



ESTUDO TEÓRICO DA MELATONINA (N-ACETIL-5-METOXITRIPTAMINA) USANDO DINÂMICA MOLECULAR *AB-INITIO* DE CAR-PARRINELLO.

Allane C. C. Rodrigues¹ (PG)*, Dr. Ademir J. Camargo¹ (PQ).

allane.c.c.rodrigues@gmail.com

¹ – Universidade Estadual de Goiás, CCET. BR 153 Quadra Área km 99, Anápolis – GO. 75132-903.

Resumo: A melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal a partir do aminoácido triptofano. Uma vez liberada na corrente sanguínea, a melatonina apresenta vários tipos diferentes de bioatividade. Apesar da sua importância fisiológica, o estudo da sua estrutura a nível microscópico são bastante limitados. Dentro deste contexto, a teoria *Ab-Initio* representa uma ferramenta útil capaz de fornecer informações detalhadas sobre o comportamento dinâmico microscópico do sistema. Neste sentido, o presente trabalho teve como objetivo estudar os parâmetros geométricos da melatonina usando Dinâmica Molecular *Ab-Initio* de Car-Parrinello e comparar com resultados publicados na literatura e com resultados obtidos através de cálculo de estrutura eletrônica (PBE/6-311++G(d,p)) que também foi realizado neste trabalho. A simulação da Dinâmica Molecular Car-Parrinello (DMCP) foi realizada usando o pacote do programa CPMD (Versão 4.1). Os cálculos dos parâmetros geométricos via DMCP para a melatonina estão em ótima concordância com os resultados obtidos através de difração de raio-X bem como com resultados obtidos através do cálculo de estrutura eletrônica. A semelhança entre esses resultados demonstram que a DMCP reproduzem excelentes resultados e visa tornar os dados mais realísticos a fim de obter uma melhor compreensão sobre o sistema.

Palavras-chave: Melatonina. Dinâmica Molecular *Ab-Initio*. Dinâmica Molecular de Car-Parrinello.

Introdução

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio produzido principalmente pela glândula pineal a partir do aminoácido triptofano (REITER, J. R. 1991). Uma vez sintetizada, a melatonina é liberada para a corrente sanguínea (VAUGHAN, M. G. *et al.* 1976) e assim para outros fluidos corporais apresentando vários tipos diferentes de bioatividade. Entre as principais bioatividades destacam-se a regulação do ciclo circadiano, atividades antioxidantes, capacidade de remoção de radicais livres, atividade protetora do DNA (REITER, J. R. 2003). Devido a importância da sua atividade biológica, alguns estudos estruturais e espectroscópicos foram realizados (WAKAHARA, A., FUJIWARA, T., TOMITA, K., 1972) (MOSTAD, A., ROMMING, C., 1974) (VASILESCU, D.; BROCH, H. 1999) (GUNASEKARANA, S. *et al.* 2008) (SINGH, G. *et al.* 2014) (FLEMING, D. G. *et al.*



2015). Entretanto estudos da sua estrutura a nível microscópico são bastante limitados na literatura.

Basicamente, a Dinâmica Molecular é entendida, como a ciência que estuda o comportamento de sistemas atômicos e moleculares, sendo capaz de fornecer informações detalhadas sobre o comportamento dinâmico microscópico do sistema em função do tempo a partir de leis que regem a mecânica clássica (RAPAPORT, C. D. 2004). O método *Ab-Initio* procura calcular forças que atuam sobre o núcleo, a partir de cálculos de estrutura eletrônica executados em tempo real à medida que a trajetória da dinâmica é gerada (MARX, D.; HUTTER, J. 2009). Neste sentido, o presente trabalho teve como objetivo estudar os parâmetros geométricos da melatonina usando Dinâmica Molecular *Ab-Initio* de Car-Parrinello e comparar com outros resultados publicados na literatura e com resultados obtidos através do cálculo de estrutura eletrônica (PBE/6-311++G(d,p)) que também foi realizado neste trabalho.

