

*Este exemplar corresponde ao material final
da tese de doutorado, defendida pelo aluno
Paulo M.V.B. Barone e aprovada pela
comissão julgadora. 9/7/96 B.S.F.*

ESTRUTURA ELETRÔNICA DE COMPOSTOS DE INTERESSE BIOLÓGICO

por Paulo Monteiro Vieira Braga Barone

Orientador: Prof. Dr. Douglas Soares Galvão

**Tese apresentada como parte
dos requisitos para a obtenção
do Título de Doutor em Ciências
pelo Instituto de Física "Gleb
Wataghin" da Universidade
Estadual de Campinas**

Campinas, julho de 1996

ESTRUTURA ELETRÔNICA DE COMPOSTOS DE INTERESSE BIOLÓGICO

por Paulo Monteiro Vieira Braga Barone

Orientador: Prof. Dr. Douglas Soares Galvão

PARECER DE APROVAÇÃO
DEFESA DE TESE DE DOUTORADO DE
PAULO MONTEIRO VIEIRA BRAGA BARONE

DATA: 05 / 07 / 96

BANCA EXAMINADORA:



- Prof. Dr. Douglas Soares Galvão (Orientador)



- Prof. Dr. Osvaldo Novais de Oliveira Júnior



- Prof. Dr. Rogério Custódio



- Prof. Dr. Alex Antonelli



- Profa. Dra. Íris Concepcion Linares de Torriani

Agradecimentos

Ao Professor Douglas Soares Galvão, pela orientação, pela excepcional dedicação, pelo exemplo como cientista e pela amizade.

Ao Instituto de Física “Gleb Wataghin” da UNICAMP, pelas condições de trabalho oferecidas, e em particular ao pessoal da Secretaria do Departamento de Física Aplicada, da Biblioteca, do Centro de Computação e da Secretaria de Pós-Graduação do IFGW, pelo apoio.

Ao Departamento de Física da UFJF, por proporcionar facilidades para a conclusão deste trabalho.

Ao colega Sócrates de Oliveira Dantas, do DF/UFJF, pela colaboração, pelas discussões e pelos muitos toques.

Aos Professores Bernardo Laks e Maria Cristina dos Santos, que colocaram à minha disposição a maior parte da estrutura computacional necessária e auxiliaram em diversas oportunidades.

Aos colegas Cristiane de Moraes Smith, Donizete Aparecido dos Santos e Francisco Carlos Lavarda, pelas discussões que ajudaram a criar meu interesse por materiais orgânicos; aos colegas Alexandre Camilo Jr., pela colaboração e auxílio, e Luz Elena Bolivar Marinez, pelos toques; aos colegas Abdala Mohamed Saleh e José Bohland Filho, companheiros de trabalho.

À Mônica Alonso Cotta, pela amizade, pela paciência e pela hospitalidade.

À CAPES e ao Instituto de Ciências Exatas da UFJF, pelo apoio financeiro parcial.

**À Magda, à Eduarda e ao
próximo que vem por aí**

Índice

Resumo	VI
Abstract	VII
Cap. 1 - Introdução	1
Cap. 2 - Elipticinas: Estrutura Eletrônica e espectroscopia	12
Cap. 3 - Atividade Carcinogênica dos Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos	47
Cap. 4 - Atividade Carcinogênica dos Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos: Métodos Semiempíricos	67
Cap. 5 - Conclusão e Perspectivas	83

RESUMO

O termo câncer é aplicado a um grupo de doenças de organismos multicelulares, caracterizadas pela multiplicação das células de forma aparentemente descontrolada, que pode levar à formação e ao crescimento de tumores. A principal causa do câncer é a exposição a agentes químicos, chamados carcinogênicos. Os primeiros compostos carcinogênicos identificados foram os Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos, que estão entre os mais potentes carcinogênicos conhecidos. Neste trabalho, estudamos a relação entre topologia molecular/estrutura eletrônica e atividade carcinogênica de uma família de Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos, por meio do método de Hückel simplificado e dos métodos semiempíricos PM3 e ZINDO/CI. Desenvolvemos critérios, baseados em indicadores eletrônicos das moléculas, capazes de identificar entre os Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos quais têm atividade carcinogênica. Mostramos, comparando diferentes métodos, que esses critérios são essencialmente determinados pela topologia das moléculas, e que a atividade carcinogênica está relacionada com a diferença em energia entre o orbital ocupado de mais alta energia e os demais orbitais ocupados. Abordamos também o problema correlato da obtenção de relações estrutura-atividade para uma família de drogas antitumorais, a elipticina e seus derivados. Utilizando os métodos semiempíricos PM3 e ZINDO/CI, confirmamos a correlação entre o momento de dipolo dessas moléculas e sua atividade antitumoral, já obtida anteriormente por meio de outros métodos semiempíricos.

ABSTRACT

The term cancer is applied to a group of diseases of multicellular organisms characterized by the abnormal cell proliferation in an uncontrolled way. The main cause of cancer is the exposition to chemical compounds, called carcinogens. The Polycyclic Aromatic Hydrocarbons were the first compounds to be recognized as chemical carcinogens, and are among the most active known carcinogens. In this work we study the relationship between the carcinogenic activity and the molecular topology and electronic structure of a family of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by means of the simple Hückel method and the semiempirical methods PM3 e ZINDO/CI. We develop simple rules, based on electronic indices of the molecules, in order to identify carcinogenic activity in Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. We show through the comparison between different methods that these rules are essentially determined by the molecular topology, and that the carcinogenic activity is related to the energy difference between the highest occupied molecular orbital and the other occupied orbitals. We also study the similar problem of structure-activity relationship for a family of antitumor drugs, the ellipticine and their derivatives. We confirm, using the semiempirical methods PM3 and ZINDO/CI, the correlation between the dipole moment and the activity of theses molecules which was obtained before by means of other semiempirical methods.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença de organismos multicelulares em que certas células passam a se reproduzir de forma descontrolada, produzindo em muitos casos tumores que podem levar à morte do organismo. Até atingir-se este estágio de descontrole da divisão celular, vão se acumulando progressivamente alterações genéticas que conduzem a fenótipos cada vez mais malignos¹.

Algumas características do câncer são²:

- (i) a extrema abrangência entre as espécies de seres vivos;
- (ii) a susceptibilidade de quase todos os tipos de células do organismo;
- (iii) a autonomia das células que constituem o tumor e a possibilidade de serem implantadas em outros tecidos, formando tumores secundários, chamados metástases;
- (iv) a razão constante (mas não necessariamente rápida) de crescimento das células aberrantes.

Além disso, não é conhecida a transformação inversa das células de um tumor, isto é, uma vez iniciado, o tumor só pode ser curado eliminando as células anormais que o constituem.

A questão mais fundamental na investigação do câncer é a determinação de suas causas. Apesar da enorme atenção dirigida a essa questão, os mecanismos biológicos envolvidos na gênese do câncer não são conhecidos em detalhe, mas muitos fatores podem ser associados à indução do surgimento de tumores malignos. Dentre estes fatores, o mais importante é a contaminação por uma

grande variedade de compostos químicos presentes no ambiente. Compostos químicos atuam de alguma forma na geração de 70 a 90% dos cânceres^{2, 3}.

A natureza dos danos ao funcionamento normal das células produzidos por compostos químicos é bastante variada, mas está provavelmente associada a falhas em processos de regulação celular. Como os sistemas biológicos são sistemas químicos dinâmicos, e as anomalias verificadas em células tumorais se manifestam continuamente, A. Szent-Györgyi sugeriu uma correlação entre câncer e mudanças no regime de funcionamento celular que suprimem seus mecanismos regulatórios^{4,5,6}. Para Szent-Györgyi, estas mudanças estão associadas às formas de organização que prevaleceram em diferentes etapas da história da vida na terra, separadas pelo surgimento, na superfície terrestre, da banda do espectro luminoso capaz de catalisar reações orgânicas (que chamaremos simplesmente de "luz") e do oxigênio.

