

ESTUDO TEÓRICO COMPUTACIONAL DE NANOESTRUTURAS BASEADAS NA ACETILAÇÃO DA QUITINA APLICADAS AO CARREAMENTO DE COMPOSTOS DA CLASSE DAS GIBERELINAS

Marine A. Santos¹, Vitor L. C. D. Silva¹, Augusto C. A. Silva¹

1Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), Departamento de Química, Centro de Educação, Ciências Exatas e Naturais (CECEN)/São Luís, MA, Brasil, CEP: 65055310

marineataide05@gmail.com

Palavras-Chave: Nanopartículas; Giberelinas e Interações não-covalentes.

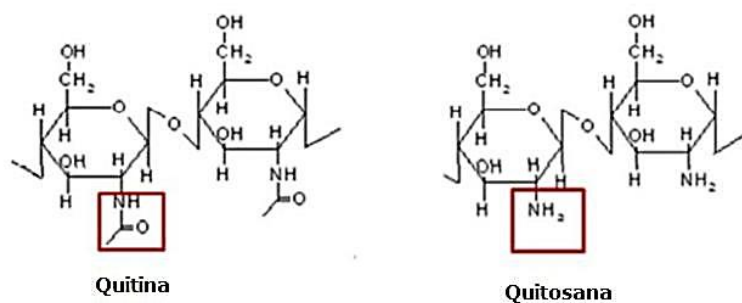
Introdução

A nanotecnologia constitui uma área interdisciplinar da ciência que envolve a manipulação e o controle da matéria em escala nanométrica, compreendida entre 1 e 100 nm (Lines, 2008). Nas últimas décadas, o desenvolvimento de nanopartículas tem despertado interesse científico e tecnológico em razão de suas singularidades, por exemplo: elevada área superficial, reatividade química específica e comportamento eletrônico diferenciado. Essas características tornam as nanopartículas promissoras para aplicações em diversos setores, em especial na indústria farmacêutica, onde polímeros solúveis em água e nanopartículas poliméricas têm sido amplamente investigados como sistemas de liberação controlada de fármacos, devido à sua capacidade de modular propriedades físico-químicas e melhorar a disponibilidade de compostos bioativos (Baharlouei; Rahman, 2022).

No contexto de aplicações em sistemas biológicos, as nanoestruturas de origem orgânica destacam-se em relação às inorgânicas, principalmente devido à menor toxicidade. Entre os biopolímeros mais estudados para aplicações agrícolas, a quitina é um dos compostos orgânicos mais abundantes na natureza, perdendo apenas para a celulose (Kozma; Acharya; Bissessur, 2022). A quitina é comumente extraída do exoesqueleto de crustáceos, insetos, alguns fungos e contém um descarte anual na ordem de bilhões de toneladas (Jin *et al.*, 2021). Estruturalmente, a quitina é um homopolímero constituído por unidades de N-acetil-D-glicosamina conectadas por ligações β -(1 $\rightarrow$ 4), com elevada densidade de grupos funcionais e extensa rede de ligações de hidrogênio (Divya; Jisha, 2018; Jin *et al.*, 2021).

Dessa maneira, a quitosana é obtida pela desacetilação parcial da quitina e diferencia-se desta pela maior quantidade de grupos amino livres (NH₂) (Figura 1).

Figura 1: Diferença entre as estruturas Quitina e Quitosana



Fonte: Adaptado de Lopes & Michereff (2018).

