

A APLICAÇÃO DE TÉCNICAS DE INTERPOLAÇÃO NA OBTENÇÃO DE SUPERFÍCIES DE ISO-POTENCIAL PARA BIOMOLÉCULAS

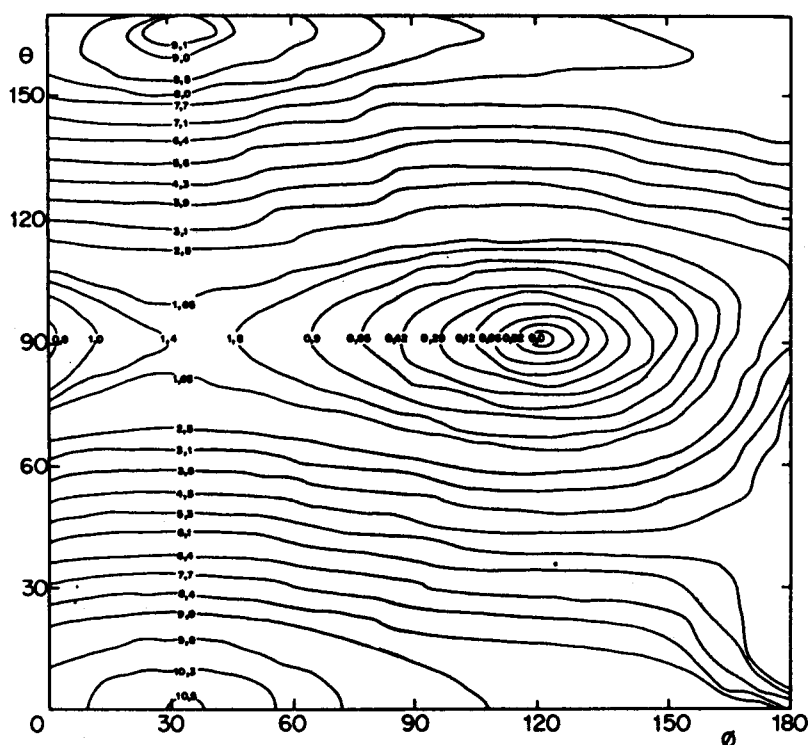
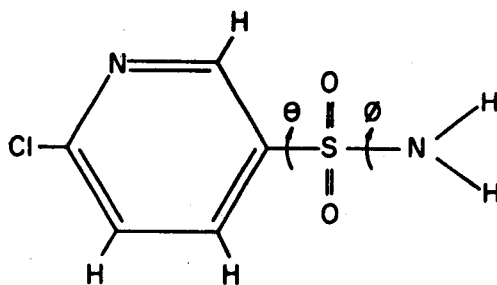
Elson Longo, Alberto N. Senapeschi, Dorival M. Milani, Waldemir G. Ferreira e Luis M. Yoshioka

Universidade Federal de São Carlos
Caixa Postal 676, 13560 – São Carlos-SP-Brasil

Recebido em 15/08/84

Farmacologia Quântica é a denominação atribuída ao ramo da Farmacologia Molecular que auxilia o entendimento das interações, a nível eletrônico, entre os fármacos e seus respectivos receptores (1,2,3). Ela possibilita a determinação da conformação preferida e da estrutura eletrônica da molécula, o que fornece elementos importantes para a compreensão das relações estrutura-atividade de agentes farmacológicos.

Uma corrente bem forte de pesquisadores, conforme cita Korolkovas (2), admite que na interação fármaco-receptor as moléculas encontrar-se-iam em suas respectivas conformações preferidas. Assim, a análise conformacional reveste-se de muita importância e a obtenção da conformação, ou conformações, energeticamente mais estável, bem como das barreiras de rotação interna, são problemas com que se defronta o pesquisador.



Com o advento da mecânica quântica, tornou-se possível obter teoricamente as barreiras de rotação interna de biomoléculas, calculando-se a energia total das mesmas em função de rotações com diferentes ângulos diedros e fazendo-se as diferenças entre a energia total da conformação mais estável e das demais conformações.

A maioria dos fármacos consitui-se de moléculas de médio e grande porte, para as quais, em geral, os métodos semi-empíricos são os mais empregados, devido ao tempo computacional proibitivo dos cálculos *ab-initio* nestes casos.

Para as biomoléculas com rotações em torno de duas ou mais ligações, a determinação da conformação preferencial exige a obtenção de uma superfície de isotencial (4,5).

Ocorre, no entanto, que a obtenção dessas superfícies necessita de matriz com número elevado de pontos e, mesmo quando não utilizados métodos semi-empíricos, demanda excessivo tempo de computação, o que acaba por ser um fator limitante.

