

WELLINGTON RODRIGUES GUIMARÃES

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DAS
HIDROXIAPATITAS**

Campo Grande

2015

WELLINGTON RODRIGUES GUIMARÃES

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DAS
HIDROXIAPATITAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para a obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Petr Melnikov

Co-Orientador: Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento

CAMPO GRANDE

2015

FOLHA DE APROVAÇÃO

WELLINGTON RODRIGUES GUIMARÃES

MODELAGEM COMPUTACIONAL DAS HIDROXIAPATITAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para a obtenção do título de Doutor.

Resultado _____

Campo Grande (MS), _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

- Prof. Dr. Petr Melnikov

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

- Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

- Prof. Dr. Augustin Malzac

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

- Prof. Dr. Flavio Aristone

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

- Prof. Dr. Marco Antônio Utrera Martines

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

- Prof.^a Dra. Rosângela Silva Rigo

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

- Prof.^a Dra. Lourdes Zélia Zanoni Consolo

*Dedico este trabalho aos meus familiares, amigos e
ao grande cientista Professor Dr. Petr Melnikov.*

AGRADECIMENTOS

Durante a realização deste trabalho eu contei com a colaboração direta ou indireta de um grupo muito grande de pessoas, às quais sou profundamente grato. Sendo assim, gostaria de agradecer:

Ao meu orientador Prof. Dr. Petr Melnikov, por me aceitar como orientado, pela amizade, pela plena dedicação e profissionalismo na execução deste trabalho, pela compreensão nos momentos de dificuldades e por compartilhar seu vasto conhecimento com tanta generosidade.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento, pela orientação, pela amizade, por dividir seus conhecimentos sempre dando apoio e incentivo para que os objetivos fossem atingidos com a precisão e qualidade requeridas.

A Prof.^a Dra. Lourdes Zélia Zanoni Consolo, pela amizade, pelas contribuições ao meu conhecimento na área da Medicina e sugestões na elaboração da tese.

Ao Coordenador do Programa Prof. Dr. Ricardo Dutra Aydos, pela boa disposição, paciência e orientações durante o processo de elaboração da tese.

Ao Prof. Dr. Sergey V. Dorozhkin, pelas valiosas sugestões durante a etapa de revisão da literatura.

Ao Doutorando Anderson Fernandes da Silva, pela amizade e principalmente discussões produtivas no campo das Ciências Biológicas e Saúde.

Ao Prof. Dr. Renato Vitalino Gonçalves pela amizade e companheirismo.

Ao Dr. André Luiz Rainho Teixeira, pelas discussões, amizade, respeito, companheirismo, dedicação e incentivos.

Ao Me. Yuri Yasuo Noguchi, pela amizade, companheirismo, discussões e conselhos durante todos esses anos.

A Revisora Prof. Esp. Miriam Benez Martins de Castro, pela amizade, pelas correções, sugestões e principalmente pelo incentivo durante todos esses anos.

Aos professores ministrantes das disciplinas necessárias ao cumprimento dos créditos por contribuírem com meu desenvolvimento acadêmico. Um agradecimento especial

ao Prof. Dr. Danilo Mathias Zanello Guerisoli, que além de haver ministrado a disciplina Biomateriais, contribuiu decisivamente no meu trabalho com sugestões oportunas e pertinentes.

A todos os colaboradores do PPGSD, em especial, a Secretária Sra. Vera Nascimento da Silva e sua Auxiliar, Sra. Áurea Gobi pela paciência e incentivo nos momentos de dificuldades.

A todos os colaboradores da FAMED, em especial (*in memoriam*), a servidora Loadir Aparecida Silva pelo apoio e incentivo nos momentos de dificuldade.

Aos meus colegas alunos do Programa, pelo incentivo e companheirismo durante a realização das disciplinas necessárias à obtenção dos créditos.

Aos meus familiares e amigos (que não há espaço suficiente para listá-los), por estarem ao meu lado em todos os momentos, dando apoio e incentivo. Agradeço a vocês por fazerem parte não só dessa minha conquista, mas também de toda minha trajetória profissional.