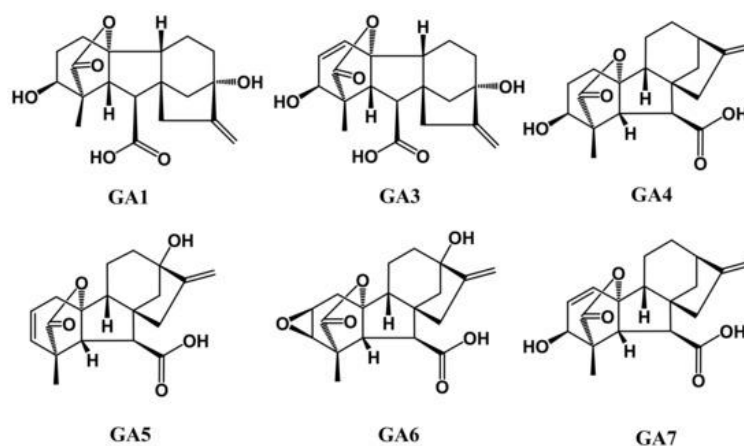
A quitosana apresenta elevada bioadesão, biocompatibilidade e caráter policationico, favorecendo interações iônicas e ligações de hidrogênio sem induzir respostas tóxicas ou imunológicas em tecidos vivos (Ahmad *et al.*, 2020). Assim, os nanocompostos de quitosana têm sido avaliados como meios para liberação de princípios ativos em diversos campos graças à alta biodegradabilidade, custo-benefício, atoxicidade e excelente capacidade de formação de filmes. (Kashyap; Xiang; Heiden, 2015). Desde 1980, a quitosana passou a ser empregada também na agricultura como regulador de crescimento vegetal, condicionador de solo, revestimento de sementes e agente no manejo de doenças (Cabrera *et al.*, 2013).

Posto isso, destacam-se as giberelinas, uma classe de hormônios vegetais pertencentes ao grupo dos terpenos, que regulam processos como alongamento do caule, expansão foliar, na frutificação, na floração e no retardamento de senescência dos tecidos vegetais. Assim, vale pontuar que apenas uma fração apresenta atividade biológica significativa, como a GA₁, GA₃, GA₄, GA₅, GA₆ e GA₇ (Esponsel; Hedden, 2010). Dentre essas, a GA₃, também conhecida como ácido giberélico, é amplamente utilizada na agricultura, devido à sua elevada eficácia fisiológica. A Figura 2 apresenta a ordem a qual cada giberelina foi descoberta e é possível ver a diversidade desses compostos. Recentemente, diversos estudos têm investigado o carregamento e a liberação controlada de giberelinas por meio de diferentes nanomateriais, como redes metal-orgânicas (MOFs), nanoestruturas de lignina (Yang *et al.*, 2021) e nanopartículas de quitosana. A principal vantagem do uso desses sistemas está associada à possibilidade de aumentar a eficiência do transporte, aprimorar a estabilidade das moléculas bioativas e promover maior controle sobre sua liberação no meio biológico. No entanto, ainda são escassos os estudos que descrevem, em nível atômico-molecular, as interações fundamentais responsáveis pela estabilidade desses sistemas, especialmente quando consideram-se simulações computacionais detalhadas.

Nesse contexto, a modelagem molecular e as simulações computacionais atomísticas surgem como ferramentas importantes para a compreensão dos mecanismos de interação entre materiais feitos de nanopartículas poliméricas e moléculas bioativas. Tais abordagens permitem

investigar, detalhadamente, aspectos estruturais, energéticos e termodinâmicos envolvidos no processo de adsorção e estabilização dessas moléculas, fornecendo subsídios teóricos relevantes para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação controlada. Nesse sentido, este projeto propõe o estudo teórico computacional das interações entre nanoestruturas baseadas em quitina e hormônios da classe das giberelinas, visando contribuir para a compreensão dos fatores que promovem a formação e a estabilidade desses complexos supramoleculares.

Figura 2. Estruturas de ácido giberélico (AG).



Fonte: Han *et al.* (2018)

Material e Métodos

Tipo e delineamento da pesquisa

O presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa de natureza teórica e computacional, cujo delineamento baseia-se na aplicação de métodos de modelagem molecular para a investigação das interações intermoleculares entre nanoestruturas poliméricas e hormônios vegetais. Trata-se de um estudo exploratório e descritivo, uma vez que busca compreender, ao nível atômico molecular, os mecanismos envolvidos no transporte de giberelinas por nanoestruturas baseadas em quitosana, temática ainda pouco explorada na literatura.

Procedimentos metodológicos

Inicialmente, foi realizado levantamento bibliográfico em bases de dados nacionais e internacionais sobre nanopartículas orgânicas, quitina, quitosana, hormônios vegetais e métodos computacionais aplicados ao estudo de interações intermoleculares, subsidiando a definição dos modelos teóricos e dos parâmetros empregados. As estruturas das giberelinas (GA₁, GA₃, GA₄, GA₅, GA₆ e GA₇) foram obtidas no banco de dados PubChem. Como modelo da nanoestrutura polimérica, utilizou-se um octâmero de quitosana, no qual foram construídos modelos com graus de acetilação entre 10% e 40%, visando avaliar a influência dos grupos

acetil nas interações com as giberelinas. A preparação e edição das estruturas foram realizadas nos programas Jmol, Avogadro e VESTA.

