

ESTUDO DOS COMPRIMENTOS DE LIGAÇÃO DA FORMA CETÔNICA DA CURCUMINA NO VÁCUO USANDO DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO

Eduardo Martins Toledo¹
Solemar Silva Oliveira²

Resumo

A curcumina é um pigmento amarelo-laranja extraído do rizoma da planta *Curcuma longa* L. Tem-se destacado por apresentar um amplo potencial terapêutico, com atividade antibacteriana, anti-inflamatória, antioxidante, pró-apoptótica, quimiopreventiva, anticarcinogênica entre outras. Apesar das diversas propriedades biológicas identificadas, existem poucos estudos teóricos sobre este candidato a fármaco. Nesse sentido, o presente trabalho objetivou-se no estudo dos comprimentos de ligação da forma cetônica da curcumina no vácuo, utilizando o método de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello. Para os cálculos, a molécula foi disposta em uma caixa cúbica, com dimensões de 23 Å. O funcional de energia de troca e correlação foi modelado usando o funcional do gradiente corrigido PBE. Os elétrons do núcleo foram tratados com pseudopotenciais *ultrasolf* de Vanderbilt, e os de valência foram representados pelo conjunto de funções de base em ondas planas, truncadas em energia cinética de corte de 20 Ry. As simulações de DMCP foram realizadas a 300 K, com um passo de integração de 6,0 *a.t.u.* e massa fictícia de 500 *a.u.* Os resultados mostram uma boa concordância com as propriedades estruturais da forma cetônica da curcumina determinadas por outros métodos teóricos. Este estudo contribui para a compreensão inicial das propriedades estruturais da forma cetônica da curcumina.

Palavras chave: Car-Parrinello, propriedades estruturais, curcumina.

STUDY OF THE LENGTH OF LEAD KETONE FORM OF CURCUMIN IN VACUUM USING MOLECULAR DYNAMICS OF CAR-PARRINELLO

Abstract

Curcumin is a yellow - orange pigment extracted from the rhizome of the plant *Curcuma longa* L. It has been highlighted by presenting a broad therapeutic potential, with antibacterial, anti - inflammatory, antioxidant, pro-apoptotic, chemo preventive, ant carcinogenic and others. Despite the identified several biological properties, there are few theoretical studies on this drug candidate. In this sense, the present work aimed to study the bond lengths of the keto form of curcumin in vacuum, using the method of molecular dynamics Car-Parrinello. For the calculations, the molecule was prepared in a cubic box with dimensions of 23 Å. The energy functional for exchange and correlation was modeled using the gradient corrected functional PBE. The core electrons were treated with ultrasolf Vanderbilt pseudopotentials, and the valence were represented by the set of basis functions in plane waves, truncated into kinetic energy cutoff of 20 Ry. DMCP simulations were performed at 300 K with an integration step of 6.0 cur and fictitious mass of 500 a.u. The results show a good agreement with the structural properties of the keto form of curcumin determined by other theoretical methods.

¹Faculdade Evangélica de Goianésia - eduardomtoledo@gmail.com

²Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis –QTEA; UnUCET; UEG

This study contributes to the initial understanding of the structural properties of the keto form of curcumin.

Keywords: Car-Parrinello, structural properties, curcumin.

1. Introdução

Nos últimos anos, um amplo número de plantas e seus compostos, tais como os polifenóis, tem recebido grande atenção por apresentarem propriedades que os fazem atuar sobre sistemas biológicos provocando efeitos específicos. Dentre os diversos compostos que compõem o grupo dos polifenóis, a curcumina, que é um pigmento amarelo-laranja extraído em maior proporção dos rizomas secos da planta cúrcuma, tem se destacado por apresentar um grande potencial na prevenção e no tratamento de uma variedade de doenças.