A CAPES, FUNDECT (agências de fomento à pesquisa) e a PROPP/UFMS, pelo suporte financeiro e incentivo para a realização deste trabalho.

Finalmente, a todas as pessoas que embora não estejam relacionadas aqui, também contribuíram para a realização desta pesquisa.

LISTA DE TABELAS

Tabela I - Raios iônicos dos principais íons de carga 2 ⁺ de interesse para as hidroxiapatitas	20
Tabela II - Características cristalográficas dos principais fosfatos de cálcio	21
Tabela III - Características cristalográficas dos principais fosfatos de estrôncio.....	24
Tabela IV - Características cristalográficas das soluções sólidas contendo cálcio e estrôncio.....	26
Tabela V - Comparação de capacidade de diferentes métodos da modelagem de hidretos dos elementos do Grupo 5A com os dados de raios-X (distâncias em Å e energias em kcal/mol)	42
Tabela VI - Comparação de modelos de HA e HA substituída por Zn na posição do cálcio central conforme nossos dados e dados da literatura	52
Tabela VII - Distâncias interatômicas (Å) e energias (kcal/mol) dos modelos de hidroxiapatita e hidroxiapatita substituída por Sr, Ba, Ra, Pb e Cd conforme nossos dados	55
Tabela VIII - Distâncias interatômicas (Å) da HA cálcica e hidroxiapatitas substituída por Sr, Ba, Ra, Pb e Cd conforme as fontes literárias	56
Tabela IX - Distâncias interatômicas (Å), ângulo tetraédrico (°) e energia (kcal/mol) dos modelos de HA clássica e Sr-HA com troca do ânion PO ₄ por AsO ₄ e VO ₄ , conforme nossos dados	60
Tabela X - Distâncias interatômicas (Å) e ângulo tetraédrico (°) da HA clássica e Sr-HA com troca do ânion PO ₄ por AsO ₄ e VO ₄ , conforme as fontes literárias.....	61
Tabela XI - Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energias (kcal/mol) para as variedades do tricálcio fosfato (whitlockita), conforme nossos dados	67
Tabela XII - Distâncias interatômicas (Å) e ângulos (°) para as variedades do tricálcio fosfato (whitlockita) pertencentes aos três grupos espaciais, conforme fontes literárias	68

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura geral do osso, de [1] com permissão do autor.	18
Figura 2 - Estrutura da HA sintética. (a) Vista superior e (b) vista lateral.	30
Figura 3 - Modelo representativo da amônia otimizado através do Spartan'14.	41
Figura 4 - Modelo da molécula isolada da hidroxiapatita em relação ao cálcio central, otimizada pelo MM+.	44
Figura 5 - Modelo da hidroxiapatita tendo zinco como substituto na posição do cálcio central.	45
Figura 6 - Modelo da hidroxiapatita tendo berílio como substituto na posição do cálcio central.	47
Figura 7 - Modelo da hidroxiapatita tendo níquel como substituto na posição do cálcio central.	48
Figura 8 - Modelo da hidroxiapatita tendo cobalto como substituto na posição do cálcio central.	48
Figura 9 - Modelo da hidroxiapatita tendo mercúrio como substituto na posição do cálcio central.	50
Figura 10 - Modelo da hidroxiapatita tendo estanho como substituto na posição do cálcio central.	50
Figura 11 - Modelo da hidroxiapatita tendo cádmio como substituto na posição do cálcio central.	53
Figura 12 - Modelo da hidroxiapatita tendo rádio como substituto na posição do cálcio central.	55
Figura 13 - Modelos de arsênio-apatita (a) e vanadato-apatita (b).	58
Figura 14 - Modelo da Sr-HA sem substituições aniônicas.	62
Figura 15 - Modelo da Sr-HA com substituição do ânion PO_4 por AsO_4	62
Figura 16 - Modelo da Sr-HA com substituição do ânion PO_4 por VO_4	63