Quando a vida surgiu na terra, a atmosfera não continha oxigênio livre e a luz não podia atravessar as densas camadas de vapor d'água que cobriam o globo. Neste período anaeróbico, denominado α , os seres primitivos só realizavam funções vegetativas: obtinham energia por fermentação e proliferavam limitados apenas pelas condições ambientais. As biomoléculas, como as proteínas primitivas, possuíam camadas fechadas, o que impedia processos de condução elétrica.

Com a redução da temperatura e a conseqüente condensação de vapor d'água, a luz passa a atingir a superfície do globo e os seres vivos passaram a usar sua energia para decompor a água, liberando oxigênio e inaugurando o período aeróbio, denominado β . O oxigênio, um forte aceitador de elétrons, pode desencadear processos de oxidação envolvendo biomoléculas, resultando em moléculas insaturadas, capazes de conduzir carga elétrica, e em radicais livres, capazes de se agrupar, formando estruturas mais complexas e de utilizar energia para realizar funções especializadas. Com isso, são introduzidos mecanismos e sistemas regulatórios e a vida começa a se desenvolver e se diferenciar.

Durante a divisão celular, os sistemas regulatórios são temporariamente desativados pela liberação de grupos redutores envolvidos na síntese de proteínas, e a célula passa então ao estado α . Terminada a divisão, a célula retorna ao estado β , reestabelecendo os sistemas regulatórios. Se a célula sofre a interferência de algum agente que perturbe a rota $\beta \rightarrow \alpha \rightarrow \beta$, pode ficar aprisionada no estado α , em que a reprodução é regulada somente por fatores ambientais. Assim, inicia-se um processo anormal e contínuo de crescimento do tecido que pode se transformar num tumor.

Isso resume a chamada **Teoria Eletrônica do Câncer**. Para dar suporte a essas concepções, realizou-se uma série de experimentos, especialmente por Szent-Györgyi e colaboradores^{4,5}. Tais experimentos envolveram a comparação, entre células

normais e células de tumores, de transferência de carga, espectro ótico e de ESR (ressonância do spin eletrônico) em proteínas estruturais, isoladas ou na presença de compostos aceitadores de elétrons.

A Teoria Eletrônica acentua a importância dos compostos químicos carcinogênicos, uma vez que moléculas simples podem facilmente interferir nos processos de transferência de carga integrantes dos mecanismos de regulação da atividade celular, inclusive bloqueando o retorno da célula ao estado β após a divisão celular.

Um outro aspecto relevante é a relação entre as causas do câncer e a cura do câncer através da quimioterapia, em que determinadas drogas são empregadas para eliminar as células de tumores. É notável que alguns compostos carcinogênicos são usados como drogas antitumorais², em doses capazes de provocar a morte das células. Neste caso, o risco para o paciente é compensador, pois a eliminação das células anormais é muito mais rápida que a indução de novos tumores. Isso se deve a dois fatores: primeiro, o metabolismo das células tumorais é mais intenso que o das células normais. Segundo, a carcinogênese é um processo lento, que requer a acumulação de alterações em seqüência¹. Um composto bem conhecido que é carcinogênico e antitumoral ao mesmo tempo é o dicloro, diamido (II) cisplatino³.

A investigação das correlações entre as propriedades eletrônicas de algumas famílias de moléculas orgânicas e sua

atividade biológica é o propósito deste trabalho. Estudamos a conformação geométrica e a estrutura eletrônica com as transições do espectro ótico de:

(i) uma série de **Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos (PAHs)**, que estão entre os principais compostos carcinogênicos^{3,7}; e

(ii) uma série de derivados da **Elipticina** (um alcalóide extraído de um vegetal), usados como drogas antitumorais⁸.

Os PAHs formam uma classe de compostos de importância ímpar, devido à sua ampla ocorrência no ambiente (estão presentes na atmosfera, no solo, na água e, provavelmente, são também biossintetizados por bactérias e algumas plantas superiores³) e ao seu elevado poder carcinogênico. Os mais fortes carcinogênicos dentre os PAHs são apenas um pouco menos potentes que a aflatoxina B1, o mais potente carcinogênico conhecido^{3,9}. Os PAHs foram, também, os primeiros compostos em que se verificou uma correlação entre exposição ambiental e indução de câncer (antes mesmo que os compostos fossem identificados), e os primeiros em que foram realizados estudos de carcinogênese em animais e de correlação estrutura-atividade^{3,10,11}.

A elipticina e alguns de seus derivados têm sido usados na quimioterapia do câncer na clínica, enquanto que alguns outros derivados estão em diferentes fases de testes para essa finalidade¹². Uma das razões para o grande interesse nestas drogas é a baixa incidência de efeitos colaterais, que costumam

representar um grande obstáculo para o sucesso do tratamento quimioterápico do câncer¹³.

A interação das drogas antitumorais com as células é muito mais simples de entender que a interação destas com compostos carcinogênicos, pois a eliminação das células do tumor - o objetivo da quimioterapia - pode ser conseguida causando danos drásticos ao metabolismo celular ou impedindo a reprodução celular. A seletividade das drogas antitumorais é, em geral, baixa, isto é, elas são absorvidas também por células de tecidos saudáveis. No entanto, como as células anormais têm metabolismo mais intenso, espera-se que elas absorvam a droga em maiores quantidades e mais rapidamente.

Para o desenvolvimento de novas drogas mais ativas e mais seletivas, a informação a respeito de relações estrutura-atividade é fundamental, permitindo considerável redução do dispêndio de tempo e recursos. A investigação detalhada destas correlações pode definir quais as propriedades das moléculas que devem ser alteradas, e de que forma, de maneira a melhorar o desempenho da droga.

Um estudo sistemático da estrutura eletrônica de séries de muitas moléculas por meio de métodos *ab initio* é excessivamente custoso do ponto de vista computacional, mas é viável por meio de métodos semi-empíricos sofisticados, como o PM3 (Parametric Method 3)¹⁴ e o ZINDO/CI (Zerner's Intermediate Neglect of Differential Overlap/Configuration Interaction)¹⁵. O PM3 tem sido

usado com grande sucesso no estudo da estrutura eletrônica de moléculas orgânicas, produzindo valores confiáveis para uma série de grandezas, como os comprimentos e ângulos de ligações, momentos de dipolo, potenciais de ionização e energias dos estados ocupados¹⁶, embora superestime as energias dos estados excitados, como é comum a todos os métodos Hartree-Fock ZDO (Zero Differential Overlapping). Para descrever de forma realista as transições eletrônicas, é necessário levar em conta a contribuição da correlação eletrônica, o que nos levou a escolher o método ZINDO/CI, que descreve bem compostos orgânicos.

No estudo dos PAHs, as mais bem sucedidas correlações estrutura-atividade foram obtidas com o método de Hückel¹⁷ simplificado, como as chamadas teorias K, L desenvolvidas por A. e B. Pullman¹¹, que exploram aspectos topológicos das moléculas. Isto sugere que o principal ingrediente dessas correlações deve ser a topologia das moléculas, que é a base do método de Hückel. Neste trabalho, o método de Hückel simples foi utilizado para investigar aspectos nunca antes abordados em descrições teóricas de relações estrutura-atividade de PAHs, envolvendo o conceito de densidade de estados calculada em regiões limitadas das moléculas¹⁸.

No capítulo 2 descrevemos os resultados para as elipticinas, usando os métodos PM3 e ZINDO/CI. Caracterizamos sistematicamente a conformação geométrica, os estados eletrônicos e as transições do espectro de absorção ótica dessas moléculas e seus íons. Confirmamos correlações entre valores do momento de

dipolo das elipticinas e sua atividade antitumoral, obtidas anteriormente usando o método AM1¹⁹.