Material e Métodos

A simulação da Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP) foi realizada usando o pacote de programa CPMD (Versão 4.1) (CPMD, 2015). Foi construído um sistema formado por uma caixa cúbica de $16\text{\AA}$ contendo uma molécula de melatonina isolada, simulando a condição de diluição infinita. Para se executar a simulação da DMCP, primeiramente foi necessário a minimização da função de onda, levando os sistemas à uma superfície de Born-Oppenheimer. Para a propagação das funções de onda é necessário que seja feita a integração das equações de movimento. As integrações das equações de movimento foram feitas utilizando o algoritmo Velocity Verlet. Para o controle da temperatura foi empregado o termostato de Nosé-Hoover, a temperatura iônica e a energia cinética eletrônica fictícia foram controladas usando uma cadeia de 3 termostatos de Nose-Hoover. A temperatura iônica do sistema foi fixada em 310K no ensemble canônico (NVT) com condições periódicas de contorno. O passo da dinâmica foi fixado em 5 unidades atômicas de tempo tanto para equilíbrio quanto para produção. Com o intuito de manter a adiabaticidade a massa fictícia empregada foi de 400 unidades atômicas de massa. O funcional de troca e correlação PBE e pseudopotenciais ultrasoft de

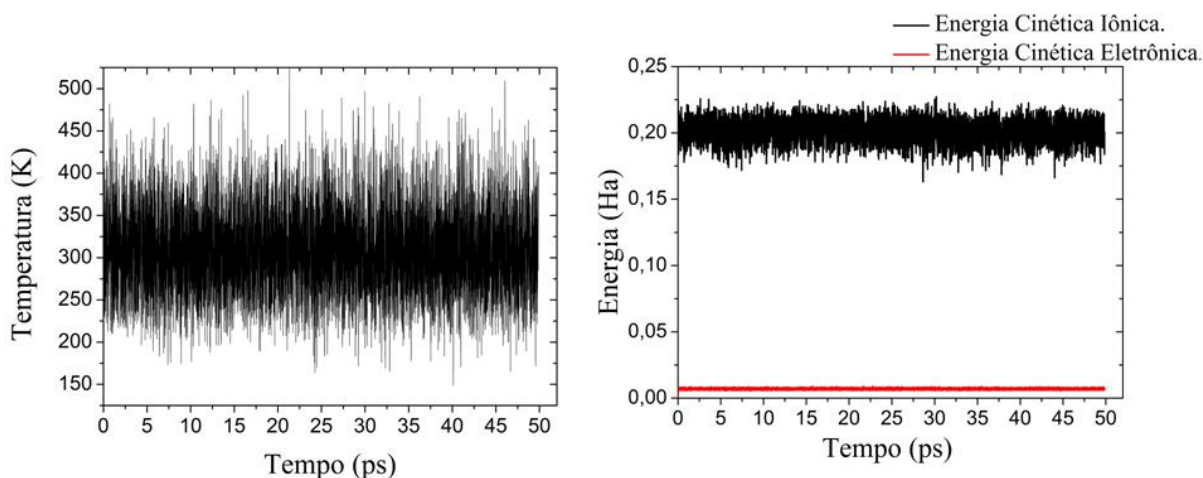


Vanderbilt foram usados para descrever o caroço dos átomos. As funções de onda dos elétrons de valência foram expandidas usando ondas planas com energia de corte de 25Ry. As propriedades de interesse foram analisadas usando o programa ggtea desenvolvido pelo grupo de Química Teórica e Estrutural de Anáplis (gQTEA). Também foram realizados cálculos de estrutura eletrônica através da teoria funcional da densidade utilizando o funcional híbrido de correlação e troca PBE com um conjunto de bases 6-311++G (d,p) á nível de comparação.