Figura 17 - Modelos do isômero 1 com três conformers (a), (b) e (c).66

Figura 18 - Modelos do isômero 2 com dois conformers (a) e (b).67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	ADENOSINE TRI-PHOSPHATE
HA	HIDROXIAPATITA
Hex.	HEXAGONAL
ICSD	INORGANIC CRYSTAL STRUCTURE DATABASE
MD	MOLECULAR DYNAMICS
MM	MOLECULAR MECHANICS
Mon.	MONOCLÍNICO
QM	QUANTUM MECHANICS
RMN	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR
Romb.	ROMBOÉDRICO
Sist.	SISTEMA CRISTALINO
Tricl.	TRICLÍNICO

LISTA DE SÍMBOLOS

Å	Angström
a, b, c, α, β e γ	Parâmetros da célula unitária
at%	Porcentagem atômica
°C	Grau Celsius
kcal/mol	Quilocaloria por mol

RESUMO

MODELAGEM COMPUTACIONAL DAS HIDROXIAPATITAS

O presente trabalho foi desenvolvido com o intuito de realizar a modelagem computacional da hidroxiapatita e seus derivados. Este composto na sua forma natural é componente básico do osso humano e ao mesmo tempo, na forma artificial, é usado como um dos melhores materiais ortopédicos. Foram construídos modelos computacionais para a hidroxiapatita na sua forma clássica e substituições catiônicas e aniônicas, levando em conta os raios iônicos adequados, também foram levadas a cabo. A comparação de vários softwares de modelagem disponíveis atualmente mostrou que no caso do arranjo estrutural deste tipo, HyperChem 7.5 com o campo de força MM+ pode ser considerado como melhor instrumento. Foi mostrado que os modelos das hidroxiapatitas substituídas no cátion rendem boas aproximações aos resultados obtidos pela difratometria de raios-X, permitindo preencher os *gaps* na informação estrutural para compostos desconhecidos ou difíceis de serem sintetizados, como no caso da hidroxiapatita contendo o elemento rádio. Por outro lado, os modelos das hidroxiapatitas substituídas nos ânions mostram a capacidade de elementos como arsênio e vanádio de formar tetraedros com parâmetros de rede semelhantes aos encontrados no banco de dados estrutural. Além disso, foi realizada a modelagem da estrutura do tricálcio fosfato comparando o arranjo atômico dos dois isômeros e seus conformers. Como conclusão geral, pode-se dizer que as substituições na matriz $Me_5(TO_4)_3A$ onde Me = metal bivalente, T = não metal formador de tetraedros e A = OH ou halogenetos é um caminho para se obter as combinações desejáveis para aplicações na ortopedia.

Palavras-chave: Hidroxiapatita, Modelagem Computacional.

ABSTRACT

COMPUTATIONAL MODELING OF HYDROXYAPATITES

The present study is aimed to carry out computerized modeling of hydroxyapatite and some derivatives. This compound in its natural form is a basic component of human bone and, at the same time, in its artificial form, is used as one of the best orthopedic materials. The models were built up for both classical and substituted varieties, in which its constituents have been replaced by the cations and anions with suitable ionic radii. The comparison of a number of modeling softwares presently available shows that in the case of such structural arrangements the HyperChem software with MM+ Force Field may be considered as the best resource. It could be shown that the hydroxyapatite models substituted in cation sites render good approximations to the results obtained using X-ray techniques. Thus, one is capable to fill the gap in structural information for the compounds still unknown or difficult to be synthesized. Radium hydroxyapatite is a promising example. On the other hand, the modeling of hydroxyapatites substituted in anion sites allowed to elucidate the capacity of arsenic and vanadium as elements to form tetrahedra with close cell parameters. Further, models of tricalcium phosphate structure have been built in order to compare atomic arrangement of both its isomers and their conformers. It can be added, as a general conclusion, that the substitutions in the matrix $Me_5(TO_4)_3A$ where Me - bivalent metal, T - metalloid forming TO_4 tetrahedra, and A - OH, F, Cl or Br, is a way to obtain the compositions for orthopedic applications.

Key Words: Hydroxyapatite, Computerized Modeling.