No capítulo 3 é apresentado o estudo dos PAHs com o método de Hückel, que resultou num conjunto de regras simples para identificar quais desses compostos são carcinogênicos e quais não são¹⁸.

O estudo dos PAHs é estendido no capítulo 4, onde são empregados os métodos PM3 e ZINDO/CI. Discutimos as semelhanças com os resultados obtidos com o método de Hückel e o seu significado.

Por fim, conclusões e perspectivas deste trabalho são apresentadas no capítulo 5.

REFERÊNCIAS

1. T. Sugimura, *Science* **258**, 603 (1992).
2. S. Reslova-Vasilukova e R. J. P. Williams in *Submolecular Biology and Cancer*, G. E. W. Wolstenholme, D. W. Foltzsimons e J. Whelan, (Eds.), Elsevier, Amsterdam, 1979, p. 19.
3. R. G. Harvey, *American Scientist* **70**, 306 (1982).
4. A. Szent-Györgyi in *Submolecular Biology and Cancer*, G. E. W. Wolstenholme, D. W. Foltzsimons e J. Whelan, (Eds.), Elsevier, Amsterdam, 1979, p. 3.

5. A. Szent-Györgyi, *Int. J. Quantum Chem.: Quantum Biology Symp.* **3**, 45 (1976).
6. P.-O. Löwdin, *Int. J. Quantum Chem.: Quantum Biology Symp.* **4**, 185 (1977).
7. J. Gayoso e S. Kimri, *Int. J. Quantum Chem.* **38**, 461 (1990); **38**, 487 (1990).
8. C. Auclair, *Arch. Biochem. Biophys.* **259**, 1 (1987).
9. R. G. Harvey e N. E. Geacintov, *Acc. Chem. Res.* **21**, 66 (1988).
10. *Cancer Biology* (2nd. ed.), R. W. Ruddon, Oxford Un. Press, NY, 1987, p. 297.
11. A. Pullman e B. Pullman, *Ad. Cancer Research* **3**, 117 (1955).
12. R. Jasztold-Howorko et al., *J. Med. Chem.* **37**, 2445 (1994).
13. P. Sizum et al., *Biopolymers* **27**, 1085 (1988).
14. J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **10**, 209 (1989); **10**, 221 (1989).
15. W. D. Edwards e M. C. Zerner, *Theor. Chim. Acta* **72**, 347 (1987).
16. P. Scano e C. Thompson, *J. Comp. Chem.* **12**, 172 (1991); Z. G. Zoos e D. S. Galvão, *J. Phys. Chem.* **98**, 1029 (1994) e referências aí citadas.
17. *Molecular Orbital Theory*, A. Streitwieser, Wiley, NY, 1961, p. 33.
18. P. M. V. B. Barone, A. Camilo Jr. e D. S. Galvão, *Phys. Rev. Lett.* **77** (5), 1996 (no prelo).

19. S. O. Dantas, F. C. Lavarda, D. S. Galvão e B. Laks, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **253**, 319 (1992); S. O. Dantas e D. S. Galvão, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **257**, 437 (1992).

CAPÍTULO 2

ELIPTICINAS: ESTRUTURA ELETRÔNICA E ESPECTROSCOPIA

2.1. INTRODUÇÃO

O primeiro problema relacionado com as propriedades eletrônicas de moléculas orgânicas e com o câncer a ser abordado neste trabalho é a correlação entre estrutura e atividade citotóxica e antitumoral de determinadas drogas utilizadas em tratamentos quimioterápicos. Neste caso, as drogas interagem com alvos no interior das células de um tumor, produzindo danos em seu metabolismo normal, ou impedindo a replicação do DNA, o que pode levar à eliminação destas células e do tumor. A presença ou a ausência de atividade, bem como a seletividade da droga, que deve atingir tanto quanto possível somente células anormais - fundamentais para a eficácia do tratamento - dependem diretamente das propriedades da droga.

Dentre muitas famílias de compostos orgânicos que apresentam citotoxicidade em células tumorais, a **elipticina** (figura 2.1, tabela 2.1) - um alcalóide extraído do vegetal *ochrosia elliptica*^{1,2} - e seus **derivados** têm sido alvo de muito interesse nos últimos anos. Alguns desses compostos já são usados na quimioterapia de câncer humano^{3,4}, enquanto que outros derivados estão em diferentes fases de teste para o mesmo propósito^{4,5}. Além disso, a elipticina, combinada com outras drogas, está sendo usada em tratamentos experimentais de pacientes contaminados com o HIV, que ainda não desenvolveram a AIDS⁶. A completa ausência

de toxicidade hematológica e os efeitos colaterais limitados⁷ são fatores que aumentam a importância destas drogas.

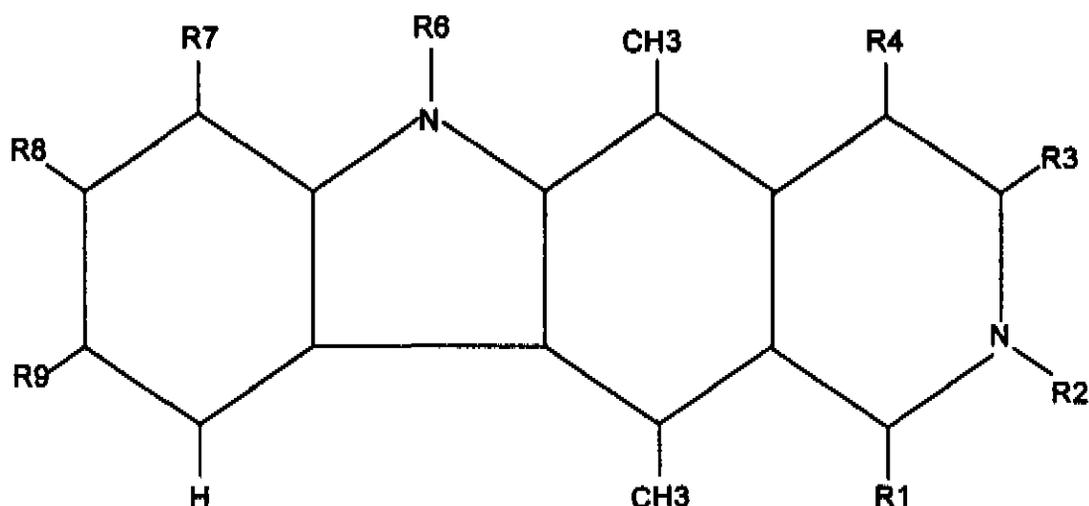


Figura 2.1 - Estrutura básica das elipticinas.

Como a maioria dos agentes citotóxicos, as elipticinas podem interagir direta ou indiretamente com o DNA nuclear. O mecanismo de ação dessas drogas é multimodal: elas podem se ligar ao DNA através de intercalação ou ligação covalente, podem gerar espécies oxidantes ou interferir na atividade catalítica da topoisomerase II⁷. A elipticina e seus derivados também inibem a atividade das enzimas DNA-polimerase e RNA-polimerase *in vitro*, além de outros processos enzimáticos cruciais para o metabolismo normal das células^{7,8}. Finalmente, tem sido também observada a interação entre elipticinas e mitocôndrias⁹. No entanto, a contribuição relativa de cada um destes processos à atividade antitumoral ainda não é bem compreendida⁷.

nº	molécula	R ₁	R ₂	R ₆	R ₇	R ₉	abreviação
E01	Elíptica*	H	-	H	H	H	E
E02	9-amioelíptica	H	-	H	H	NH ₂	9-NH ₂ E
E03	9-hidroxielíptica	H	-	H	H	OH	9-OH E
E04	7-hidroxielíptica	H	-	H	OH	H	7-OH E
E05	9-metoxielíptica	H	-	H	H	OCH ₃	9-OCH ₃ E
E06	elípticium	H	CH ₃	H	H	H	2N-Me E
E07	2N-metil, 9-hidroxielíptica	H	CH ₃	H	H	OH	2N-Me, 9-OH E
E08	2N-metil, 1-metil, elíptica	CH ₃	CH ₃	H	H	H	2N-Me, 1-Me E
E09	2N-metil, 6N-metil, elíptica	H	CH ₃	CH ₃	H	H	2N-Me, 6N-Me E
E10	2N-metil, 6N-metil, 9-hidroxielíptica	H	CH ₃	CH ₃	H	OH	2N-Me, 6N-Me, 9-OH E

Tabela 2.1 - Elíptica e seus derivados.