A curcumina foi isolada pela primeira vez em 1815 por Vogel e Pelletier (VOGEL & PELLETIER, 1818) do rizoma da planta *Curcuma longa* L. e obtida na forma cristalina em 1870 por Daube (DAUBE, 1870). Nas décadas seguintes, vários químicos relataram possíveis estruturas para a curcumina. Entretanto, foi apenas em 1910, através de estudos realizados por Lampe e Milobedzka (LAMPE & MILOBEDZKA, 1910) que a estrutura química da curcumina foi identificada e confirmada como [1,7-bis-(hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona] ou diferuloilmetano.

A curcumina foi isolada pela primeira vez em 1815 por Vogel e Pelletier (VOGEL & PELLETIER, 1818) do rizoma da planta *Curcuma longa* L. e obtida na forma cristalina em 1870 por Daube (DAUBE, 1870). Nas décadas seguintes, vários químicos relataram possíveis estruturas para a curcumina. Entretanto, foi apenas em 1910, através de estudos realizados por Lampe e Milobedzka (LAMPE & MILOBEDZKA, 1910) que a estrutura química da curcumina foi identificada e confirmada como [1,7-bis-(hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona] ou diferuloilmetano. Mais tarde, posteriores trabalhos de Lampe e Milobedzka (LAMPE & MILOBEDZKA, 1913) resultaram na síntese do composto.

A curcumina possui fórmula molecular $C_{21}H_{20}O_6$, massa molecular de 368,38 g/mol e ponto de fusão de 179-183°C (BASNET & SKALKO-BASNET, 2011). É um pó praticamente insolúvel em água a pH neutro e parcialmente solúvel em pH alcalino. Sua estrutura química é composta por dois anéis metoxifenois, que são simetricamente ligados em conjugação através da porção β -dicetona, que confere propriedades interessantes para esta molécula. A estrutura β -dicetona é responsável pela transferência intramolecular do átomo de hidrogênio que conduz esta molécula a um tautomerismo ceto-enol.

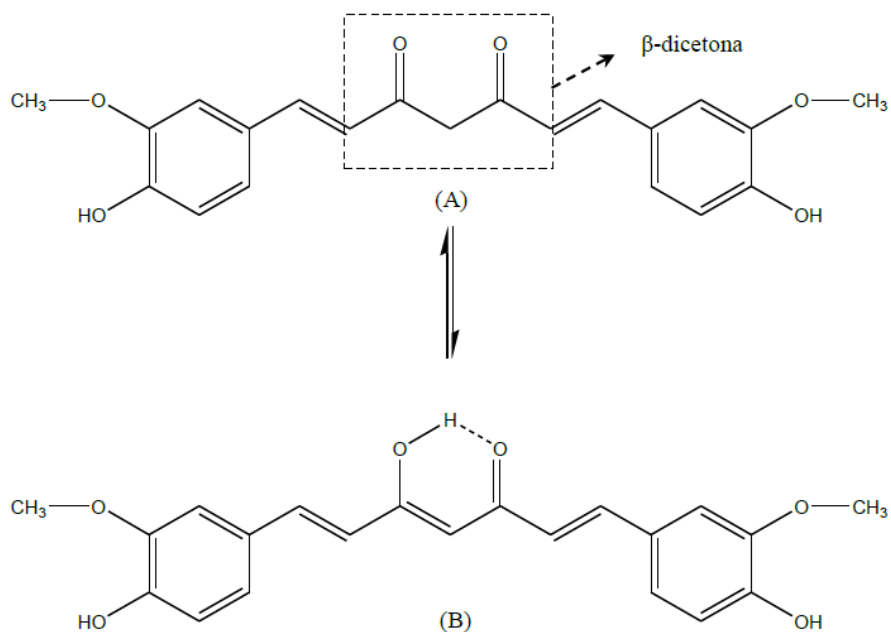


Figura 1. Tautomerismo da curcumina. A) Forma cetônica e B) Forma enólica.

Apesar da curcumina ser utilizada como medicamento para prevenção de doenças, bem como manutenção da juventude e longevidade, há muitos anos pela medicina tradicional indiana e chinesa, as primeiras propriedades biológicas só foram identificadas cientificamente em meados do século XX (SCHRAUFSTÄTTER & BERNT, 1949). Entretanto, o interesse pelo estudo destas propriedades só ganhou efetivo destaque a partir de 1990, quando estudos científicos indicaram que a curcumina é um importante agente anticancerígeno (SINGH & AGGARWAL, 1995).