As estruturas foram submetidas à otimização geométrica pelo método DFTB, utilizando o Hamiltoniano GFN2-xTB implementado no programa xTB (Grimme; Bannwarth; Shushkov, 2017), escolhido pela boa descrição de interações não covalentes em sistemas de médio e grande porte. Em seguida, as interações entre o octâmero de quitosana e as giberelinas foram investigadas em duas etapas. Inicialmente, empregou-se o software Themis para realizar uma varredura conformacional baseada no potencial de Lennard-Jones e nos parâmetros do campo de força OPLS-AA, permitindo selecionar as conformações de menor energia. Posteriormente, os adutos obtidos foram pós-otimizados ao mesmo nível de teoria.

A estabilidade dos complexos foi avaliada por meio da energia de adsorção (ΔE) e da variação da energia livre de Gibbs (ΔG), calculadas para os adutos formados entre a quitosana parcialmente acetilada e as giberelinas, permitindo analisar a estabilidade e a espontaneidade do processo de adsorção em meio aquoso implícito. As etapas seguintes contemplam análises eletrônicas complementares e a investigação de propriedades adicionais dos sistemas estudados, o cálculo utilizado para calcular termodinamicamente os adutos formados foi:

$$E_{ads} = E_{aduto} - (E_{quitosana} + E_{giberelina})$$

$$\Delta G = G_{aduto} - (G_{quitosana} + G_{giberelina})$$

As etapas subsequentes do projeto preveem a ampliação das análises eletrônicas e a investigação de propriedades adicionais dos sistemas estudados, conforme o cronograma estabelecido no plano de trabalho.

Resultados e Discussão

As configurações iniciais entre o octâmero de quitosana e as moléculas da classe das giberelinas foram construídas com o auxílio do software Themis, que realizou uma varredura de superfície ao redor de cada nanopartícula de quitosana do menor grau de acetilação ao maior. Por meio de operações como rotações e precessões, foram identificadas as conformações de menor energia, considerando como pontos iniciais de interação os grupos oxigenados e nitrogenados presentes nas cadeias. Além disso, é importante ressaltar que, à medida que aumenta o grau de acetilação da quitosana sua estrutura torna-se progressivamente mais semelhante à quitina, devido à maior presença de grupos acetamida ao longo da cadeia polimérica. Ou seja, confere alta probabilidade das giberelinas apresentarem adsorção sobre a molécula de quitosana predominantemente mediada por interações intermoleculares envolvendo grupos hidroxila (-OH), sugerindo contribuição de ligações de hidrogênio

(demonstradas na cor azul) e interações eletrostáticas para a estabilização do complexo, representadas pela cor verde.

Simultaneamente, também foi realizado uma identificação da natureza das forças intermoleculares existentes em cada aduto, ou seja, verificar como cada giberelina se comportava perante os diferentes graus de acetilação. Essa identificação aconteceu por meio da análise de interações não covalentes, usando a função RDG (Gradiente de densidade eletrônica reduzido), como é possível ver nas figuras 3, 4, 5 e 6.

Figura 3: Análise das interações não-covalente entre os adutos formados entre a molécula de quitosana 10% e as de giberelinas empregadas no estudo. Na figura as regiões em verde correspondem a forças fracas de van der waals, a em azuis ligações de hidrogênio e em vermelho regiões onde há impedimento estérico entre as estruturas.

