

## PROPRIEDADES QUÍMICO-QUÂNTICAS EMPREGADAS EM ESTUDOS DAS RELAÇÕES ESTRUTURA-ATIVIDADE

**Agnaldo Arroio**

Departamento de Metodologia do Ensino e Educação Comparada, Faculdade de Educação, Universidade de São Paulo, Av. da Universidade, 308, 05508-900 São Paulo – SP, Brasil

**Káthia M. Honório**

Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, Av. Arlindo Bettio, 1000, 03828-000 São Paulo – SP / Universidade Federal do ABC, Rua Santa Adélia, 166, 09210-170 Santo André – SP, Brasil

**Albérico B. F. da Silva\***

Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 780, 13560-970 São Carlos – SP, Brasil

Recebido em 8/5/09; aceito em 17/9/09; publicado na web em 25/2/10

QUANTUM CHEMICAL PROPERTIES USED IN STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP STUDIES. In this work we show that structure-activity relationship studies are of great importance in modern chemistry and biochemistry. In order to obtain a significant correlation, it is crucial that appropriate descriptors be employed. Thus, quantum chemical calculations are an attractive source of new molecular descriptors which can, in principle, express all the electronic and geometric properties of molecules and their interactions with the biological receptor.

Keywords: quantum chemical descriptors; medicinal chemistry; structure-activity relationships.

### INTRODUÇÃO

Em química medicinal, o termo “relação estrutura-atividade” compreende o estudo dos efeitos que a estrutura química de um composto (ligante) pode causar durante sua interação com o receptor biológico e, conseqüentemente, racionalizar os principais fatores que governam esta interação.

As interações de um fármaco com seu receptor biológico são determinadas por forças intermoleculares, ou seja, interações lipofílicas, polares, eletrostáticas e estéricas, como ilustra a Figura 1. Assim sendo, substâncias que apresentem propriedades terapêuticas, ao interagirem com um alvo específico (uma enzima, um receptor, um canal de íons, um ácido nucleico ou qualquer outra macromolécula biológica), devem possuir uma estrutura tridimensional de forma que as disposições de seus grupos funcionais favoreçam uma maior complementaridade ao sítio de ligação. Isto pode ser resumido da seguinte forma: quanto melhor o “encaixe” e a complementaridade das propriedades superficiais de um fármaco, maior será sua afinidade e maior poderá ser sua atividade biológica.<sup>1,2</sup>

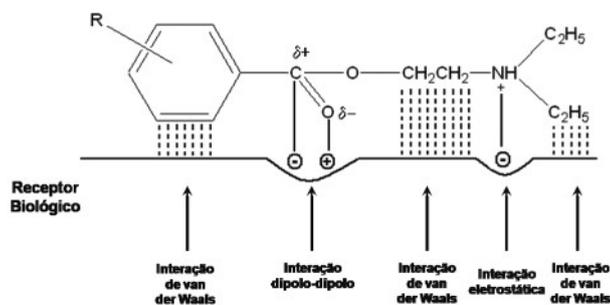


Figura 1. Alguns tipos de interação ligante-receptor

Para descrever os tipos de interações entre um ligante e o seu receptor biológico pode-se utilizar um conjunto extenso de propriedades moleculares, uma vez que estas propriedades estão diretamente relacionadas às forças intermoleculares envolvidas na interação ligante-receptor, assim como estão relacionadas às propriedades de transporte e de distribuição dos fármacos. Descritores moleculares representam uma importante ferramenta para prever as propriedades das substâncias, classificar estruturas químicas ou procurar similaridades entre elas.<sup>3-5</sup> Diferentes descritores foram introduzidos nos últimos anos, e o número continua crescendo, pois se acredita que com esse aumento, importantes problemas em estudos sobre as relações estrutura-atividade (SAR) seriam solucionados.<sup>6</sup>

Estudos das relações quantitativas entre a estrutura química e a atividade biológica (QSAR), ou entre a estrutura química e algum tipo de propriedade físico-química (QSPR), são de grande importância na química e bioquímica modernas. O objetivo central em estudos de QSAR/QSPR é racionalizar a procura por compostos com propriedades desejadas utilizando intuição e experiência química de uma forma matematicamente quantificada e computadorizada. Uma vez que a correlação entre estrutura/propriedade e atividade é encontrada, um grande número de compostos, incluindo aqueles que ainda não foram sintetizados, pode ser facilmente examinado no computador com o objetivo de selecionar estruturas com as propriedades desejadas. Desta forma, é possível selecionar os compostos mais promissores para síntese e testes em laboratórios. Pode-se dizer que os estudos envolvendo QSAR/QSPR são considerados ótimas ferramentas para acelerar e obter êxito no processo de desenvolvimento de novas moléculas a serem utilizadas como fármacos, materiais, aditivos e outras finalidades. Como não é fácil encontrar correlações estrutura-atividade/propriedade, o crescimento exponencial no número de trabalhos envolvendo estudos QSAR/QSPR claramente demonstra o rápido progresso nesta área.<sup>7-12</sup> Para obter uma correlação significativa, é crucial que descritores apropriados sejam empregados, quer sejam teóricos, empíricos ou derivados de dados experimentais. Muitos descritores refletem propriedades moleculares simples e podem fornecer subsídios sobre a natureza físico-química da atividade/propriedade em estudo.<sup>13</sup>

