

Cisplatina e suas espécies hidrolisadas: A importância do potencial eletrostático na interação com o solvente.

Juliana Fedoce Lopes (PG)^{1,2,*}, Hélio F. Dos Santos(PQ)², Wagner B. De Almeida (PQ)¹, juliana@netuno.qui.ufmg.br

¹LQC-MM: Laboratório de Química Computacional e Modelagem Molecular, Departamento de Química, ICEX, UFMG.

²NEQC: Núcleo de Estudos em Química Computacional, Departamento de Química, ICE, UFJF.

Palavras Chave: cisplatina, hidrólise, potencial intermolecular, simulação computacional.

Introdução

A parametrização de potenciais intermoleculares é etapa fundamental em estudos de simulação computacional de sistemas em fase condensada. Um dos potenciais mais aplicados é o Potencial de Lennard-Jones (12-6) mais Coulomb, que define os parâmetros atômicos ϵ , σ , e q , necessários à simulação computacional¹.

Normalmente, é realizado um ajuste numérico de dados de referência já conhecidos, ao potencial desejado, obtendo-se, assim, os parâmetros atômicos. As cargas atômicas não são ajustadas nesse procedimento, sendo obtidas de cálculos quânticos utilizando diferentes aproximações. Neste aspecto, curvas de energia potencial (PEC) para a interação soluto-solvente, calculadas quanticamente podem formar o conjunto de dados de referência para a parametrização.

A cisplatina é um fármaco amplamente utilizado no tratamento do câncer, e seu mecanismo de ação inicia-se em uma reação de "hidrólise" originando duas espécies carregadas: *cis*-[Pt(NH₃)₂(H₂O)Cl]⁺ (MADP) e *cis*-[Pt(NH₃)₂(H₂O)₂]²⁺ (DAP)². Neste trabalho, serão apresentadas as PEC's que representam as interações destas espécies com uma molécula de água.

Resultados e Discussão

As PEC's são definidas por orientações rígidas que tentam mimetizar as possíveis interações que ocorrem em solução¹. Desta forma, foram calculadas curvas para diversas aproximações de uma molécula de água ao complexo de platina desejado. A figura I mostra apenas duas, das 27 orientações calculadas.

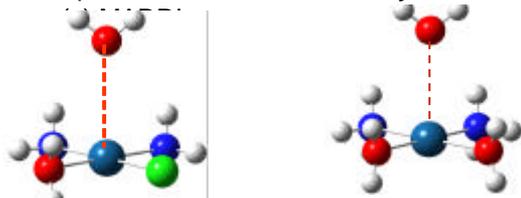


Figura I. Orientações definidas para uma aproximação (Pt...H₂O).

Foram realizados cálculos MP2/6-31G(d,p) (com e sem correção BSSE) e o pseudopotencial LANL2DZ

para o átomo de platina. Com as cargas atômicas otimizadas (ChelpG e NBO) foram traçadas as curvas que definem a contribuição eletrostática do potencial de interação. As curvas para os sistemas MADPI e DAPI (Fig.I) são apresentadas na Figura II.

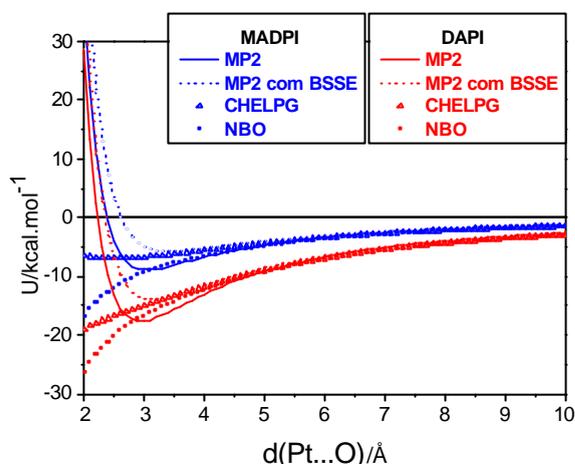


Figura II: PEC's para as espécies MADPI e DAPI.

Analisando o gráfico acima, observa-se que o potencial eletrostático, independente do método de cargas aplicado, governa as interações das espécies MADP e DAP com o solvente. Este comportamento também é observado na maioria das outras orientações definidas.

Conclusões

Com a conclusão prévia de que a contribuição eletrostática é prioritária na interação soluto-solvente, a parametrização do potencial intermolecular pode ser restrita ao desenvolvimento de cargas atômicas mais eficazes, em detrimento do processo exaustivo de ajuste dos parâmetros ϵ e σ , que podem ser obtidos de potenciais já desenvolvidos. Neste caso, por exemplo, ϵ e σ seriam retirados do potencial desenvolvido para a cisplatina¹, e as cargas seriam otimizadas até reproduzirem o potencial calculado quanticamente ou dados termodinâmicos disponíveis na literatura.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPEMIG.

¹Fedoco, L. J.; V.Ströile A. M.; Duarte, H. A.; Rocha, W. R.; De Almeida, W.B.; Dos Santos, H. F., *J.Phys.Chem. B*, **2006**, 110, 12047.

²Costa, L. A. S.; Rocha, W. R.; De Almeida, W. B.; Dos Santos, H. F. *J. Chem. Phys.* **2003**, 118, 10584.