***As moléculas E01 a E05 têm camada fechada, e as moléculas E06 a E10 têm camada aberta**

Desde que a atividade antitumoral da elipticina e seus análogos foi relatada na literatura¹⁰, um grande esforço tem sido dirigido ao desenho e à síntese de novos derivados e à compreensão da relação estrutura-atividade. A estrutura química simples da elipticina permitiu a síntese de mais de 200 derivados, dos quais vários têm sido testados para determinação de atividade. Portanto, um estudo comparativo das propriedades da elipticina e seus derivados do ponto de vista teórico é de grande utilidade para determinar os parâmetros a serem modificados para aumentar a sua atividade antitumoral.

Para o presente estudo, selecionamos um grupo de dez compostos da família das elipticinas (tabela 2.1), todos com atividade biológica bem estudada experimentalmente (tabela 2.2) e com grande interesse em relação aos mecanismos de interação com as células. A elipticina (E01) e a 9-metoxielipticina (E05) são biossintetizadas em diversos vegetais^{7,10,11}. A 7-hidroxielipticina (E04) e a 9-hidroxielipticina (E03) são produzidas por oxidação no metabolismo da elipticina em mamíferos¹⁰. O metabolismo da 9-metoxielipticina em ratos produz a 9-hidroxielipticina¹⁰.

Determinamos a conformação, a estrutura eletrônica e as transições do espectro de absorção destes compostos utilizando os métodos semi-empíricos PM3 (Parametric Method 3)¹² e ZINDO/CI. (Zerner's Intermediate Neglect of Differential Overlap with Configuration Interaction)¹³. Um estudo análogo envolvendo o mesmo grupo de compostos foi realizado anteriormente por meio de

outros métodos semi-empíricos, o AM1 (Austin Method 1) e o INDO/CI¹⁴. Os desenvolvimentos do método PM3, contendo um novo conjunto de parâmetros otimizado¹², e de uma nova parametrização espectroscópica do método INDO¹³, justificam o presente estudo, com as finalidades de explorar novos aspectos e verificar a validade dos resultados anteriores. Por exemplo, a nova versão do ZINDO/CI permite a simulação detalhada do espectro de absorção das moléculas, que pode ser comparada com espectros obtidos experimentalmente.

nº	molécula	atividade antitumoral
E01	E	++
E02	9-NH ₂ E	-
E03	9-OH E	++
E04	7-OH E	-
E05	9-OCH ₃ E	++
E06	2N-Me E	+
E07	2N-Me, 9-OH E	++
E08	2N-Me, 1-Me E	+
E09	2N-Me, 6N-Me E	+
E10	2N-Me, 6N-Me, 9-OH E	++

Tabela 2.2 - Atividade antitumoral da elipticina e seus derivados. Os sinais significam: (++) , altamente citotóxica; (+), citotóxica e (-), inativa.

Comparando as propriedades eletrônicas e os dados experimentais de atividade antitumoral, mostraremos que um

indicador eletrônico que pode ser diretamente correlacionado com a atividade biológica é o momento de dipolo das moléculas.

2.2. METODOLOGIA

A estrutura química dos compostos incluídos neste estudo é apresentada na figura 2.1. Os derivados são obtidos através da substituição do hidrogênio pelos grupos laterais mostrados na tabela 2.1. Os cinco primeiros compostos nesta tabela têm número par de elétrons (camada fechada), enquanto que os demais têm número ímpar de elétrons (camada aberta).

Todos os cálculos de estrutura eletrônica foram realizados usando o método semi-empírico PM3, implementado no pacote MOPAC (versão 6)¹⁵. Este método tem sido extensivamente aplicado ao cálculo da estrutura eletrônica de moléculas orgânicas, produzindo resultados confiáveis para muitas de suas propriedades, como por exemplo a conformação geométrica, o calor de formação, e o momento de dipolo¹⁶. Por outro lado, outras propriedades, como as energias dos estados excitados, são superestimadas, mas os efeitos destes erros são menos expressivos em estudos comparativos de uma série de moléculas similares.

Os dados experimentais obtidos por meio da difração de raios X em cristais de elipticinas sugerem fortemente que estas drogas têm geometria planar. Estudamos as configurações planares e determinamos também as configurações de mínima energia de todas as moléculas sem o vínculo planar.

Como muitos eventos na interação droga-célula envolvem transferência de carga, nós calculamos o custo em energia da captura ou perda de um elétron, através das diferenças em energia nos calores de formação de cada molécula e os correspondentes íons positivo e negativo (cargas= ± 1). Para cada molécula, estudamos as deformações na geometria devidas à ionização e à distribuição da densidade de carga em excesso entre os sítios atômicos.

Tendo em vista que a ação dessas drogas sobre o DNA ou outros alvos no interior das células depende fortemente de parâmetros eletrostáticos, a distribuição da densidade de carga nas elipticinas pode ser considerada como uma outra informação relevante para a sua seletividade biológica. Portanto, investigamos também os vetores momento de dipolo elétrico, a análise de população (*Zero Differential Overlap*), resultantes do cálculo PM3, e superfícies de nível dos orbitais moleculares HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), HOMO-1 e LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), por meio do pacote SPARTAN¹⁷.

Por fim, os processos eletrônicos envolvidos na atividade da droga em meio biológico dependem também da energia necessária para produzir as transições eletrônicas e da probabilidade de

ocorrência dessas transições. Para investigar estes parâmetros, determinamos o espectro de absorção ótica tanto das moléculas neutras quanto dos íons positivos e negativos. No entanto, é necessário incluir a correlação eletrônica para decrever o espectro de absorção das moléculas em comparação com os valores experimentais, pois a aproximação Hartree-Fock pura (usada no método PM3) superestima a separação em energia entre os estados ocupados e desocupados e, conseqüentemente, as energias das excitações óticas. Por isso, empregamos um método que inclui a correlação eletrônica por meio da interação de configurações, o método ZINDO/CI, com parametrização espectroscópica, desenvolvido por Zerner¹³, e com a opção de cálculo de interação de configurações (CI). Em todos os cálculos espectroscópicos, utilizamos a geometria molecular otimizada por meio do PM3 e cerca de 200 configurações para excitações simples. Para simular os espectros, as linhas espectrais obtidas foram alargadas utilizando envoltórias gaussianas com largura de 0,05 eV.

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A geometria otimizada das moléculas incluídas neste estudo é praticamente planar, apresentando apenas desvios muito pequenos em relação ao plano, em concordância com as observações experimentais^{2,18}. As figuras 2.2 e 2.3 mostram, para a elipticina (E01) e a 9-metoxielipticina (E05), os comprimentos e os ângulos de ligação encontrados por difração de raios X (parte a das figuras), e por otimização da geometria usando o método PM3 (presente trabalho, parte b), e o método AM1¹⁴ (parte c). Levando em conta que os dados de difração de raios X foram obtidos em cristais moleculares e os cálculos PM3, em moléculas isoladas, a concordância observada pode ser considerada bastante satisfatória. O erro máximo é menor que 3%. Comparando também com os resultados do cálculo AM1, podemos concluir que a geometria obtida com o PM3 é um pouco mais próxima da geometria experimental que a obtida com o AM1.