\*e-mail: alberico@iqsc.usp.br

Devido aos recentes progressos na área computacional e no desenvolvimento de eficientes algoritmos de cálculos, um grande avanço também foi verificado no desenvolvimento dos cálculos químico-quânticos. Métodos *ab initio* e semi-empíricos fornecem parâmetros químico-quânticos moleculares realísticos em um curto período de tempo. Cálculos químico-quânticos são, então, uma grande fonte de descritores moleculares que podem, em princípio, expressar muitas propriedades geométricas e eletrônicas das moléculas e suas interações. De fato, vários estudos recentes sobre QSAR/QSPR empregam descritores químico-quânticos isoladamente ou combinados com descritores convencionais.<sup>14,15</sup> A Química Quântica fornece uma descrição mais acurada e detalhada dos efeitos eletrônicos quando comparada aos métodos empíricos.

Os métodos de Química Quântica podem ser aplicados em relações quantitativas estrutura-atividade (QSAR) pela derivação direta dos descritores eletrônicos a partir da função de onda molecular. Em geral, o tratamento teórico mais rigoroso não faz uso de parâmetros empíricos e é denominado *ab initio*. Embora este tipo de método forneça informação relativamente mais precisa sobre o comportamento eletrônico, ele é, em termos operacionais, mais lento e mais caro. Por isso, vários métodos semi-empíricos foram desenvolvidos, os quais são baseados em algumas suposições que servem para simplificar os cálculos e utilizam certos parâmetros obtidos dos dados experimentais. Vale ressaltar que a precisão desses métodos está relacionada ao erro associado ao conjunto de base selecionado e ao nível de tratamento da correlação eletrônica.

Após a obtenção de um determinado número de parâmetros moleculares, torna-se necessária a utilização de métodos que permitam a análise simultânea de todos os parâmetros obtidos, já que, inicialmente, os principais fatores responsáveis pela interação ligante-receptor biológico não são conhecidos. Desta forma, os métodos multivariados de análise são ferramentas de muita utilidade em estudos desse tipo, ou seja, análise de conjuntos de dados que apresentam um elevado número de propriedades, o que dificulta a interpretação dos dados. Alguns métodos que frequentemente utilizam análise multivariada dos dados são: análise de componentes principais (PCA – *Principal Component Analysis*), regressão por mínimos quadrados parciais (PLS – *Partial Least Squares*), análise discriminante por passos (SDA – *Stepwise Discriminant Analysis*), análise hierárquica de agrupamentos (HCA – *Hierarchical Cluster Analysis*), método dos K-vizinhos mais próximos (KNN – *K-Nearest Neighbor*) e modelos independentes de similaridade utilizando componentes principais (SIMCA – *Soft Independent Modeling of Class Analogy*).<sup>16-28</sup>

Muitos trabalhos empregando descritores químico-quânticos são realizados na área da QSAR, mais do que em QSPR, ou seja, os descritores têm sido correlacionados com atividades biológicas, tais como atividade de inibição enzimática, atividade alucinogênica etc.<sup>29,30</sup> Em parte isto ocorre porque, historicamente, a procura por relações quantitativas com estruturas químicas iniciou-se com o desenvolvimento de métodos teóricos para a descoberta de fármacos. O emprego de descritores químico-quânticos tem grande utilidade para correlacionar a reatividade de compostos orgânicos, coeficientes de partição octanol/água, índices de retenção cromatográfica e várias outras propriedades físicas de moléculas.<sup>13</sup>

Nas últimas décadas, muitos avanços significativos foram observados na área de QSAR, a se destacar: desenvolvimento de métodos bidimensionais (QSAR 2D),<sup>31,32</sup> tridimensionais (QSAR 3D),<sup>8</sup> além de métodos que envolvem informações moleculares mais avançadas (QSAR 4D e 5D), sendo que a principal diferença entre estes métodos está relacionada com o tipo de informação molecular utilizada para construção do modelo quantitativo.<sup>33,34</sup> Análises utilizando técnicas mais avançadas, como QSAR 3D e 4D, requerem o conhecimento das conformações moleculares para o alinhamento tridimensional,

assumindo que a resposta biológica está associada diretamente às interações entre a molécula bioativa e o receptor biológico, sendo estas interações descritas e representadas por seus campos estéreo, eletrostáticos e outros campos tridimensionais. Desta forma, a obtenção de propriedades químico-quânticas é importante para a geração de campos moleculares e, conseqüentemente, o desenvolvimento de modelos de QSAR 3D e 4D de boa qualidade.