Uma ampla investigação ao longo das últimas seis décadas indicou que a curcumina possui um grande potencial terapêutico, com atividade anti-inflamatória, antioxidante, pró-apoptótica, quimiopreventiva, quimioterápica e anti-malária (GUPTA et al., 2012). Esse potencial também se estende às doenças crônicas nas quais a inflamação desempenha um papel importante, como doenças neurodegenerativas (mal de *Alzheimer* e mal de *Parkinson*), doenças cardiovasculares, diabetes, alergia, asma, bronquite, doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, isquemia renal, psoríase, esclerodermia, AIDS e cânceres (câncer gastrointestinal, genitúario, cerebrais, ginecológicos, de cabeça e pescoço, melanoma, hematológicos e de osso) (ANAND et al., 2008; AGGARWAL, 2009).

Embora exista uma grande quantidade de trabalhos publicados sobre a curcumina, poucos envolvem estudos teóricos. Um estudo teórico, em especial sobre as propriedades estruturais, é de fundamental importância para à compreensão inicial da relação entre a estrutura e a atividade biológica de um candidato a fármaco.

2. Procedimentos Computacionais

Os cálculos *ab initio* foram efetuados utilizando o código computacional CP implementado no pacote Quantum Espresso (GIANNOZZI et al., 2009). A estrutura eletrônica foi tratada dentro da aproximação do gradiente generalizado (GGA) para a teoria do funcional da densidade (DFT), usando o funcional de troca-correlação Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) (PERDEW et al., 1996). Os elétrons do caroço foram tratados com pseudopotenciais *ultrasoft* de Vanderbilt (VANDERBILT, 1985), enquanto que os elétrons de valência foram representados pelo conjunto de funções de base em ondas planas truncadas em uma energia cinética de corte de 20 Ry. Um parâmetro de massa eletrônica (massa fictícia) de 500 a.u. foi empregado e as equações de movimento foram integradas usando o algoritmo Verlet como passo de tempo de 6.0 a.t.u (0.1452 fs).

A molécula de curcumina foi localizada em uma caixa de dimensões 23.0 Å. A simulação de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello foi realizada a 300 K utilizando o *ensemble* NVT, acoplada a um termostato de Nosé-Hoove (HOOVER, 1985) para os íons com frequência de 50 Thz. As coordenadas atômicas e a velocidade foram coletadas a cada 5.0 passos de tempo durante a trajetória. Após o período de equilíbrio inicial, os dados foram acumulados por mais 32 *ps* para análise. Os parâmetros escolhidos permitiram simular o sistema sem variação significativa na energia cinética da função da onda (energia cinética eletrônica fictícia) e na constante de movimento da lagrangeana de Car-Parrinello (energia conservada).

3. Resultados e Discussão

A Figura 2 mostra a numeração atômica da estrutura química da curcumina adotada para o cálculo. A média dos comprimentos de ligação mais significativos para avaliação dos parâmetros estruturais são apresentados na Tabela 1. Valores teóricos obtidos por cálculos *ab-initio* Hartree-Fock (HF) com conjunto de bases 6-31G++(d,p) e DFT com conjunto de bases 6-311G++(d,p) e funcional de troca e correlação B3LYP também foram incluídos na tabela para efeito de comparação.