Resultados e Discussão

A Figura 1 mostra o controle da temperatura e o controle da adiabaticidade durante a simulação da DMCP, o período de simulação foi de aproximadamente 50ps. Observa-se que a temperatura variou consideravelmente, porém percebe-se que a temperatura se manteve em torno de 310K, como foi determinado. As oscilações já eram esperadas, pois o sistema estudado neste caso é consideravelmente pequeno, permitindo que os átomos se movimentem com um maior grau de liberdade e velocidade, afetando diretamente na temperatura. O valor da massa fictícia (μ) propiciou a função de onda eletrônica uma rápida adaptação às novas posições nucleares a cada novo passo, nota-se que a energia cinética iônica e a energia cinética eletrônica fictícia mantiveram-se bem separadas, mantendo a adiabaticidade, ou seja, não houve troca de energia entre os subsistemas, isto indica que os elétrons permanecem no estado fundamental, matendo-se na superfície de Born-Oppenheimer.

Figura1: Variação da temperatura e variação da energia em função do tempo de simulação, respectivamente.

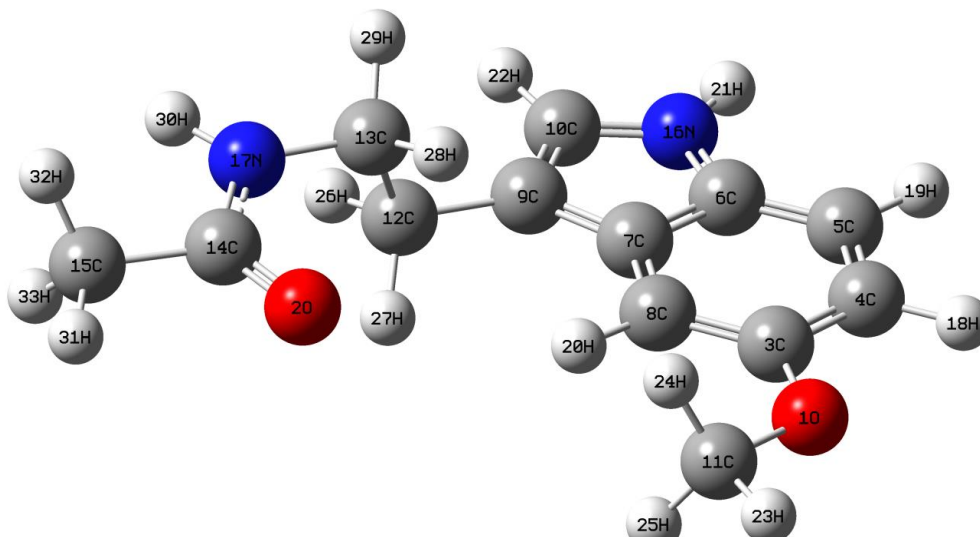


A Figura 2 mostra a estrutura da molécula de melatonina, bem como a respectiva numeração adotada nos cálculos. Os cálculos das diferenças percentuais absolutas para os parâmetros geométricos foram feitos usando a Equação:

$$Da = \frac{|\chi_I - \chi_{II}|}{\chi_I} \times (100\%),$$

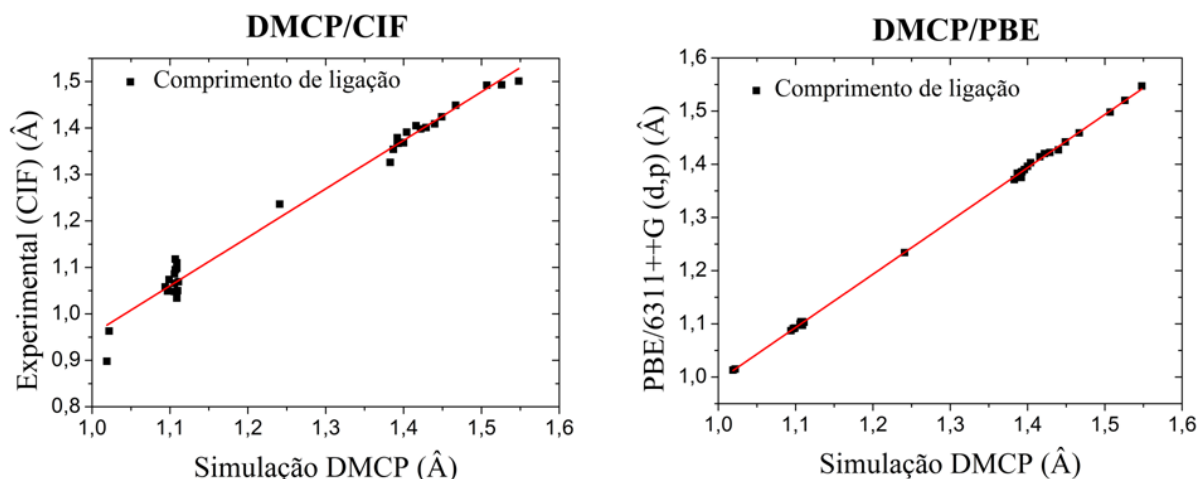
Onde χ_I representa o valor médio obtido pelo modelo teórico de simulação DMCP e χ_{II} o valor utilizado como referência. O valor utilizado como referência (CIF) são valores experimentais obtidos por William G. Quarles *et al.* através de difração de raio-X onde também foi determinado a conformação da molécula de melatonina (QUARLES, G. W.; TEMPLETON, H. D.; ZALKIN, A. 1974). Para a comparação entre os dois métodos teóricos (DMPC e PBE/6-311++G(d,p)) o valor utilizado como referência são os resultados obtidos pelo método de cálculo estático.

Figura 2: Representação gráfica da melatonina com a respectiva numeração atômica adotada nos cálculos.



Os gráficos da Figura 3 apresentam a relação entre os resultados da simulação de DMCP com resultado experimental e resultado teórico, respectivamente, para o comprimento de ligação.

Figura 3: Relação entre resultados da simulação de DMCP com resultado experimental e resultado teórico, respectivamente, para o comprimento de ligação.