Métodos de Química Quântica e técnicas de modelagem molecular permitem a definição de um grande número de propriedades atômicas e moleculares caracterizando propriedades relacionadas à reatividade, forma e modo de ligação de fragmentos e substituintes moleculares. Devido ao grande conteúdo de informações contidas em muitos descritores moleculares, a utilização dos descritores químico-quânticos em estudos de QSAR apresenta duas vantagens principais: os compostos e seus vários fragmentos e substituintes podem ser diretamente caracterizados com base somente em suas estruturas moleculares; o mecanismo de ação proposto pode ser diretamente justificado em termos da reatividade química dos compostos em estudo. Conseqüentemente, os modelos de QSAR obtidos incluirão informações sobre a natureza das forças intermoleculares envolvidas na determinação da atividade biológica dos compostos em estudo. Descritores químico-quânticos são fundamentalmente diferentes das medidas obtidas experimentalmente, embora exista alguma sobreposição natural. Uma desvantagem básica dos descritores químico-quânticos é a falha em reproduzir efeitos estéreo. Um resumo dos principais descritores químico-quânticos utilizados em estudos SAR/QSAR é apresentado na Tabela I.

Uma breve descrição dos principais descritores químico-quânticos utilizados em estudos SAR/QSAR é apresentada a seguir.

A densidade de carga de uma espécie química descreve a distribuição dos elétrons responsável pelo comportamento químico de cada espécie. Estimar a magnitude desta carga não é uma tarefa fácil, considerando que uma molécula é um sistema dinâmico e não um simples arranjo de prótons com cargas positivas e elétrons com cargas negativas. Sendo assim, a mecânica clássica não é capaz de explicar este tipo de sistema. Há vários métodos de cálculos de cargas atômicas disponíveis em programas computacionais.<sup>35</sup> A dificuldade para esse cálculo está no fato das cargas não serem obtidas diretamente da função de onda.<sup>35</sup> O método de cálculo das cargas atômicas mais popular é a análise populacional de Mulliken,<sup>36</sup> mas se trata de um método arbitrário para designar cargas, uma vez que, para realização destes cálculos, a densidade de carga entre dois átomos é dividida uniformemente, não levando em consideração a eletronegatividade destes átomos. Um outro método que permite avaliar a distribuição da carga consiste em adaptar o potencial eletrostático molecular, que é uma propriedade obtida diretamente de um cálculo do campo autoconsistente (SCF, *Self-Consistent-Field*), a uma série de pontos localizados nos centros atômicos. Portanto, define-se um conjunto de pontos ao redor da molécula para o cálculo do potencial eletrostático e um posterior ajuste é feito para o modelo de cargas pontuais. A partir deste raciocínio, surgiram muitos métodos derivados do potencial eletrostático para o cálculo das cargas atômicas.<sup>35</sup> Um dos métodos utilizados para o cálculo das cargas derivadas do potencial eletrostático foi desenvolvido por Chirlian e Franci.<sup>37</sup> Segundo este método, o potencial é determinado para um número selecionado de pontos dispostos esféricamente ao redor da molécula. As interações entre ligante e receptor biológico estão muito ligadas a mecanismos eletrostáticos - atração, repulsão, transferências de cargas. Assim, são calculadas cargas em posições importantes e em grupos substituintes nas moléculas estudadas.

Uma segunda categoria de descritores químico-quânticos muito utilizados em estudos SAR/QSAR está relacionada à energia dos orbitais de fronteira. Em geral, são utilizadas as energias do orbital