Procurando resolver esse problema, inicialmente desenvolveu-se um programa capaz de interpolar pontos entre os calculados pelo método quântico para moléculas com um só eixo de rotação. Os resultados obtidos mostraram alta confiabilidade, permitindo a obtenção da barreira de rotação interna da molécula em tempo computacional muito menor (6). A técnica de interpolação, em função de uma variável, utilizou a função "spline" cúbica, que consiste em interpolar em cada subintervalo por um polinômio de grau 3.

Posteriormente, para que se pudessem estudar as propriedades conformacionais de moléculas com dois eixos de rotação, foi desenvolvida e implementada a técnica de interpolação de Newton-Gregory (7) para funções com duas variáveis, utilizando o operador de diferenças finitas. A partir dessa técnica, foram obtidos os mapas de isoenergia para uma série de sulfonamidas (8,9). A Figura 1 mostra o mapa de isotencial para a molécula de 1-cloro-2-piridinilbenzenossulfonamida, obtido através de cálculos mecânico-quânticos associados com a técnica de interpolação. Os cálculos quânticos foram desenvolvidos com o método semi-empírico CNDO/2, elaborado por Pople *et al.* (10,11).

Observa-se que, quando os rotores são girados simultaneamente, $E(\theta, \phi)$, o mínimo energético encontra-se em $(90^\circ, 120^\circ)$. Se tratássemos a molécula como dois rotores rígidos independentes, $E(\theta)$ e $E(\phi)$, obter-se-iam mínimos em posições diferentes: 90° em θ e 115° ou 180° em ϕ . Isto levaria a falsas interpretações sobre a conformação mais estável da molécula, bem como ao cálculo incorreto das barreiras de rotação.

Cada ponto do mapa de isotencial calculado pelo método CNDO/2 consome, no Computador IBM 370/145 da DPD-UFSCar, cerca de 75 minutos de CPU, enquanto que os obtidos pela técnica de interpolação desenvolvida necessitam apenas alguns segundos.

Os programas de interpolação estão escritos em FORTRAN IV e, atualmente, o grupo está empenhado no desenvolvimento de novas técnicas de interpolação, inclusive para funções com três variáveis. Os programas descritos fazem parte de um projeto geral para o desenvolvimento de novas técnicas e programas auxiliares.

CONCLUSÕES

A superfície de isotencial facilita a interpolação, em nível molecular, das possibilidades conformacionais de biomoléculas, auxiliando, à luz da Farmacologia Quântica, na análise da interação entre o fármaco e seu respectivo receptor. Ela permite o conhecimento das zonas de estabilidade conformacional da molécula, bem como das barreiras entre conformações diferentes que a molécula venha a ter. Deve-se, no entanto, observar que as barreiras de rotação interna de moléculas com dois rotores rígidos, como é o caso da 1-cloro-2-piridinilbenzenossulfonamida, devem ser estimadas considerando-se a influência mútua existente entre eles, ou seja, não se pode tratar a molécula como se fossem rotores rígidos independentes.

A associação dos cálculos mecânico-quânticos com a técnica de interpolação permite a obtenção de mapas conformacionais de biomoléculas com sensível redução do tempo de computação, tornando exequível o estudo das relações entre estrutura química e atividade biológica de substâncias farmacologicamente ativas.

Agradecimentos

Os autores agradecem à DPD-UFSCar, e o apoio financeiro dado pelo CNPq e FAPESP.

Referências:

- ¹ P. Courrière. *Pharmacologie Quantique*, in Y. Cohen, *Pharmacologie Moleculaire*, Masson, Paris, Vol. 4: 37-65, 1978.
- ² A. Korolkovas, *Fundamentos de Farmacologia Molecular*, Editora da EDART-EDUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1974.
- ³ B. Pullman e A. Pullman, *Quantum Biochemistry*, Interscience, New York, 1963.
- ⁴ E. Longo, *An. Acad. Brasil. Ciênc.*, 55(3), 245 (1983).
- ⁵ A.H. Laguna, F. Peradejordi e E. Longo, *An. Quim.*, 77, 42 (1981).
- ⁶ E. Longo, A.N. Senapeschi, R. Longo e D.M. Milani, *J. Chem. Ed.*, no prelo (1983).
- ⁷ E. Isaacson e H.B. Keller, *Analysis of Numerical Methods*, Wiley, New York, 1965.
- ⁸ D.M. Milani, W.G. Ferreira, E. Longo, A.N. Senapeschi e S.C. Fang, *Anais das Segundas Jornadas Latinoamericanas de Matemática Aplicada*, II, 458 (1983).
- ⁹ E. Longo, A.N. Senapeschi, L.M. Yoshioka e D.M. Milani, *Ciênc. Cult.*, no prelo (1983).
- ¹⁰ J.A. Pople, D.P. Santry e G.A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43, S129 (1965).
- ¹¹ J.A. Pople, D.P. Santry e G.A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43, S136 (1965).