Na tabela 2.3 apresentamos os resultados para o calor de formação, o potencial de ionização, o momento de dipolo, a diferença (em energia) entre os níveis LUMO e HOMO; na tabela 2.4, as variações no calor de formação devidas à captura ou à perda de um elétron. Em todos os compostos estudados, o calor de formação dos ânions é sistematicamente mais baixo que o das moléculas neutras, indicando que todas são **aceitadoras de elétrons**, com ganhos de energia de cerca de 1,2 eV. A variação na energia devida à formação de cátions é muito grande, indicando que as elipticinas

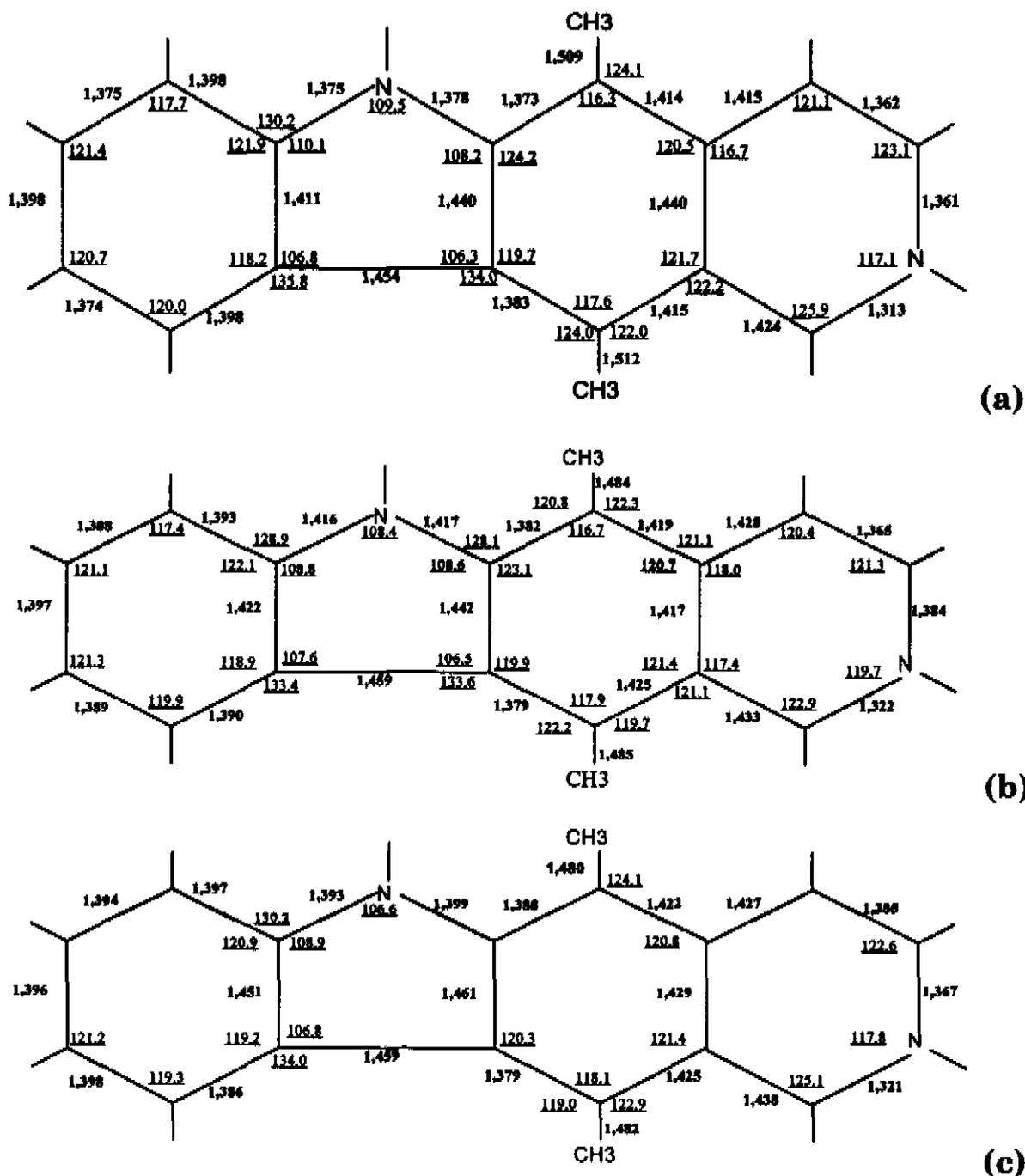


Figura 2.2 - Geometria da elipticina (E01): (a) obtida por difração de raios X², (b) calculada com o PM3 (presente trabalho) e (c) calculada com o AM1¹⁴. Os comprimentos de ligação estão em **negrito**, e os ângulos, sublinhados.

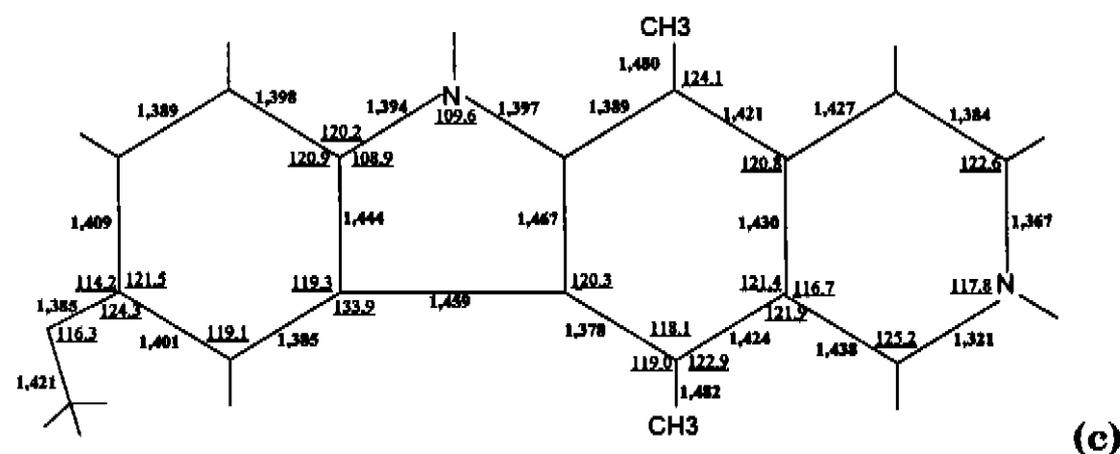
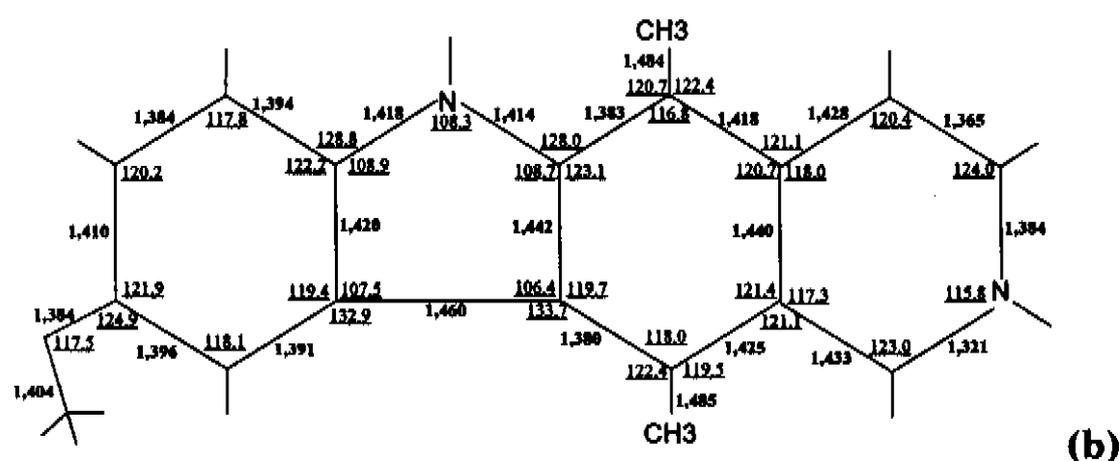
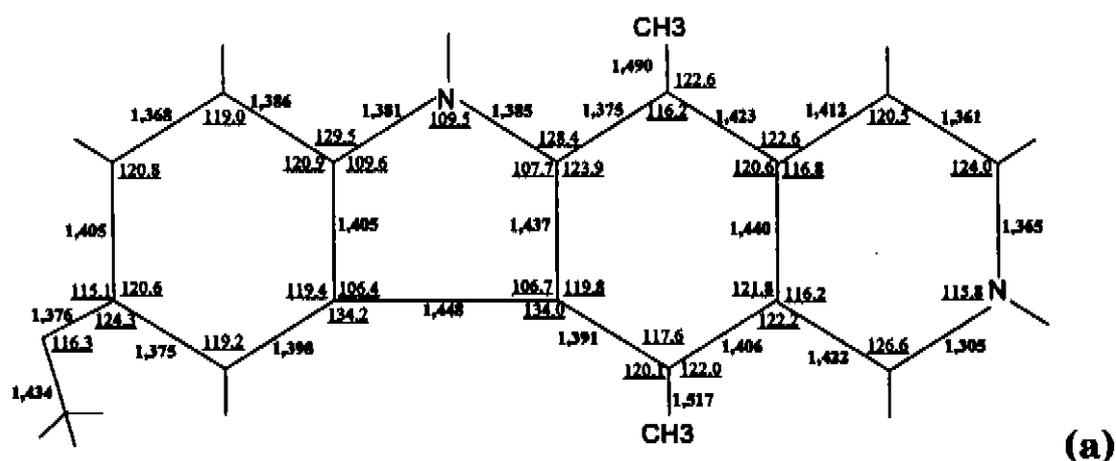