**Tabela 1.** Principais descritores químico-quânticos utilizados em estudos SAR/QSAR

Nome	Definição
$Q_N$	Carga atômica líquida no átomo $N$
$Q_{min}, Q_{max}$	Cargas dos átomos mais negativos e mais positivos
$Q_{AB}$	Carga total do grupo contendo os átomos A e B
$\Sigma q_A^2$	Somatório do quadrado das densidades de carga nos átomos do tipo A
$q_{EA}, q_{NA}$	Carga eletrônica eletrofílica e nucleofílica calculada a partir dos orbitais ocupados e desocupados
$Q_B, Q_A$	Soma dos valores absolutos das cargas de todos os átomos numa dada molécula ou grupo funcional
$Q_B^2, Q_A^2$	Soma dos quadrados das cargas de todos os átomos de uma dada molécula ou grupo funcional
$Q_m$	Média dos valores absolutos das cargas em todos os átomos
$\epsilon_{HOMO}, \epsilon_{LUMO}$	Energia do orbital molecular ocupado de energia mais alta ( $\epsilon_{HOMO}$ ) e energia do orbital molecular desocupado de energia mais baixa ( $\epsilon_{LUMO}$ )
$\Delta\epsilon = \epsilon_{HOMO} - \epsilon_{LUMO}$	Diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO
$\eta = (\epsilon_{HOMO} - \epsilon_{LUMO})/2$	Dureza absoluta
$\Delta\eta = \eta_R - \eta_T$	Dureza de ativação, estados R e T representam os estados de transição e reagentes
$q_{\sigma}, q_{\pi}$	Densidade de elétrons $\sigma$ e $\pi$ no átomo A
$Q_{A,HOMO}, Q_{A,LUMO}$	Densidade eletrônica HOMO/LUMO no átomo A
$f_r^E = \Sigma(C_{HOMO,n}^E)^2$	Densidade eletrônica de fronteira eletrofílica atômica, $C_{HOMO,n}^E$ são os coeficientes dos orbitais atômicos $X_n$ no HOMO
$f_r^N = \Sigma(C_{LUMO,n}^N)^2$	Densidade eletrônica de fronteira nucleofílica atômica, $C_{LUMO,n}^N$ são os coeficientes dos orbitais atômicos $X_n$ no LUMO
$F_r^E = f_r^E / \epsilon_{HOMO}$ $F_r^N = f_r^N / \epsilon_{LUMO}$	Índices de densidade eletrônica de fronteira
$S_{E,A}, S_{N,A} = 2 \sum_j \sum_{m=1}^{N_A} (C_{jm}^N)^2 / C_j$	Superdelocalizabilidade eletrofílica e nucleofílica (soma sobre os orbitais moleculares ocupados (E) ou desocupados (N) e sob o número de valência (j) do orbital atômico A (m=1,...))
$\Sigma S_{E,A}, \Sigma S_{N,A}$	Soma da superdelocalizabilidade eletrofílica e nucleofílica
$\pi_{AA}, \pi_{AB} = 4 \sum_i \sum_a \sum_p \sum_r C_{pi}^A C_{pa}^A C_{ri}^B C_{ra}^B / \epsilon_i - \epsilon_a$	Auto polarizabilidade atômica e polarizabilidade átomo-átomo (soma sobre OMs(i,a) e sobre valências OAs(p,r))
$\Sigma \pi_{AA}$	Soma das autopolarizabilidades atômicas
$\alpha$	Polarizabilidade molecular
$\alpha = 1/3 (\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz})$	Polarizabilidade média das moléculas
$\beta^2 = \sum_i \left[ (\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2 \right]$	Anisotropia da polarizabilidade
$p = \sum_{i=1}^N  Q_A  / N$	Polarização da molécula, soma das cargas atômicas sobre todos os átomos na molécula
$\mu$	Momento de dipolo molecular
$\mu_{char}, \mu_{hybr}$	Componentes de carga e hibridização do momento de dipolo
$D_x, D_y, D_z$	Componentes do momento de dipolo ao longo dos eixos
$\Delta$	Parâmetros da polaridade submolecular (maior diferença na carga dos elétrons entre dois átomos)
$T^E = \sum_{i \neq j} \frac{ q_i - q_j }{r_{ij}^2}$	Índice eletrônico topológico (soma das diferenças absolutas das cargas eletrônicas em excesso em todos pares atômicos dados nas moléculas, dividido pelo quadrado das distâncias interatômicas respectivamente)
$D = \sum_{AB}  Q_A - Q_B  / N_{AB}$	Índices de dipolo local, soma sobre todos os pares de átomos conectados
$\tau$	Tensor do momento quadrupolo
$E_T$	Energia total
$E_b = \Sigma_i^N E_{Ni} - E_T$	Energia de ligação
$\Delta H_f^0$	Entalpia de formação
$\Delta(\Delta H_f^0)$	Calor de formação relativo
PI	Potencial de ionização
EA	Afinidade eletrônica (diferença do total de energia entre uma espécie neutra e o ânion)
$E_{prot}$	Energia de protonação (diferença entre a energia da forma protonada e o somatório das energias da forma neutra e do próton separados)
$E_{Hidrat}$	Energia de hidratação (energia relacionada à estabilidade de diferentes conformações moleculares em solução aquosa)
RM	Refratividade molecular (propriedade que depende da estrutura da substância bioativa e expressa o caráter lipofílico e eletrônico de grupos substituintes presentes na molécula)