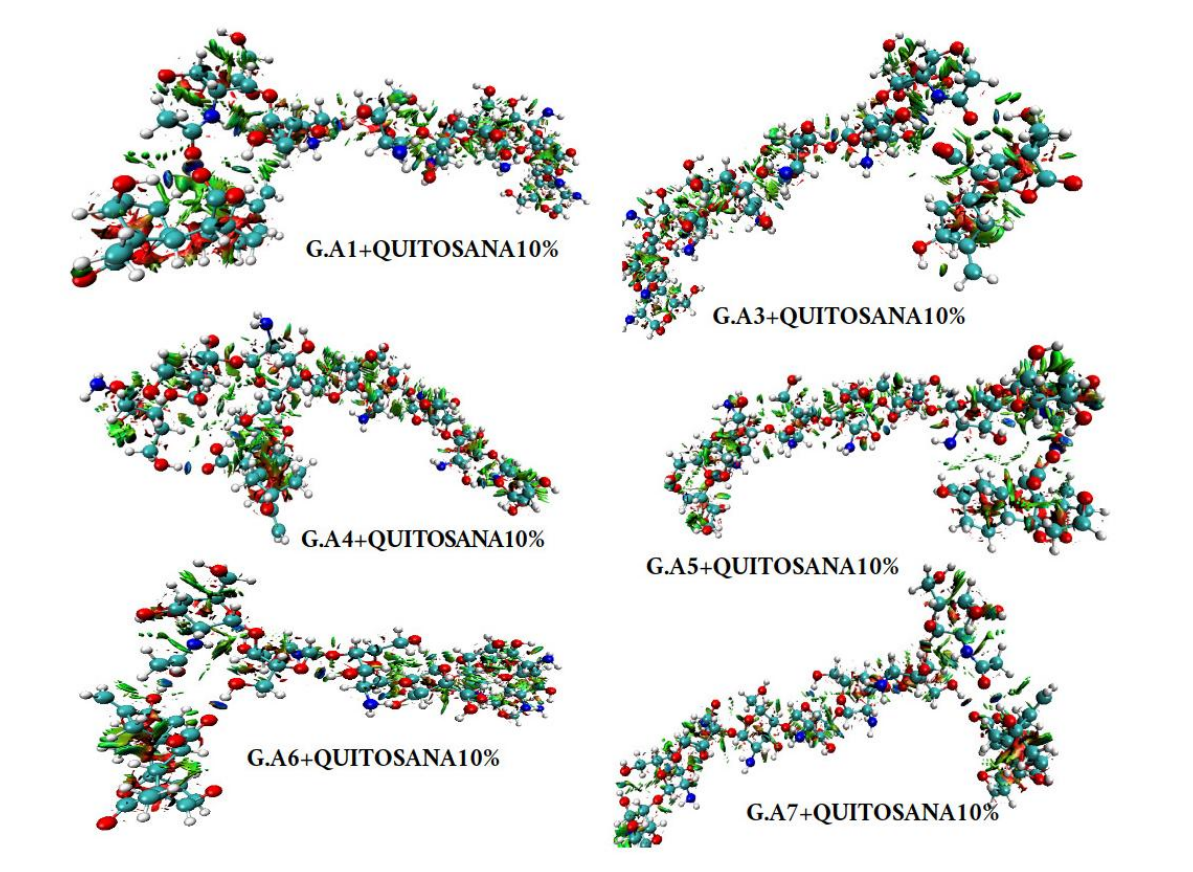


Figura 4: Análise das interações não-covalente entre os adutos formados entre a molécula de quitosana 20% e as de giberelinas.