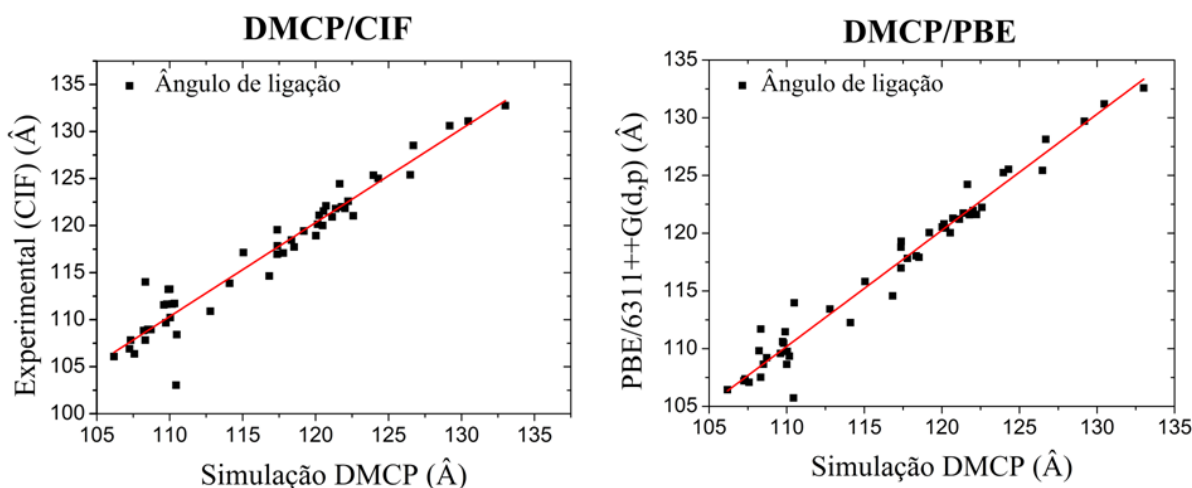


Observa-se uma boa concordância entre os resultados obtidos pela simulação de DMCP e resultados experimentais obtidos através de difração de raio-X. As maiores variações (pontos que estão mais distantes da função linear) foram aquelas em que átomos de hidrogênio estavam envolvidos, pois o método de difração de

raio-X não é capaz de determinar distâncias em que átomos de H estão envolvidos, sendo elas determinadas a partir do banco de dados. Logo, os comprimentos de ligação no qual átomos de H estiverem envolvidos não serão considerados nos cálculos de diferença absoluta para resultados experimental (CIF). A média da diferença absoluta entre DMCP e CIF foi de 1,78%, apesar de observar alguns valores relativamente altos, chegando até 4,12% para a ligação N17-C14. Em relação aos cálculos teóricos realizados neste trabalho (simulação DMCP e PBE), os resultados obtidos por estes métodos são bastante semelhantes, inclusive aqueles em que átomos de hidrogênio estavam envolvidos com uma media da diferença absoluta de 0,53%.

A comparação entre os resultados da simulação de DMCP com resultado experimental e resultado teórico, respectivamente, para o ângulo de ligação, estão representados pelos gráficos da Figura 4.

Figura 4: Relação entre resultados da simulação de DMCP com resultado experimental e resultado teórico, respectivamente, para ângulo de ligação.



A relação entre os ângulos de ligação teóricos e experimental também são bastante semelhantes. Comparando os resultados obtidos pelo método de simulação de DMCP com os resultados obtidos pelo método experimental, observa-se uma média de diferença absoluta de 0,69%. Em relação aos resultados obtidos pelos métodos teóricos (CPMD e PBE), a média de diferença absoluta entre eles foi de 0,84%.



Em outros dois estudos cristalográficos, de difração de raio-X, também foram encontrados valores para comprimentos de ligação e ângulos de ligação bem próximos aos encontrados neste trabalho (WAKAHAR, A., FUJIWARA, T., TOMITA, K., 1972) (MOSTAD, A., ROMMING, C., 1974). Em trabalhos mais recentes, Gurpreet Singh *et al.* determinou os comprimentos de ligação através da teoria funcional de densidade com o funcional de correlação e troca B3LYP e conjuntos de base 6-31+G(d, p) e 6-311++G, os resultados também foram bastante semelhantes aos deste trabalho, inclusive aqueles em que os átomos de hidrogênio estavam envolvidos (SINGH, G. *et al.* 2014). Guillermo Diaz Fleming *et al.*, também obteve valores para os comprimentos de ligação e alguns ângulos de ligação, que neste caso são: C3-C4-C5, C12-C13-N17, C13-N17-C14, O2-C14-C15, C11-O1-C3, C8-C7-C9, C6-N16-C10, através da teoria funcional de densidade (DFT) com o funcional B3LYP, em combinação com o conjunto de base 6-311++G, os resultados também são muito semelhantes, porém os valores para os comprimentos de ligação e ângulos de ligação foram somente entre carbono, nitrogênio e oxigênio (FLEMING *et al.*, 2015). Assim, a semelhança entre estes resultados mostra que a simulação DMCP é um excelente método e de alto nível, uma vez que levam em consideração o ambiente molecular e a evolução temporal do sistema.