molecular mais alto ocupado (*highest occupied molecular orbital*, HOMO) e do orbital molecular mais baixo desocupado (*lowest unoccupied molecular orbital*, LUMO). A razão para isto está relacionada ao fato destas propriedades fornecerem informações sobre o caráter elétron-doador e/ou elétron-aceitador de um composto e, conseqüentemente, a formação de um complexo de transferência de carga (CTC).<sup>38</sup> A energia do HOMO mede o caráter elétron-doador de um composto e a energia do LUMO mede o caráter elétron-aceitador. Destas definições, duas características importantes podem ser observadas: quanto maior a energia do HOMO, maior a capacidade elétron-doadora e, quanto menor a energia do LUMO menor será a resistência para aceitar elétrons. As energias do HOMO e do LUMO têm sido usadas há algumas décadas como índices de reatividade química e são comumente correlacionadas com outros índices, tais como afinidade eletrônica e potencial de ionização.<sup>39-43</sup>

Descritores relacionados à polarizabilidade e dureza molecular são muito importantes em estudos de SAR/QSAR, pois podem ser correlacionados com lipofilia, volume molar e impedimentos estéreos, auxiliando a interpretação dos mecanismos de interação entre um composto e seu respectivo receptor biológico. O conceito químico de dureza e moleza (ou macieza) molecular foi formulado de acordo com o conceito de ácidos e bases de Lewis.<sup>44</sup> Para uma base “mole” (ou macia), o átomo doador possui elevada polarizabilidade e baixa eletronegatividade e pode ser facilmente oxidado, ou seja, está associado com orbitais ocupados (HOMO) de alta energia, o que torna mais efetiva a interação com o LUMO de ácidos macios (a diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO é pequena). Na interação entre uma base “dura” e um ácido “duro” observa-se uma grande diferença de energia entre os orbitais de fronteira HOMO e LUMO, dificultando a transição eletrônica. Para as duas categorias de ácidos, têm-se as seguintes características: nos ácidos “moles” (ou macios), o átomo aceitador possui pequena carga positiva, um grande volume e vários outros elétrons facilmente excitáveis; nos ácidos “duros”, o átomo aceitador possui elevada carga positiva, tamanho pequeno e não possui outros elétrons facilmente excitáveis. Esta classificação foi feita de acordo com a seguinte regra: ácidos “moles” com bases “moles” (interações de caráter covalente) e ácidos “duros” com bases “duras”. A dificuldade do princípio de ácidos e bases duros e moles é em relação à quantificação. Em razão disto, desenvolveu-se um modo para calcular dureza ( $\eta$ ) e macieza ( $S$ ) a partir de medidas de potencial de ionização (PI) e afinidade eletrônica (AE), ou a partir das energias do HOMO e LUMO:<sup>45</sup>

$$\eta = \frac{1}{2}(PI - AE) \quad (1)$$

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (2)$$

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (3)$$

É possível, portanto, estimar a dureza ou macieza de uma molécula. Estes valores obtidos são expressos em termos da energia de ionização entre o átomo neutro e o seu ânion. Sendo assim, moléculas que apresentam elevado potencial de ionização e elevada eletronegatividade possuem elevada dureza absoluta, e quanto maior a dureza, menor a macieza da molécula. Assim, pode-se dizer que a dureza representa a resistência de uma molécula à deformação e a macieza representa a facilidade com que uma molécula se deforma. Quanto menor a dureza ou maior a macieza, menor a quantidade de energia necessária para a transição de um elétron do HOMO para o LUMO.<sup>46</sup>

Parâmetros energéticos, como energia eletrônica, energia total e

calor de formação, também são muito utilizados para correlacionar estrutura e atividade. A energia eletrônica é determinada mediante a aproximação de Born-Oppenheimer, ou seja, assumindo-se uma posição fixa dos núcleos, a equação de Schrödinger é resolvida a fim de se encontrar a energia eletrônica da molécula. Este procedimento é repetido para diversas configurações fixas dos núcleos (através das interações SCF). A configuração nuclear que corresponde ao valor mínimo da energia eletrônica é a geometria de equilíbrio da molécula.<sup>47</sup> A energia total é frequentemente utilizada para estimar a estabilidade de uma espécie química, e corresponde à soma da energia de repulsão nuclear com a energia eletrônica. Assim como a energia total, o calor de formação de uma molécula também é utilizado para estimar a estabilidade química. A partir da energia total do sistema, calcula-se a energia de atomização a partir da subtração das energias totais dos átomos em suas razões estequiométricas. O calor de formação ( $\Delta H_f$ ) pode ser calculado usando-se as entalpias de atomização dos átomos e a energia de atomização.<sup>48</sup>

