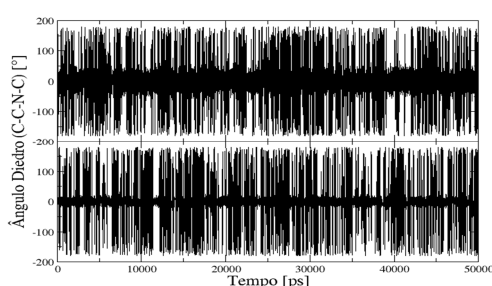


Figura 3: Comportamento do ângulo diedro envolvendo os átomos de C-C-N-C do ligante orgânico da ZIF-8 ao longo do tempo. Valores obtidos com referência 5 (topo) e referência 6 (base).

DISCUSSÃO

As distorções obtidas nas simulações envolvendo a célula unitária da ZIF-8 pode ser em parte explicada pela forma em que o arquivo binário de simulação foi construído. Utilizou-se uma ferramenta disponível no programa GROMACS chamada *g_x2top* que não codifica direito os diedros impróprios e por isso a estrutura sofre uma grande distorção no ligante orgânico da MOF.

No restante do trabalho, utilizamos uma outra ferramenta do programa GROMACS (*pdb2gmx*) para manipular os arquivos de parâmetros. Realizamos simulações da parte orgânica da ZIF-8 numa caixa de águas e íons suficientes para neutralizar o sistema. Nesse novo conjunto de simulações os diedros impróprios foram corretamente codificados no arquivo binário de simulação, mas encontramos diferentes descrições entre os campos de força nas análises estruturais.

As análises apresentaram que em termos energéticos, de hidratação e ligações de hidrogênio os três conjuntos de parâmetros tiveram desempenho equivalente. A distinção entre eles pode ser observado apenas nas análises estruturais.

A análise do desvio quadrático médio dos três conjuntos de parâmetros (Figura 2) indica que apesar de bastante baixo, o valor da propriedade oscila bastante e para um valor bastante grande quando utilizamos o conjunto de parâmetros provenientes da ref. 6. Um outro ponto importante que observamos, foram os ângulos diedros envolvendo os átomos de C – C – N -C do anel imidazol, um forte indicativo da planaridade do sistema. Esse ângulo que deveria ter o valor de zero grau e ser um indicador da planaridade do anel apresenta grandes variações em seu valor para os conjuntos de parâmetros publicados nas referências 5 e 6.

Apenas o conjunto de parâmetros obtidos com a metodologia GAFF mostrou-se capaz de gerar uma estrutura do ligante orgânico estruturalmente estável indicando ser a melhor escolha para consolidarmos uma metodologia para a simulação por dinâmica molecular de MOFs.

CONCLUSÕES

Com o final das simulações teste, foi possível concluir que a estrutura que apresentou melhores parâmetros foi as que foram calculadas pelo GAFF obtido com o programa Antechamber. Sua estrutura foi a que melhor representou a estrutura do imidazol, sofrendo apenas pequenas torsões em seus ângulos e diedros. E também a que menos sofreu mudanças com relação a sua estrutura inicial. Como perspectiva, encontra-se obter novos parâmetros de interação entre a parte orgânica e o átomo metálico (Zn) através de metodologia já estabelecida na literatura [10] e prosseguir com as simulações computacionais.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao CNPq pela bolsa de iniciação científica concedida. Ao CENAPAD-UFC onde realizamos simulações e pelo suporte oferecido pela Profa. Thereza A. Soares e Dr. Frederico José De S. Pontes.

REFERÊNCIAS

1. Park, K. S.; Ni, Z.; Côté, A. P.; Choi, J. Y.; Huang, R.; Uribe-Romo, F. J.; Chae, H. K.; O'Keefe, M. O.; Yaghi, O. M.; *Proceedings of National Academic Science* **2006** 103 (27), 10186.
2. Zhao, P.; Lampronti, G. I.; Lloyd, G. O.; Wharmby, M. T.; Facq, S.; Cheetham, A. K.; Redfern, S. A. T.; *Chemistry of Materials* **2014** 26, 1767.
3. Vasconcelos, I.B.; Silva T; Milito, G.; Soares T.A.; Rodrigues. M.O.; Costa Jr., N.B.; Freire, R.O.; Alves Jr. S, *RCS Adv.* **2012** 2, 9437.
4. Sun, C.; Qin, C.; Wang, X.; Yang, G.; Shao, K.; Lan, Y.; Su, Z.; Huang, P.; Wang, C.; Wang, E. *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 6906.
5. Bin Zheng, Marco Sant, PierfrancoDemontis, Giuseppe B Suffritti. *J. Phys. Chem. C*, 116, 933–938 (2012).
6. Zhongqiao Hu, Liling Zhang and Jianwen Jiang. *J. Chem. Phys.* 136, 244703 (2012).
7. Wang, J., Wang, W., Kollman P. A.; Case, D. A. "Automatic atom type and bond type perception in molecular mechanical calculations". *Journal of Molecular Graphics and Modelling* , 25, 2006, 247260.
8. Wang, J., Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A. "Development and testing of a general AMBER force field". *Journal of Computational Chemistry*, 25, 2004, 1157-1174.
9. Pronk S.; Páll, S.; Schulz, R.; Larsson, P.; Bjelkmar, P.; Apostolov, R.; Shirts, M.; Smith, J.; Kasson, P.; van der Spoel, D.; Hess, B.; Lindahl, E. *Bioinformatics* **2013**, 29, 845-854.