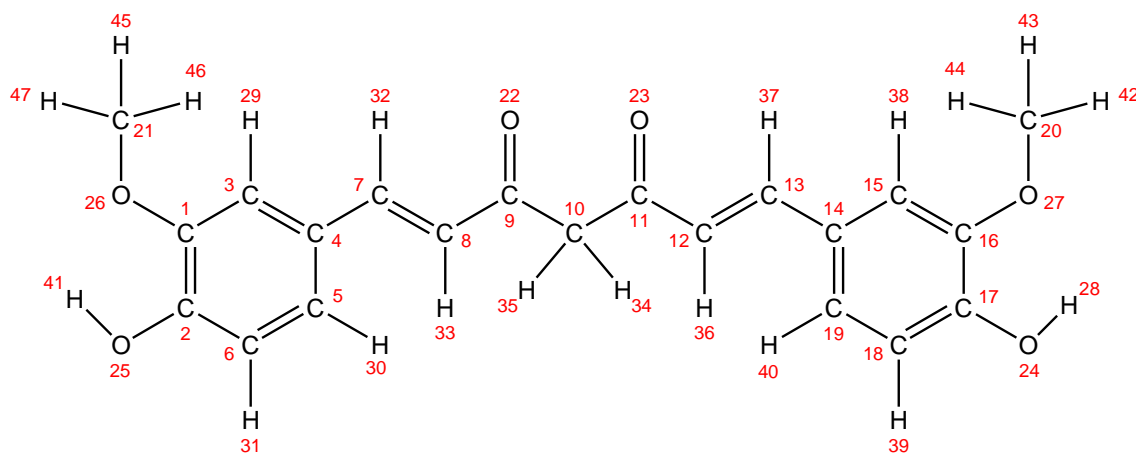


Figura 2. Estrutura química da forma cetônica da curcumina com os átomos rotulados.

Avaliando a Tabela 1, observa-se uma ótima concordância entre os valores obtidos pela simulação de DMCP e cálculos de DFT, com erro absoluto médio percentual de 1,764 %. As maiores diferenças foram observadas para os comprimentos de ligação C1–O26, C21–O26, C20–O27, C17–O24, C16–O27 e C2–O25 com diferenças percentuais respectivamente iguais a 3,685 %, 3,265 %, 3,134 %, 2,926 %, 2,859 % e 2,05%. Percebe-se que as maiores discordâncias estão relacionadas aos átomos de carbono ligados a oxigênio do grupo hidroxila e dos grupos metoxila e que possivelmente devem-se a deficiência de um dos funcionais em tratar átomos muito eletronegativos.

Tabela 1. Valores dos comprimentos de ligação obtidos pelo método de DMCP (valores médios), HF e DFT, para a forma cetônica da curcumina. A diferença percentual refere-se apenas a comparação entre os valores obtidos pelo método de DMCP e DFT.

Átomos	Comprimento de Ligação (Å)			Diferença (%)
	DMCP ^a	HF ^b	DFT ^c	
C1 – C2	1,430 ± 0,029	1,402	1,412	1,259
C1 – C3	1,407 ± 0,029	1,380	1,390	1,208
C1 – O26	1,411 ± 0,033	1,345	1,359	3,685
C2 – C6	1,415 ± 0,029	1,381	1,393	1,555
C2 – O25	1,395 ± 0,031	1,346	1,360	2,509
C3 – C4	1,432 ± 0,029	1,403	1,411	1,466
C3 – H29	1,102 ± 0,026	1,073	1,082	1,815
C4 – C5	1,428 ± 0,029	1,385	1,401	1,891
C4 – C7	1,470 ± 0,031	1,471	1,456	0,952
C5 – C6	1,408 ± 0,028	1,388	1,389	1,349
C5 – H30	1,102 ± 0,033	1,074	1,083	1,724
C6 – H31	1,103 ± 0,032	1,077	1,086	1,541
C7 – C8	1,371 ± 0,024	1,332	1,348	1,678
C7 – H32	1,109 ± 0,034	1,077	1,088	1,894