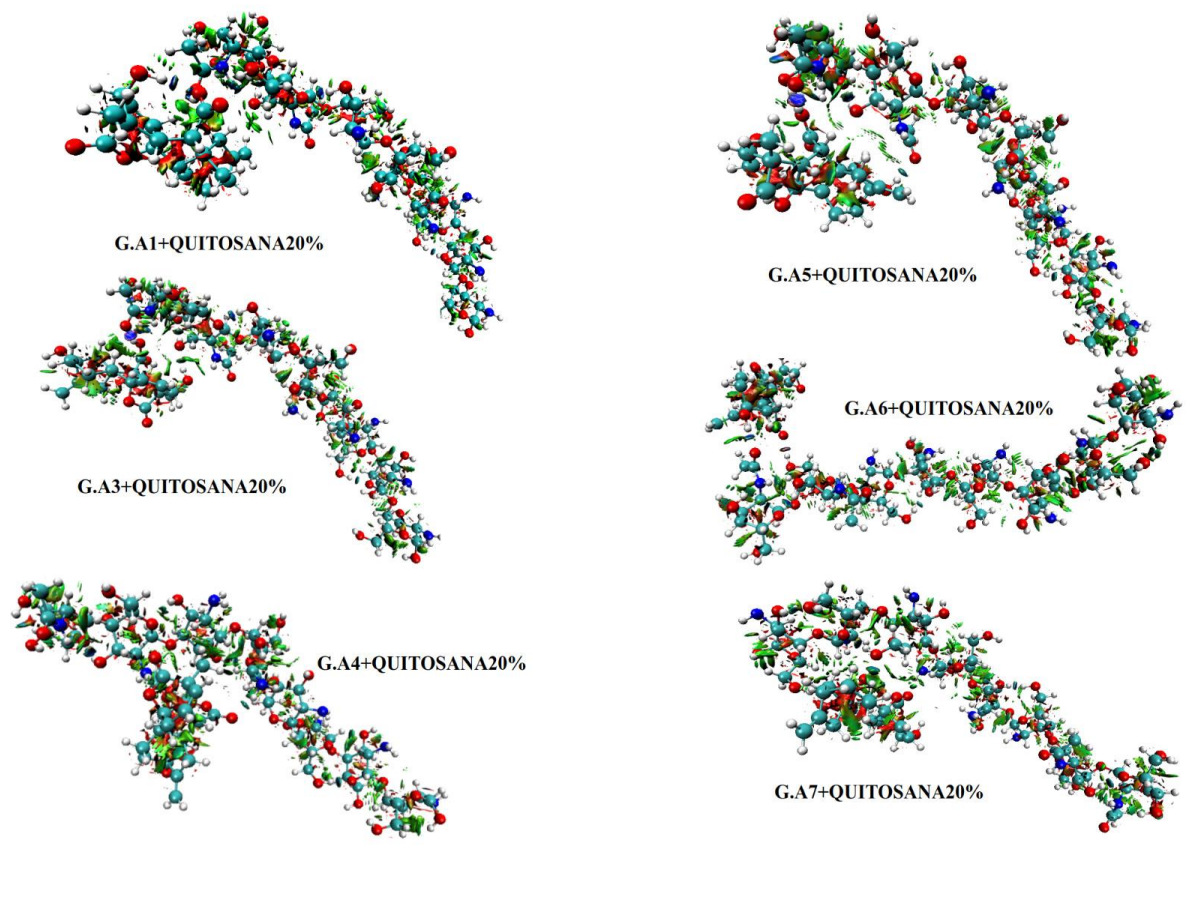


Figura 5: Análise das interações não-covalente entre os adutos formados entre a molécula de quitosana 30% e as de giberelinas.