O potencial de ionização de um átomo é uma medida da força com que um elétron está ligado a um átomo. O primeiro potencial de ionização (PI) de um átomo é a energia necessária para remover um elétron desse átomo a uma distância infinita ( $A \rightarrow A^+ + e^-$ ). Baixos valores de potencial de ionização para compostos ativos podem indicar possíveis mecanismos de transferência de cargas na interação ligante-receptor, assim como também pode indicar que a forma iônica da substância é a que apresenta atividade biológica.<sup>49</sup>

A eletronegatividade de um elemento é uma medida da força de um átomo em atrair para si elétrons envolvidos numa ligação da qual esse átomo também participa.<sup>36</sup> Esta propriedade pode ser utilizada para estimar a capacidade de uma molécula em atrair elétrons de outra, quando ocorrer uma interação entre estas duas moléculas. A eletronegatividade ( $\chi$ ) pode ser calculada de acordo com a Equação 4:

$$\chi = \frac{1}{2}(PI + AE) \quad (4)$$

sendo que PI é o potencial de ionização e AE é a afinidade eletrônica.<sup>47</sup>

Outro descritor que também é muito utilizado em estudos da relação estrutura-atividade é o momento de dipolo, ou momento dipolar. Esta é uma propriedade que mede a magnitude da carga deslocada quando átomos de eletronegatividade diferentes são interligados. A direção do momento dipolar de uma molécula é baseada nas eletronegatividades relativas dos átomos desta molécula e o valor é obtido pelo vetor resultante dos momentos de dipolo de cada ligação presente na molécula. A presença de substituintes com eletronegatividade diferentes altera propriedades moleculares como acidez e basicidade de um composto, de forma que o momento dipolar pode esclarecer dúvidas sobre a reatividade do mesmo.<sup>50,51</sup>

#### ALGUNS EXEMPLOS DE UTILIZAÇÃO DE PARÂMETROS QUÍMICO-QUÂNTICOS EM ESTUDOS DE SAR/QSAR

Alves e colaboradores<sup>52</sup> estudaram um conjunto de dezoito compostos derivados de neolignanas com atividade antiesquistossomose. A Figura 2 ilustra a estrutura geral de uma neolignana. Nesse estudo, foram utilizados o método semi-empírico PM3<sup>53</sup> e outros métodos teóricos com o intuito de avaliar algumas propriedades (variáveis ou descritores) moleculares selecionadas e correlacioná-las com a atividade biológica apresentada pelas neolignanas. Alguns métodos envolvendo análise multivariada dos dados, tais como PCA, HCA, SDA e KNN, foram utilizados na obtenção de possíveis correlações entre os descritores calculados e a atividade biológica em questão e, também, na predição da atividade antiesquistossomose de algumas moléculas-teste. Os descritores moleculares responsáveis pela separação entre os compostos ativos e inativos foram: energia de hidratação (HE),

refratividade molecular (MR) e carga sobre o átomo C19 (Q<sub>19</sub>). Estes descritores fornecem informações a respeito do tipo de interação que pode ocorrer entre os compostos e seu respectivo receptor biológico.

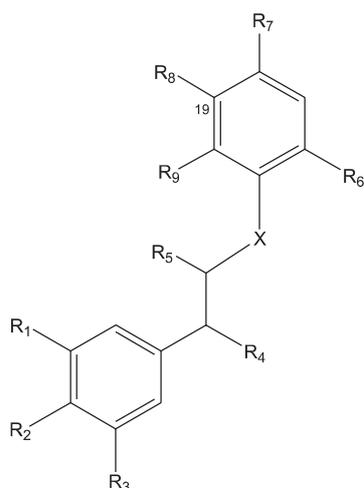


Figura 2. Estrutura geral das neolignanas

No trabalho de Cirino e colaboradores<sup>54</sup> observa-se um estudo onde a estrutura e as propriedades moleculares de diferentes análogos da elipticina (Figura 3) foram calculadas considerando métodos quanto-mecânicos *ab initio*. Modelos de relação quantitativa entre estrutura e atividade (QSAR) foram analisados considerando parâmetros eletrônicos (cargas atômicas), estereos (volume e área molecular) e termodinâmicos (energias de solvatação) como variáveis independentes e a constante de associação com o DNA (logK<sub>app</sub>) como descritor biológico. De forma geral, os modelos obtidos mostraram a importância dos descritores eletrônicos para a interação das elipticinas com o DNA. A alquilação do átomo N6 e a presença de grupos retiradores de elétrons em C9 aumentam K<sub>app</sub>. Este mesmo efeito é previsto com a diminuição do momento de dipolo e o aumento do volume molecular. Estes resultados quantitativos estão de acordo com estudos de relação estrutura-atividade (SAR), teóricos e experimentais, relatados na literatura.<sup>54</sup>

