

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SENNET, P, YOUNG, R. H. Current problems in mineral fines. Beneficiation of Mineral Fines, Problems and Researches News. 1979.
2. PRASARD, M. S., REID, K. J., MURRAY, H. H. Kaoling, processing, properties and applications. *Applied Clay Science*. n. 6, 1991.
3. MURRAY, H. H. Clays. In *Ulman's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 1986, v. A7.
4. SUSS, H. U. Bleaching. In *Ulman's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 1986, v. A4.

PAINEL 17

Estudo de Moléculas com Propriedades Farmacológicas de Combate à Doença de Chagas

Luis Eduardo F. Antunes

Bolsista de Inic. Científica, Eng. Química, UFRJ

Paulo Sérgio da Silva Pinto

Orientador, Eng^o Químico, Ph.D.

1. INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas são responsáveis pelo maior número de mortes por ano, aproximadamente, 17,5 milhões no mundo. Nos países do Terceiro Mundo, as doenças infecciosas causadas por parasitos vêm se alastrando, fazendo novas vítimas a cada dia.

No Brasil, devido às condições precárias de saúde e ao clima tropical, a população é vítima de diversos tipos de doenças parasitárias. Acredita-se que, no país, cerca de 14 milhões de pessoas estejam contaminadas pela *Tripanossomíase americana*, ou **Doença de Chagas**.

O triste panorama estabelecido pela doença tem servido para justificar a importância das pesquisas direcionadas ao descobrimento e à compreensão dos mecanismos de ação dos

compostos que mostram ter alguma atividade contra ela. Na busca de uma droga capaz de promover a cura dos pacientes infectados, vêm coordenando-se num esforço comum: químicos, biólogos e farmacólogos de diversos países do mundo.

Neste sentido, com o auxílio do computador e da Modelagem Molecular, estamos utilizando programas de visualização e de cálculo.

Através da modelagem molecular, podemos gerar, manipular e analisar sistematicamente estruturas tridimensionais no computador (visualização). As informações obtidas da estrutura molecular podem ser usadas na interpretação do mecanismo de ação de certas moléculas e na obtenção de correlações entre estrutura e atividade. Estas correlações podem indicar que parâmetros ou fatores estruturais são importantes na determinação da atividade de, por exemplo, um certo fármaco. Parâmetros estruturais podem ser otimizados, possibilitando a simulação de moléculas com alto grau de atividade.

Um dos fatores mais importantes na ação de um fármaco é o seu potencial de interação com o sítio ativo (receptor). Dependendo do conhecimento disponível sobre a estrutura da molécula receptora, diferentes métodos computacionais podem ser usados na pesquisa de novos fármacos.

Quando a estrutura do receptor é conhecida, por exemplo, por cristalografia de raios-X, ela pode ser reproduzida no computador. Se a estrutura é desconhecida, esta pode ser simulada, baseada, por exemplo, em subestruturas conhecidas, ou em estruturas calculadas pelo método da mecânica molecular. Uma vez conhecida a estrutura, pode-se simular a interação de moléculas, já sintetizadas ou não, com o receptor para a observação comportamental.

2. MÉTODOS DE CÁLCULO

Diversos métodos de cálculos de parâmetros molecular: geometria molecular, energia relativa entre confôrmeros, eletropositividade, eletronegatividade, acidez, basicidade, momento dipolo, pontes de hidrogênio etc., foram utilizados. Entre os métodos disponíveis, podemos citar o empírico (modelagem molecular) e o semi-empírico.

O uso de cálculos em mecânica molecular, normalmente, apresenta como vantagens a rapidez na obtenção de resultados e a maior facilidade de utilização frente a outros métodos. Esses fatores tornam este método largamente empregado na indústria, onde séries de moléculas de tamanho razoável, como medicamentos e polímeros, estão sob estudo.

O método se baseia na pressuposição de que dados geométricos (ângulos de ligação, distância entre átomos, ângulos torsionais etc.), determinados experimentalmente, podem ser extrapolados para moléculas com estruturas semelhantes.

Uma molécula é considerada como uma coleção de átomos mantidos juntos por simples forças harmônicas ou elásticas, as quais são definidas em termos de funções que estimam a divergência das coordenadas internas em relação aos valores considerados padrões. A energia tensional de qualquer conformação pode ser obtida pelo conhecimento do conjunto dessas forças e das coordenadas dos átomos. Essa energia tensional é minimizada por um método numérico, e, com isto, a mecânica molecular fornece uma estrutura rígida com uma energia tensional mínima.

As forças que compõem o campo de força derivado da topologia da molécula podem ser descritas na forma de funções de energia potencial, que representam a deformação da molécula com respeito a uma referência geométrica arbitrária. O somatório dessas funções de energia resulta na energia molecular potencial,

total, ou energia estérica, a qual é representada pela equação de Westheimer:

$$E_{\text{tensional}} = E_{\text{ligação}} + E_{\text{angular}} + E_{\text{torsional}} + E_{\text{entre átomos não ligados}}$$

A energia associada a uma ligação ($E_{\text{ligação}}$) é calculada considerando a ligação como massas unidas por uma mola; assim, a lei de Hooke é utilizada para representar a energia necessária para se esticar ou comprimir ligações da sua posição "ótima".

De forma semelhante, a lei de Hooke é empregada para o cálculo da representação da energia tensional causada por deformações no ângulos entre as ligações (E_{angular}).

As rotações internas em torno das ligações simples normalmente são expressas em termos de ângulos diedros. As alterações desses ângulos são adicionadas à energia tensional.

A interação entre átomos não ligados varia com a distância internuclear, e é atrativa ou repulsiva, conforme a proximidade dos átomos. A princípio ocorre a atração, devido às forças de London atuantes. Quando a distância diminui ainda mais, a repulsão de Van der Waals ocorre.

Embora esse potencial seja adotado por ser relativamente simples, ele não é preciso, uma vez que não prevê outras formas de interação, tais como pontes de hidrogênio, além de assumir considerações nem sempre verdadeiras.

Quanto à minimização, métodos numéricos são usados para se produzir a convergência para um valor mínimo da energia tensional da molécula, alterando a posição dos átomos. Isto significa minimizar a equação não-linear de energia citada anteriormente com respeito às variáveis independentes, as quais são as coordenadas dos átomos.

3. CONCLUSÃO

A modelagem molecular é uma técnica importante, que auxilia o estudo de novas moléculas e mecanismos de reação, possibilitando a visualização e melhor compreensão dos aspectos estéricos, tais como congestionamento e alinhamento de orbitais que influenciam esses mecanismos. Até então, esses aspectos eram de difícil constatação, pois somente dispúnhamos de modelos rígidos ou desenhos de representação de estruturas tridimensionais em papel.

Na pesquisa de novas moléculas, a modelagem molecular também auxilia na economia de tempo e de recursos.

O reconhecimento da atividade de uma nova molécula requer tempo, entre pesquisa, síntese e testes específicos, que acarretam grandes despesas, devido ao grande número de moléculas sintetizadas e testadas, o que pode ser reduzido pelas simulações feitas através da modelagem molecular.

A modelagem molecular como uma ferramenta empírica depende de constantes fornecidas, obrigando os que a utilizam a manter sempre um espírito crítico sobre as considerações do modelo utilizado e sua compatibilidade com a realidade.