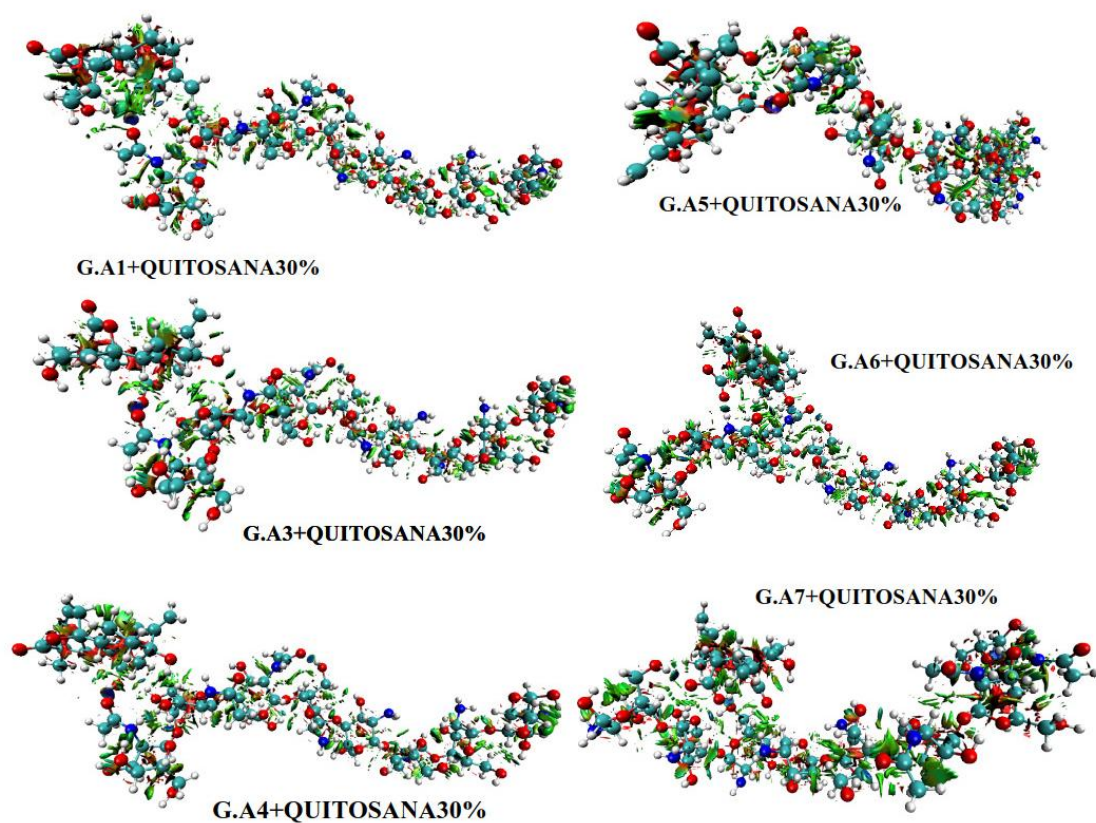
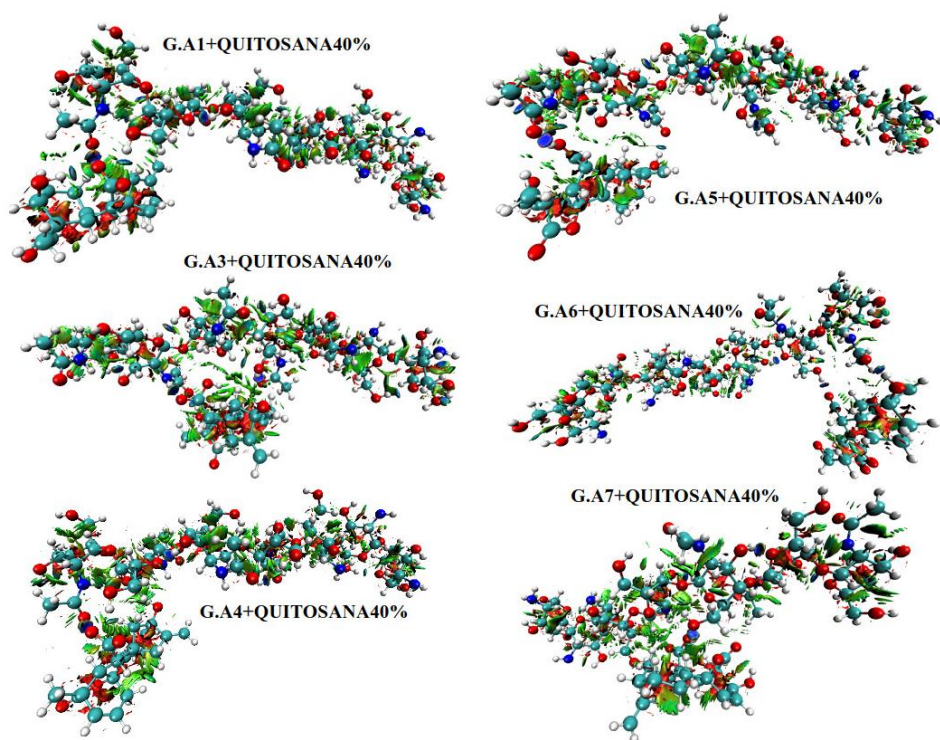


Figura 6: Análise das interações não-covalente entre os adutos formados entre a molécula de quitosana 40% e as de giberelinas.



Para compreender do ponto de vista das interações dos adutos, foram calculados o GAP HOMO-LUMO e as funções termodinâmicas associadas as quais estão estabelecidas na tabela 1.

Tabela 1: Cálculos das propriedades termodinâmicas e eletrônicas dos adutos formados da interação entre cada quitosana após o processo de acetilação e as giberelinas.

COMPOSTOS	ΔG 10%	ΔG 20%	ΔG 30%	ΔG 40%
A1	-21.66	-18.82	-19.2	-19.62
A3	-30.76	-44.99	-34.01	-49.95
A5	-36.78	-44.77	-28.73	-42.93
A6	-15.29	-10.84	-27.42	-9.92
A7	-32.66	-35.21	-27.37	-29.07

Fonte: Autores (2026).