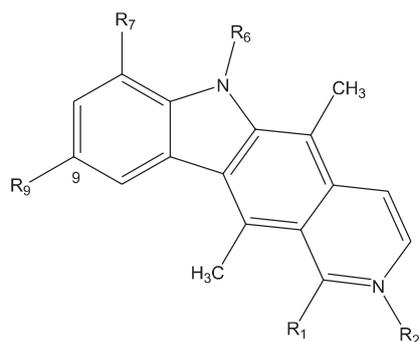


Figura 3. Estrutura base das elipticinas

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve como objetivo demonstrar a variedade dos tipos de descritores moleculares baseados em cálculos químico-quânticos derivados das funções de onda e distribuição de cargas, e como estes descritores têm sido utilizados na explicação das propriedades físico-químicas e/ou atividades biológicas nos estudos de relação estrutura-atividade.

A seleção do melhor conjunto de descritores para a atividade em estudo pode ser alcançada pela criteriosa seleção e combinação dentre tantos

descritores. Em muitos casos os descritores químico-quânticos possuem significado físico e são empregados na elucidação dos detalhes envolvidos em complexos mecanismos de interação intra e intermoleculares.

Há que se destacar que os descritores químico-quânticos podem ser calculados a partir da estrutura das moléculas, ou seja, partindo-se de uma geometria otimizada ou determinada experimentalmente (por exemplo, raios-X e ressonância magnética nuclear). Entretanto, estes descritores não são completamente universais, pois são dependentes das estruturas e dos sistemas estudados. Mesmo sendo baseados em um mínimo de energia, os descritores calculados apresentam valores muito próximos dos seus respectivos valores empíricos e apontam tendências eletrônicas dos sistemas em estudo.

A partir dos aspectos salientados neste trabalho é evidente, portanto, que os descritores químico-quânticos apresentam uma ampla gama de aplicações em estudos de SAR e QSAR, assim como em diversas áreas da Química e Bioquímica.

## AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, à CAPES e FAPESP pelo auxílio financeiro.

## REFERÊNCIAS

- Kubinyi, H.; *QSAR: Hansch analysis and related approaches*, VCH: New York, 1993.
- Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*, Artmed Ed. Ltda: Porto Alegre, 2001.
- Toledo, R. A.; Santos, M. C.; Honório, K. M.; da Silva, A. B. F.; Cavalheiro, E. T. G.; Mazo, L. H.; *Anal. Lett.* **2006**, *39*, 507.
- Toledo, R. A.; Santos, M. C.; Honório, K. M.; da Silva, A. B. F.; Cavalheiro, E. T. G.; Mazo, L. H.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 456.
- Suffredini, H. B.; Santos, M. C.; Souza, D.; Codognoto, L.; Homem-de-Mello, P.; Honório, K. M.; da Silva, A. B. F.; Machado, S. A. S.; Avaca, L. A.; *Anal. Lett.* **2005**, *38*, 1587.
- Labute, P.; *J. Mol. Graphics Model.* **2000**, *18*, 464.
- Pasha, F.A.; Srivastava, H. K.; Singh, P. P.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6823.
- Honório, K. M.; Garratt, R. C.; Polikarpov, I.; Andricopulo, A. D.; *J. Mol. Graph. Model.* **2007**, *25*, 921.
- Weber, K. C.; Honório, K. M.; Andricopulo, A. D.; da Silva, A. B. F.; *Med. Chem.* **2008**, *4*, 328.
- Padmanabhan, J.; Parthasarathi, R.; Subramanian, V.; Chattaraj, P. K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1021.
- Ghasemi, J.; Saaïdpour, S.; Brown, S. D.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2007**, *805*, 27.
- Toropov, A. A.; Toropova, A. P.; Benfenati, E.; *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *461*, 343.
- Karelson, M.; Lobanov, V. S.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1027.
- Weber, K. C.; Honório, K. M.; Bruni, A. T.; Andricopulo, A. D.; da Silva, A. B. F.; *Struct. Chem.* **2006**, *17*, 307.
- Fernández, M.; Caballero, J.; *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 465.
- Camargo, A. J.; Mercadante, R.; Honório, K. M.; Alves, C. N.; da Silva, A. B. F.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2002**, *583*, 105.
- Souza, J.; Santos, R. H. D.; Ferreira, M. M. C.; Molfetta, F. A.; Camargo, A. J.; Honório, K. M.; da Silva, A. B. F.; *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 929.
- Souza, J.; Molfetta, F. A.; Honório, K. M.; Santos, R. H. A.; da Silva, A. B. F.; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, *44*, 1153.
- Honório, K. M.; da Silva, A. B. F.; *J. Mol. Mod.* **2005**, *11*, 200.
- Calgarotto, A. K.; Miotto, S.; Honório, K. M.; da Silva, A. B. F.; Marangoni, S.; Silva, J. L.; Comar, M.; Oliveira, K. M. T.; da Silva, S. L.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2007**, *808*, 25.