Átomos	Comprimento de Ligação (Å)			Diferença (%)
	DMCP ^a	HF ^b	DFT ^c	
C8 – C9	1,495 ± 0,032	1,482	1,475	1,338
C8 – H33	1,104 ± 0,031	1,075	1,084	1,812
C9 – C10	1,553 ± 0,037	1,525	1,533	1,288
C9 – O22	1,246 ± 0,022	1,199	1,221	2,006
C10 – C11	1,553 ± 0,038	1,525	1,534	1,223
C10 – H34	1,112 ± 0,030	1,083	1,091	1,888
C10 – H35	1,110 ± 0,028	1,083	1,092	1,622
C11 – C12	1,495 ± 0,032	1,482	1,475	1,338
C11 – O23	1,245 ± 0,021	1,199	1,221	1,928
C12 – C13	1,371 ± 0,022	1,332	1,348	1,678
C12 – H36	1,103 ± 0,026	1,075	1,084	1,723
C13 – C14	1,471 ± 0,030	1,471	1,456	1,020
C13 – H37	1,107 ± 0,026	1,077	1,088	1,716
C14 – C15	1,431 ± 0,028	1,403	1,411	1,398
C14 – C19	1,425 ± 0,028	1,385	1,401	1,684
C15 – C16	1,411 ± 0,028	1,380	1,390	1,488
C15 – H38	1,101 ± 0,029	1,073	1,082	1,726
C16 – C17	1,432 ± 0,028	1,402	1,412	1,397
C16 – O27	1,399 ± 0,032	1,345	1,359	2,859
C17 – C18	1,416 ± 0,027	1,381	1,393	1,624
C17 – O24	1,401 ± 0,031	1,346	1,360	2,926
C18 – C19	1,408 ± 0,028	1,388	1,389	1,349
C18 – H39	1,105 ± 0,031	1,077	1,086	1,719
C19 – H40	1,102 ± 0,032	1,074	1,083	1,724
C20 – O27	1,468 ± 0,037	1,400	1,422	3,134
C20 – H42	1,113 ± 0,032	1,086	1,095	1,617
C20 – H43	1,111 ± 0,030	1,080	1,089	1,980
C20 – H44	1,111 ± 0,034	1,086	1,095	1,440
C21 – O26	1,470 ± 0,037	1,400	1,422	3,265
C21 – H45	1,110 ± 0,030	1,086	1,095	1,351
C21 – H46	1,112 ± 0,032	1,080	1,089	2,068
C21 – H47	1,110 ± 0,028	1,086	1,095	1,351
O24 – H28	0,978 ± 0,026	0,943	0,963	1,534
O25 – H41	0,982 ± 0,024	0,943	0,963	1,935

^a PBE/PW, ^b HF/6-31++Gd,p), ^c B3LYP/6-311++Gd,p).

A Figura 3 apresenta um gráfico com a comparação dos valores de comprimentos de ligação entre os métodos DMCP e DFT.

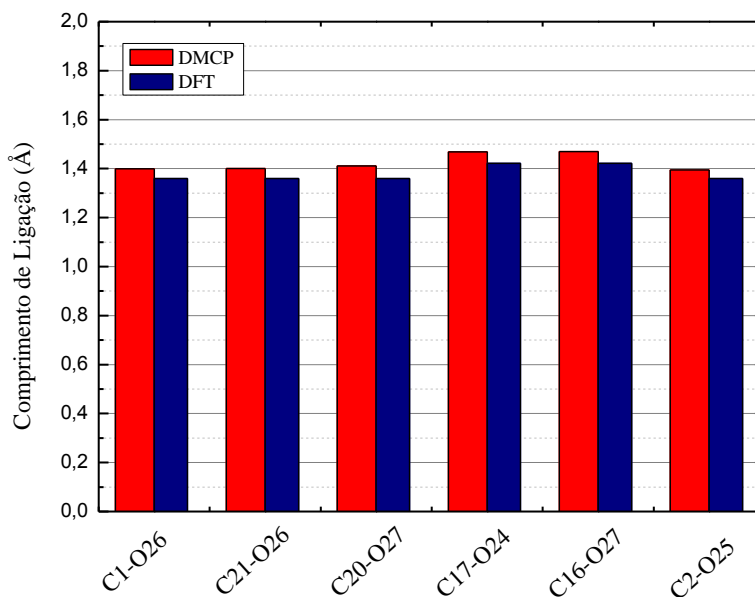


Figura 3. Comparação dos comprimentos de ligação para os métodos DMCP e DFT.