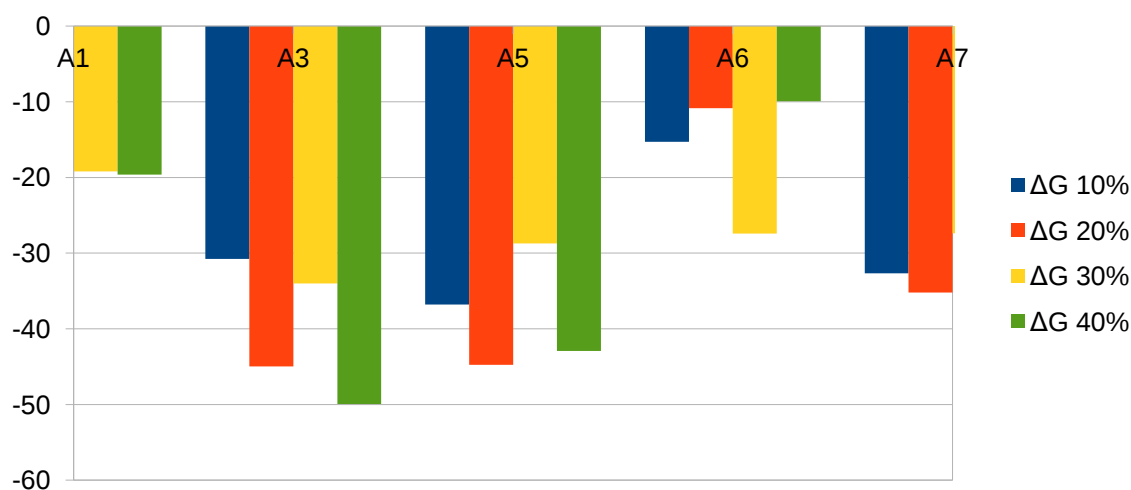
No que se refere às propriedades termodinâmicas, a energia de adsorção (ΔE) apresentou valores negativos para a maioria dos sistemas analisados, indicando que a formação dos adutos é energeticamente favorável sob o ponto de vista entálpico. Entretanto, a magnitude moderada desses valores sugere que o processo é característico de interação não covalente, o que é desejável em sistemas destinados à liberação controlada de hormônios.

A análise da variação da energia livre de Gibbs (ΔG) revelou comportamentos distintos entre as diferentes giberelinas. Enquanto parte dos sistemas apresentou valores negativos indicando tendência à espontaneidade, a giberelina A4 destacou-se por apresentar resultados menos favoráveis quando comparada às demais. Os valores obtidos para ΔG e ΔE associados à GA₄ indicam menor afinidade intermolecular com a nanoestrutura polimérica, sugerindo interação menos estável.

Esse comportamento pode estar relacionado a fatores estruturais específicos da GA₄, tais como a orientação espacial de seus grupos carboxílicos e hidroxilas, que podem dificultar o estabelecimento eficiente de ligações de hidrogênio com os grupos funcionais da quitina/quitosana. Ademais, as diferenças na distribuição eletrônica podem reduzir a bioadesão eletrostática entre a molécula de GA₄ e a superfície do biopolímero.

Assim, embora a maioria das giberelinas estudadas apresente potencial para interação estável com a nanoestrutura, a GA₄ demonstrou desempenho inferior, indicando que sua aplicação em sistemas de carregamento baseados em quitina/quitosana pode exigir ajustes estruturais ou condições específicas para melhorar a eficiência de encapsulamento.

Figura 7: Representação gráfica comparativa dos valores de ΔG (kJ/mol) para as interações entre quitosanas com diferentes graus de acetilação (10%, 20%, 30% e 40%) e as giberelinas A1, A3, A5, A6 e A7.



Fonte: Autores (2026).

Conclusões

Os resultados obtidos até o presente momento indicam que as nanoestruturas baseadas em quitina/quitosana apresentam potencial significativo para o carregamento de giberelinas, conforme evidenciado pelos valores negativos de energia livre de Gibbs (ΔG) e energia de adsorção (ΔE) observados para a maioria dos sistemas avaliados. Tais resultados demonstram que a formação dos adutos é termodinamicamente favorável e predominantemente governada por interações intermoleculares não covalentes, característica desejável em sistemas de liberação controlada.