21. Weber, K. C.; Honório, K. M.; Bruni, A. T.; da Silva, A. B. F.; *J. Mol. Mod.* **2006**, *12*, 915.
22. Arroio, A.; Honório, K. M.; da Silva, A. B. F.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2004**, *709*, 223.
23. Molfetta, F. A.; Honório, K. M.; Alves, C. N.; da Silva, A. B. F.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2004**, *674*, 191.
24. Camargo, A. J.; Honório, K. M.; Mercadante, R.; Molfetta, F. A.; Alves, C. N.; da Silva, A. B. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 809.
25. Malta, V. R. S.; Pinto, A. V.; Molfetta, F. A.; Honório, K. M.; de Simone, C. A.; Pereira, M. A.; Santos, R. H. A.; da Silva, A. B. F.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2003**, *634*, 271.
26. Arroio, A.; Lima, E. F.; Honório, K. M.; da Silva, A. B. F.; *Struct. Chem.* **2009**, *20*, 577.
27. Alves, C. N.; Pinheiro, J. C.; Camargo, A. J.; Ferreira, M. M. C.; da Silva, A. B. F.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2000**, *530*, 39.
28. Alves, C. N.; Pinheiro, J. C.; Camargo, A. J.; Ferreira, M. M. C.; Romero, R. A. F.; da Silva, A. B. F.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2001**, *541*, 81.
29. Weber, K. C.; Honório, K. M.; da Silva, S. L.; Mercadante, R.; da Silva, A. B. F.; *Int. J. Quantum Chem.* **2005**, *103*, 731.
30. Molfetta, F. A.; Bruni, A. T.; Honório, K. M.; da Silva, A. B. F.; *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 329.
31. Honório, K. M.; Garratt, R. C.; Andricopulo, A. D.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3119.
32. Honório, K. M.; Garratt, R. C.; Polikarpov, I.; Andricopulo, A. D.; *Lett. Drug Des. Disc.* **2006**, *3*, 261.
33. Debnath, A. K.; *Mini-Rev. Med. Chem.* **2001**, *1*, 187.
34. Vedani, A.; Dobler, M.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2139.
35. Bruns, R. E.; Guadagnini, P. H.; Souza, A. A.; *Quim. Nova* **1996**, *19*, 148.
36. Mulliken, R. S.; *J. Chem. Phys.* **1934**, *2*, 782.
37. Chirlan, L. E.; Francl, M. M.; *J. Comput. Chem.* **1987**, *8*, 894.
38. Honório, K. M.; da Silva, A. B. F.; *Int. J. Quant. Chem.* **2003**, *95*, 126.
39. Contreras, R.; Domingo, L. R.; Andrés, J.; Pérez, P.; Tapia, O.; *J. Phys. Chem.* **1999**, *103*, 1367.
40. Clare, B. W.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1995**, *331*, 63.
41. Clare, B. W.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1995**, *337*, 139.
42. Clare, B. W.; *Theor. Chim. Acta* **1994**, *87*, 415.
43. Heaton, C.A.; Miller, A. K.; Powell, R. L.; *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 1.
44. Shriver, D. F.; Atkins, P. W.; Langford, C. H.; *Inorganic Chemistry*, 2<sup>nd</sup> ed., Oxford University: Oxford, 1994.
45. Parr, R. G.; Chattaraj, P. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1854.
46. Pearson, R. G.; Palke, W. E.; *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 3283.
47. Levine, I. N.; *Quantum Chemistry*, 4<sup>th</sup> ed., Prentice Hall: New York, 1991.
48. Szabo, A.; Ostlund, N. S.; *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronics Structure Theory*, Macmillan: New York, 1982.
49. Bunge, A. V.; *Introdução à Química Quântica*, Ed. Edgard Blucher Ltda: São Paulo, 1977.
50. Hirsch, J. A.; *Concepts in Theoretical Organic Chemistry*, Allynand Baco: Boston, 1975.
51. Lien, E. J.; Guo, Z. R.; Su, C. T.; *J. Pharm. Sci.* **1982**, *71*, 641.
52. Alves, C. N.; Macedo, L. G. M.; Honório, K. M.; Camargo, A. J.; Santos, L. S.; Jardim, I. N.; Barata, L. E. S.; da Silva, A. B. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 300.
53. Stewart, J. J. P.; *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209.
54. Cirino, J. J. V.; Belletato, P.; Dantas, S. O.; Ribeiro, L.; Ferreira, G. R.; dos Santos, H. F.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 30.