Figura 2.3 - Geometria da 9 metoxielipticina (E05): (a) obtida por difração de raios X¹⁸, (b) calculada com o PM3 (presente trabalho) e (c) calculada com o AM1¹⁴. Os comprimentos de ligação estão em **negrito**, e os ângulos, sublinhados.

molécula	calor de formação (Kcal/mol)	momento de dipólo (Debye)	potencial de ionização(eV)	LUMO-HOMO (eV)	atividade antitumoral
E01*	61.470	3.348	8.049	8.893	++
E02	59.778	4.113	7.522	8.246	-
E03	16.891	2.336	7.947	8.836	++
E04	17.505	3.876	7.929	8.785	-
E05	23.983	2.043	7.925	8.786	++
E06	70.945	3.553	6.204	3.507	+
E07	26.342	4.529	6.228	3.592	++
E08	68.359	3.354	6.183	3.475	+
E09	70.392	3.456	6.191	3.471	+
E10	25.697	4.405	6.211	3.557	++

Tabela 2.3 - Resultados dos cálculos PM3 para a Elipticina e seus derivados.

***As cinco primeiras moléculas têm camada fechada, e as cinco últimas, camada aberta.**

molécula	calor de formação (Kcal/mol): moléculas neutras	calor de formação (Kcal/mol): ânions (-1)	variação de energia por captura eletrônica (eV)	calor de formação (Kcal/mol): cátions (+1)	variação de energia por perda eletrônica (eV)
E01*	61.470	32.488	-1.26	239.866	+7.74
E02	59.778	30.623	-1.26	228.746	+7.33
E03	16.891	-13.765	-1.33	192.338	+7.61
E04	17.505	-11.893	-1.28	192.201	+7.59
E05	23.983	-6.673	-1.33	198.004	+7.55
E06	70.945	39.563	-1.36	203.451	+5.75
E07	26.342	-5.919	-1.40	159.189	+5.77
E08	68.359	36.452	-1.38	199.774	+5.70
E09	70.392	39.546	-1.34	202.385	+5.72
E10	25.697	-6.741	-1.41	157.908	+5.73

Tabela 2.4 - Variação de energia por captura ou perda eletrônica da Elipticina e seus derivados.

* As cinco primeiras moléculas têm camada fechada, e as cinco últimas, camada aberta.

estudadas não devem ser doadoras de elétrons mesmo em solução e implica em distorções excessivas nas propriedades dos cátions em relação às moléculas neutras. As moléculas mais ativas em cada classe (E03 e E05, com camada fechada; E07 e E10, com camada aberta) têm ganhos de energia por captura eletrônica ligeiramente maiores que as menos ativas. Embora as diferenças sejam muito pequenas, de cerca de 0,05 eV, apontam uma tendência de correlação com a atividade.

As figuras 2.4.a (moléculas de camada fechada) e 2.4.b (moléculas de camada aberta) mostram, em negrito, as ligações cujos comprimentos são mais alterados com a captura eletrônica (variações maiores que 0,02 Å, um quarto da diferença entre os comprimentos de uma ligação simples C-C e uma dupla C=C entre dois átomos de carbono). As moléculas de camada fechada apresentam um padrão muito bem definido, bem como as moléculas de camada aberta, embora os padrões sejam distintos entre si. O mesmo tipo de padrão de deformações não se verifica nos cátions, em que apenas as moléculas de camada fechada têm em comum grandes deformações em alguns comprimentos de ligação (figura 2.4.c). As moléculas de camada aberta, ao perderem um elétron, se deformam em regiões que diferem muito de molécula para molécula. Este fato é um reflexo das distorções apontadas acima. Quanto aos ângulos de ligação, todos sofrem variações muito pequenas (menores que 0,5°) ao ionizar-se a molécula.