A análise comparativa entre os diferentes graus de acetilação (10%, 20%, 30% e 40%) revelou influência direta dessa variável na estabilidade dos complexos formados. De modo geral, a quitosana com 20% de acetilação apresentou os valores mais negativos de ΔG para grande parte das giberelinas analisadas, especialmente A3, A5 e A7, como mostrados na Figura 7 acima, ou seja, sugere-se que esse grau intermediário favorece complementaridade estrutural e eletrônica entre o biopolímero e as moléculas bioativas. Esse comportamento pode estar associado ao equilíbrio entre a presença de grupos amino livres e a manutenção de uma organização estrutural adequada da cadeia polimérica.

Por outro lado, observou-se que a giberelina A4 obteve resultados menos favoráveis em comparação às demais, indicando menor afinidade intermolecular com a nanoestrutura polimérica. Tal comportamento sugere que fatores estruturais e eletrônicos específicos dessa molécula influenciam negativamente sua interação com a superfície da quitosana, o que pode

impactar sua eficiência de encapsulamento em sistemas carreadores baseados nesse biopolímero.

Cabe destacar que os resultados correspondem a uma etapa intermediária do projeto. As análises, até o momento, fornecem evidências preliminares sobre o potencial das nanoestruturas estudadas, mas investigações adicionais — incluindo aprofundamento das análises eletrônicas, exploração de graus mais elevados de acetilação e avaliação complementar das interações não covalentes — ainda serão conduzidas conforme o plano de trabalho estabelecido.

Dessa forma, os achados parciais reforçam a viabilidade do uso de nanoestruturas de quitina/quitosana como sistemas carreadores de giberelinas, ao mesmo tempo em que indicam a necessidade de refinamento estrutural e análise comparativa mais ampla para otimização desses sistemas.

Referências

AHMAD, Awais et al. Recent advancement and development of chitin and chitosan-based nanocomposite for drug delivery: critical approach to clinical research. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 13, n. 12, p. 8935-8964, 2020.

BAHARLOUEI, P.; RAHMAN, A. Chitin and Chitosan: Prospective Biomedical Applications in Drug Delivery, Cancer Treatment, and Wound Healing. **Marine Drugs**, v. 20, n. 7, p. 460, jul. 2022.

DIVYA, K.; JISHA, M. S. Chitosan nanoparticles preparation and applications. *Environmental Chemistry Letters*, v. 16, n. 1, p. 101–112, 1 mar. 2018.

Esponsel, V.M.; Hedden, P. Biossíntese e inativação de Giberellin. Em *Hormônios Vegetais* ; Springer: Dordrecht, Países Baixos, 2010; pp. 63–94.

GRIMME, S.; BANNWARTH, C.; SHUSHKOV, P. A Robust and Accurate Tight-Binding Quantum Chemical Method for Structures, Vibrational Frequencies, and Noncovalent Interactions of Large Molecular Systems Parametrized for All spd-Block Elements (Z = 1–86). **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 13, n. 5, p. 1989–2009, 9 maio 2017.

HAN, Xingfeng et al. Phytohormones and effects on growth and metabolites of microalgae: a review.

Fermentation, v. 4, n. 2, p. 25, 2018.

JIN, T. et al. Chitin and chitosan on the nanoscale. **Nanoscale Horizons**, v. 6, n. 7, p. 505–542, 2021

Kashyap, P.L., Xiang, X. and Heiden, P. (2015) **Chitosan Nanoparticle Based Delivery Systems for Sustainable Agriculture**. *International Journal of Biological Macromolecules*, 77, 36-51.

KOZMA, M.; ACHARYA, B.; BISSESSUR, R. Chitin, Chitosan, and Nanochitin: Extraction, Synthesis, and Applications. **Polymers**, v. 14, n. 19, p. 1-28, jan. 2022.

LINES, M. G. Nanomaterials for practical functional uses. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 449, n. 1-2, p. 242-245, 2008.

LOPES, U. P.; MICHEREFF, S. J. **Desafios do manejo de doenças radiculares causadas por fungos**. Recife: UFRPE, 2018.

YANG, J. et al. MOF-based multi-stimuli-responsive supramolecular nanoplatfrom equipped with macrocycle nanovalves for plant growth regulation. **Acta Biomaterialia**, v. 134, p. 664–673, 15 out. 2021.