Considerações Finais

Os cálculos dos parâmetros geométricos, tais como comprimentos de ligação e ângulos de ligação para a molécula de melatonina realizados neste trabalho através da DMCP estão em ótima concordância com resultados obtidos experimentalmente através de difração de raio-X e também com outros trabalhos realizados através de cálculos de estrutura eletrônica. A semelhança entre estes resultados mostra que a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello é uma ferramenta útil no estudo conformacional a nível microscópico, uma vez que consegue reproduzir a melhor conformação da molécula em tempo real. Espera-se com este estudo, tornar os dados mais realísticos a fim de entender melhor sobre a estrutura-atividade do sistema.



Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).
Ao Centro de Computação de Alto Desempenho da Universidade Estadual de Goiás. (fonte: Arial, 10).

Referências

CPMD - An ab initio Electronic Structure and Molecular Dynamics Program.

Versão 4. 1. 0. Copyright IBM Corp 1990-2015, Copyright MPI für Festkörperforschung Stuttgart 1997-2001. <http://www.cpmd.org/>. 2015.

FLEMING, D. G.; KOCH, R.; PEREZ, M. J.; CABRERA, L. J. **Raman and SERS study of N-acetyl-5-methoxytryptamine, melatonin -The influence of the different molecular fragments on the SERS effect Dedicated to the memory of Dennis P. Strommen.** Vibrational Spectroscopy. Vol. 80, p. 70–78, 2015.

GUNASEKARANA, S.; BALAJIA, A. R.; KUMARESANB, S.; ANANDB, G.; SRINIVASAN, S. **Experimental and theoretical investigations of spectroscopic properties of N-acetyl-5-methoxytryptamine.** Canadian Journal of Analytical Sciences and Spectroscopy. Vol. 53, Issue 4, p. 150-162, 2008.

MARX, D.; HUTTER, J. **Ab initio molecular dynamics: basic theory and advanced methods.** Cambridge University Press, 2009.

MOSTAD, A.; ROMMING, C. **The Crystal and Molecular Structure of N-Acetyl-5-methoxy-tryptamine (Melatonin).** Acta Chemica Scandinavica. Vol. 28b, p. 564-572, 1974.

QUARLES, G. W.; TEMPLETON, H. D.; ZALKIN, A. **The Crystal and Molecular Structure of Melatonin*.** Acta Cryst. Vol. B24, p. 99-103, 1974.

RAPAPORT, C. D. **The Art of Molecular Dynamics Simulation.** Cambridge University Press. Second Edition, 2004.

REITER, J. R. **Pineal Melatonin: Cell Biology of Its Synthesis and of Its Physiological Interactions*.** Endocrine Reviews. Vol. 12, Issue 2, p. 151-180, 1991.



REITER, J. R. **Melatonin: clinical relevance.** Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. Vol. 17, Issue 2, p. 273-285, 2003.

SINGH, G.; ABBAS, M. J.; DOGRA, D. S.; SACHDEVA, R.; RAI, B.; TRIPATHI, S.K.; PRAKASH, S.; SATHE, V.; SAINI, G. S. S. **Vibrational and electronic spectroscopic studies of melatonin.** Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. Vol. 118, p. 73–81, 2014.

VASILESCU, D.; BROCH, H. **Quantum molecular modeling of melatonin.** Journal of Molecular Structure: THEOCHEM. Vol. 460, Issues 1–3, p. 191-205, 1999.

VAUGHAN, M. G.; PELHAM, W. R.; PANG, F. S.; LOUGHLIN, L. L.; WILSON, M. K.; SANDOCK, L. K.; VAUGHAN, K. M.; KOSLOW, H. S.; REITER, J. R. **Nocturnal Elevation of Plasma Melatonin and Urinary 5-Hydroxyindoleacetic Acid in Young Men: Attempts at Modification by Brief Changes in Environmental Lighting and Sleep and by Autonomic Drugs.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Vol. 42, Issue 4, p. 752-764, 1976.

WAKAHAR, A.; FUJIWARA, T.; TOMITA, K. **The crystal and molecular structure of melatonin, n-acetyl-5-methoxytryptamine.** Chemical Society of Japan. p. 1139-114, 1972.