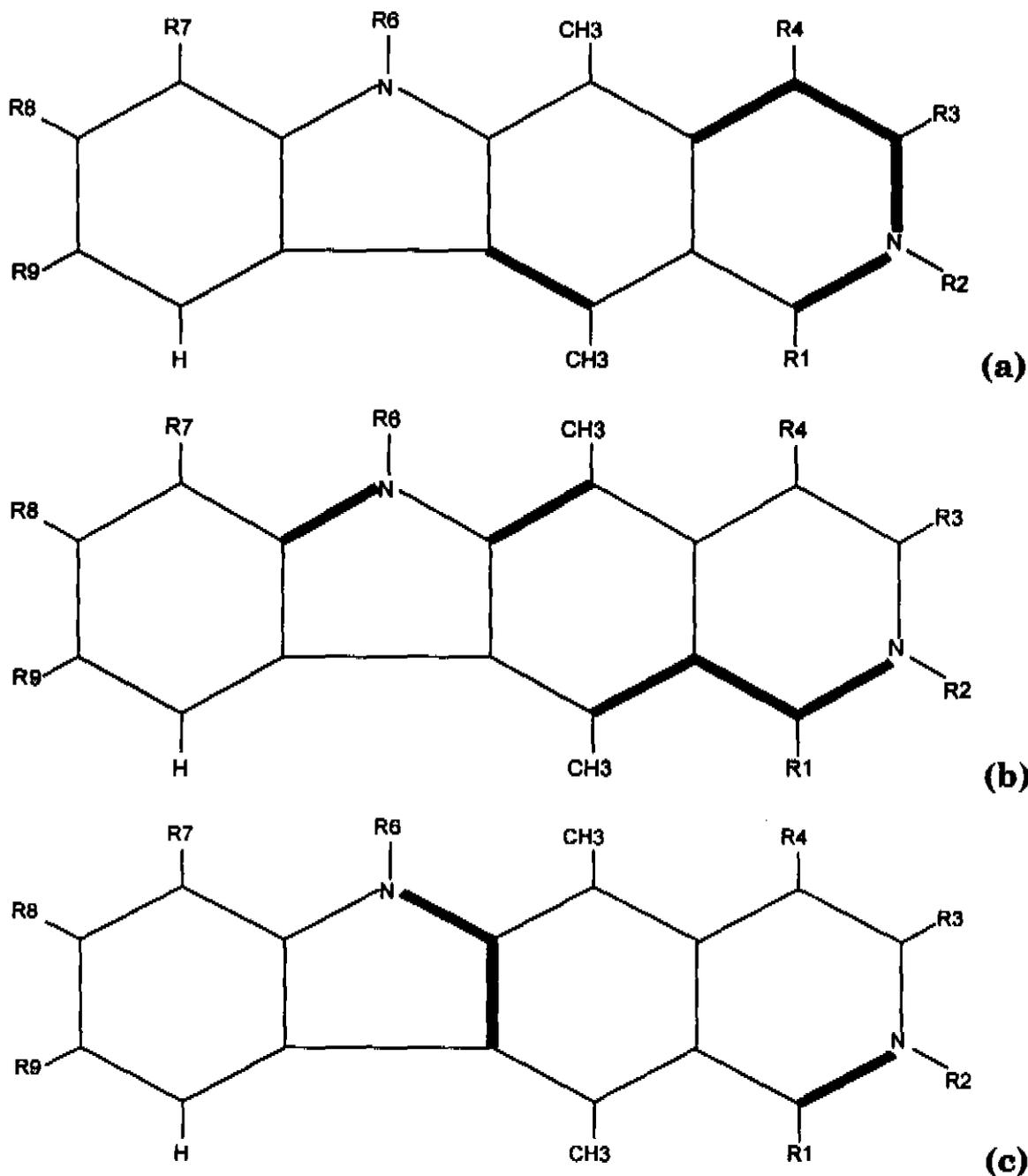


Figura 2.4 - Principais regiões de deformação nos comprimentos de ligação das elipticinas devido à ionização: (a) moléculas E01 a E05, após captura eletrônica; (b) moléculas E06 a E10, após captura eletrônica; (c) moléculas E06 a E10, após perda eletrônica.

Os potenciais de ionização e as diferenças de energia HOMO-LUMO (tabela 2.3) são bastante similares em cada classe de moléculas (camada fechada e camada aberta), não apresentando qualquer correlação com a atividade biológica. Isso sugere que a estrutura de níveis eletrônicos não é um aspecto particularmente distintivo para a atividade antitumoral, o que deve ser verificado analisando o espectro de transições das moléculas.

Por outro lado, são verificadas diferenças apreciáveis entre os valores dos calores de formação e dos momentos de dipolo elétrico (tabela 2.3). Os valores do calor de formação não têm correlação com a atividade antitumoral, mas o contrário acontece com o módulo do momento de dipolo. Comparando as colunas correspondentes na tabela 2.3, observamos que o momento de dipolo diminui com o aumento da atividade, quando a molécula tem camada fechada, e cresce com a atividade, se a molécula tem camada aberta. Este resultado coincide com o obtido por Dantas et al. com o método AM1¹⁴. A direção do momento de dipolo não é um parâmetro distintivo para a atividade antitumoral. Todas as moléculas pertencentes à mesma classe têm os vetores momento de dipolo em direções quase paralelas entre si. A figura 2.5 mostra a direção deste vetor para uma molécula de camada fechada e outra, de camada aberta.

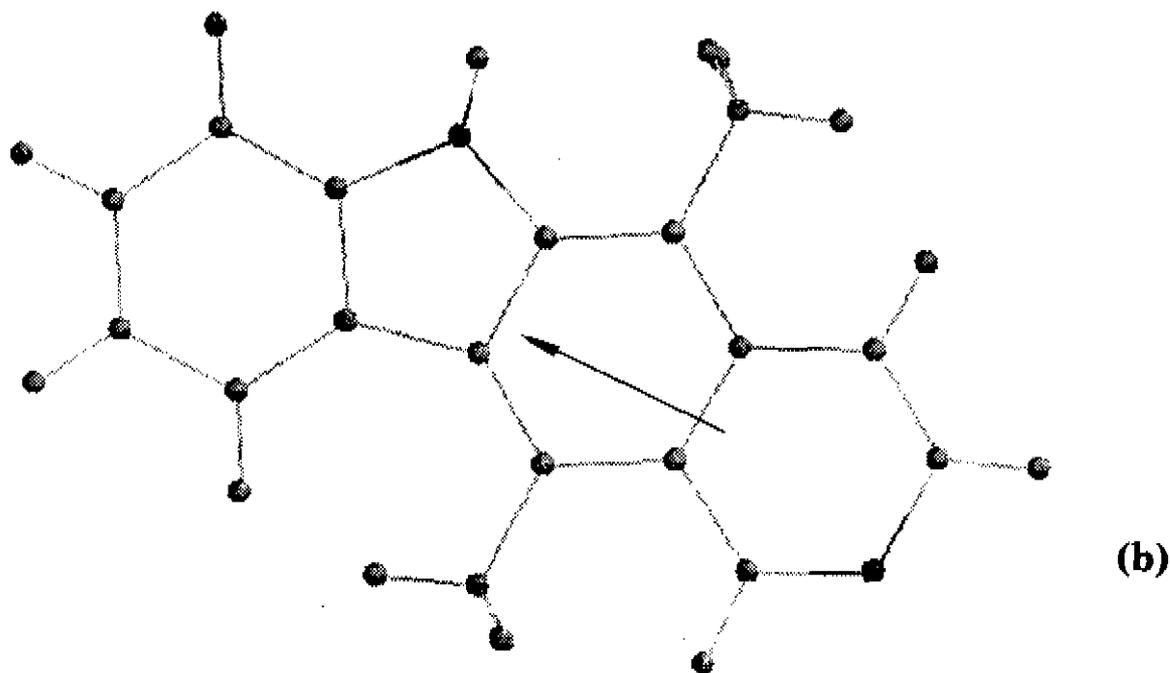
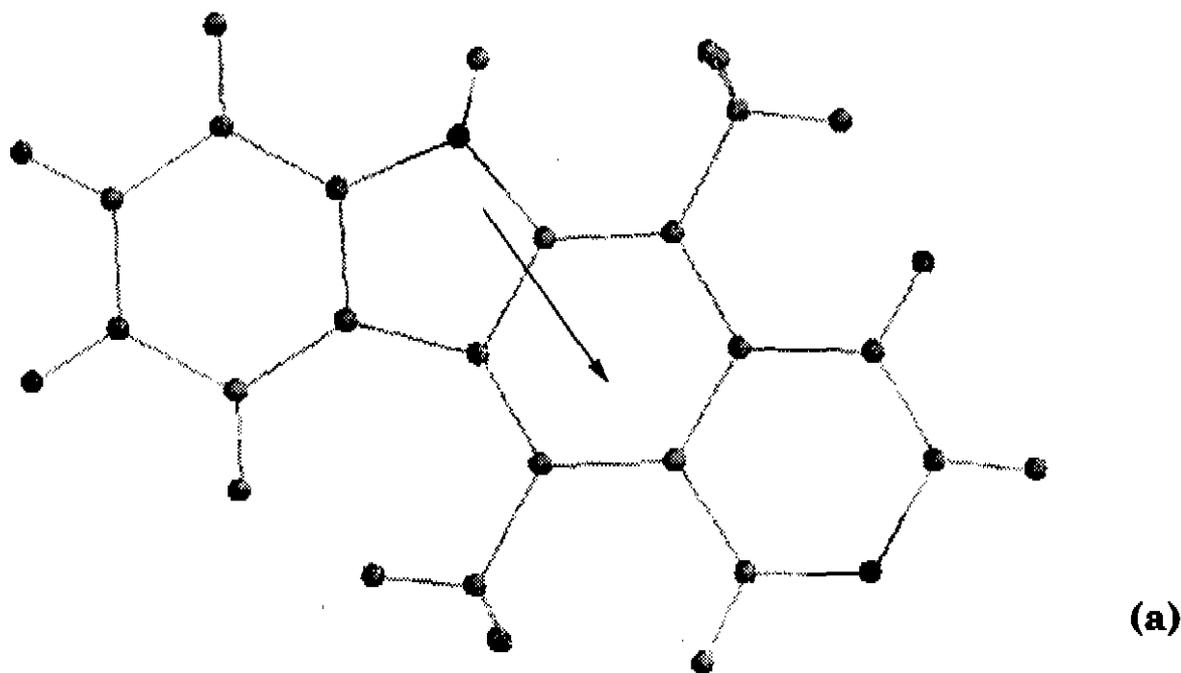
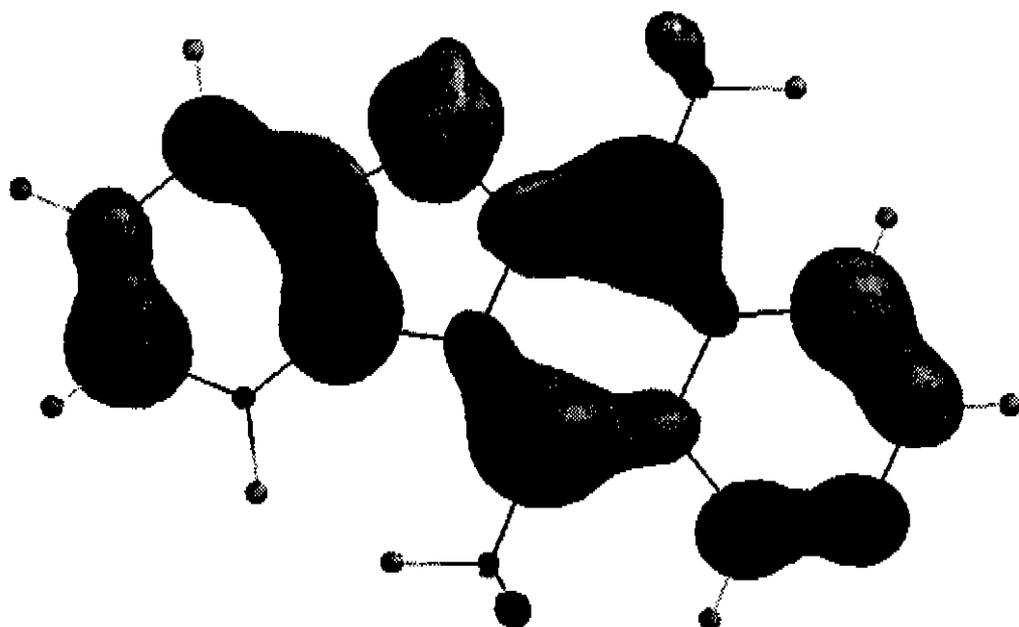