4. Conclusões

Neste trabalho, apresentamos os resultados de um estudo teórico dos comprimentos de ligação da forma cetônica da curcumina no vácuo, através de cálculos *ab initio*s de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello, usando ondas planas e pseudopotenciais *ultrasoft* de Vanderbilt. Comparamos os resultados dos ligações de ligação obtidos através do método de DMCP com resultados teóricos com o método DFT (B3LYP), para a forma cetônica e observamos uma boa concordância; com erro absoluto médio de 1,765 %. As maiores diferenças percentuais observados, envolvem os grupos metoxila e hidroxila da molécula.

O estudo dos comprimentos de ligação da forma cetônica da curcumina realizado neste trabalho contribui para a compreensão inicial de uma das propriedades estruturais desta molécula.

5. Agradecimento

Os autores gostariam de agradecer Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pelo apoio financeiro, ao Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA) e ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares (PMCM) da Universidade Estadual de Goiás (UEG).

6. Referências Bibliográficas

AGGARWAL, B. B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 41, n. 1, p. 40-59, Jan 2009.

ANAND, P.; SUNDARAM, C.; JHURANI, S.; KUNNUMAKKARA, A. B.; AGGARWAL, B. B. Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution. **Cancer Lett**, v. 267, n. 1, p. 133-64, 2008.

BASNET, P.; SKALKO-BASNET, N. Curcumin: an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. **Molecules**, v. 16, n. 6, p. 4567-98, 2011.

DAUBE, F. W. Ueber Curcumin, den Farbstoff der Curcumawurzel. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 3, n. 1, p. 609-613, 1870.

GIANNOZZI, P.; BARONI, S.; BONINI, N.; CALANDRA, M.; CAR, R.; CAVAZZONI, C.; CERESOLI, D.; CHIAROTTI, G. L.; COCOCCIONI, M.; DABO, I.; DAL CORSO, A.; FABRIS, S.; FRATESI, G.; DE GIRONCOLI, S.; GEBAUER, R.; GERSTMANN, U.; GOUGOUSSIS, C.; KOKALJ, A.; LAZZERI, M.; MARTIN-SAMOS, L.; MARZARI, N.; MAURI, F.; MAZZARELLO, R.; PAOLINI, S.; PASQUARELLO, A.; PAULATTO, L.; SBRACCIA, C.; SCANDOLO, S.; SCLAUZERO, G.; SEITSONEN, A. P.; SMOGUNOV, A.; UMARI, P.; WENTZCOVITCH, R. M. QUANTUM ESPRESSO: a modular and open-source software project for quantum simulations of materials. **Journal of Physics: Condensed Matter**, v. 21, p. 395502, 2009.

GUPTA, S. C.; PATCHVA, S.; KOH, W.; AGGARWAL, B. B. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 39, n. 3, p. 283-99, 2012.

HOOVER, W. G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. **Physics Review A**, v. 31, p. 1695-1697, 1985.

LAMPE, V.; MILOBEDZKA, J. Structure of curcumin. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 43, p. 2163-2170, 1910.

_____. Studien über Curcumin. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 46, n. 2, p. 2235-2240, 1913.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. **Physical Review Letters**, v. 77, p. 3865-3868, 1996.

SCHRAUFSTÄTTER, E.; BERNT, H. Antibacterial Action of Curcumin and Related Compounds. **Nature**, v. 164, p. 456-457, 1949.

SINGH, S.; AGGARWAL, B. B. Activation of Transcription Factor NF- κ B Is Suppressed by Curcumin (Diferuloylmethane). **The Journal of Biological Chemistry**, v. 270, p. 24995–25000, 1995.

VANDERBILT, D. Optimally smooth norm-conserving pseudopotentials. **Physical Review B**, v. 32, n. 12, p. 8412-8415, 1985.

VOGEL, H. A.; PELLETIER, J. 10 Curcumin-biological and medicinal properties. **J. Pharm.**, v. 2, p. 50-50, 1818.