Figura 2.5 - Vetor momento de dipolo (a) da elipticina (E01, camada fechada) e (b) do elipticinium (E06, camada aberta).

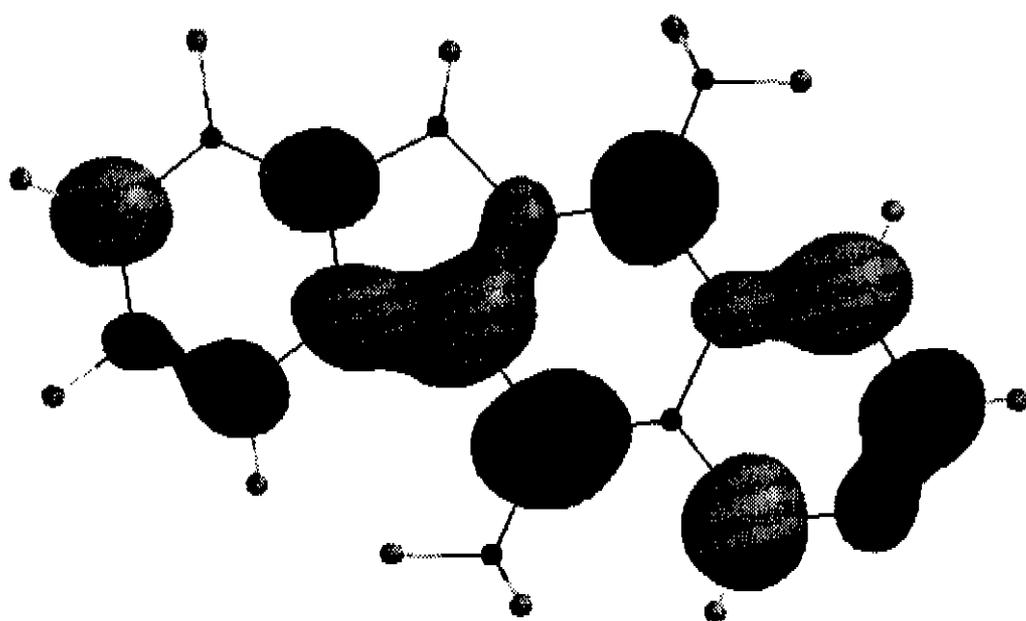
Analizamos também outras propriedades relacionadas com a distribuição de carga nas moléculas, como a carga presente nos sítios atômicos e os padrões de distribuição dos orbitais moleculares HOMO e LUMO (assim como HOMO-1, para as moléculas de camada aberta) sobre os sítios atômicos. Não foram verificadas, no entanto, variações sistemáticas dessas propriedades em função da atividade antitumoral. As moléculas pertencentes à classe de camada fechada têm todas o mesmo padrão de distribuição dos orbitais HOMO e LUMO e os mesmos sítios ativos (sítios com densidades de carga mais altas), assim como ocorre com as moléculas de camada aberta. A figura 2.6 mostra as superfícies de nível dos orbitais HOMO e LUMO para a elipticina.

As figuras 2.7, 2.9 e 2.11 mostram simulações dos espectros de absorção das moléculas de camada fechada neutras (2.7), ânions (2.9) e cátions (2.11). Os espectros de todas as moléculas neutras dessa classe são muito semelhantes entre si, com limiar de absorção em torno de 3,6 eV e um pico muito intenso em cerca de 4,6 eV. Apesar de todas as medidas de espectros de absorção terem sido realizadas em solução, onde a interação do solvente com as elipticinas pode alterar significativamente suas transições eletrônicas, estes valores (limiar e pico de absorção) calculados para moléculas isoladas estão em boa concordância com os valores experimentais¹⁹.

Após a captura eletrônica, o espectro de absorção varia consideravelmente para todas as moléculas; o limiar de absorção e



(a)



(b)

Figura 2.6 - Superfícies de nível dos orbitais HOMO (a) e LUMO (b) da elipticina.

o pico mais intenso são deslocados para energias mais baixas. Aqui se observa uma diferença entre a elipticina (E01), em que o limiar de absorção se desloca para 2,5 eV, e as demais moléculas da classe de camada fechada, onde o limiar é reduzido para 0,8 eV. Como não há dados experimentais dos espectros dos íons para fazer comparações, não é possível definir inequivocamente se esta diferença no comportamento da elipticina se deve à má descrição deste espectro produzida pela nova parametrização do ZINDO¹³ ou se deveria ser realmente observada. Os espectros dos cátions também têm estrutura muito semelhante entre si (figura 2.11), apresentando as mesmas variações no pico e no limiar de absorção. O pico em torno de 4,6 eV é substituído por outro, em torno de 4 eV (com exceção de E02, em que o novo pico está em 4,91 eV), enquanto que o limiar de absorção cai da faixa de 3,6 eV para a de 1-1,2 eV.

Os espectros de absorção simulados das moléculas da classe de camada aberta, apresentados nas figuras 2.8, 2.10 e 2.12 (neutras, ânions e cátions) exibem as mesmas características discutidas acima para a classe de moléculas de camada fechada. Em todos os casos, o limiar de absorção e o pico mais intenso estão bastante próximos entre si e sofrem as mesmas variações na captura ou na perda de um elétron.

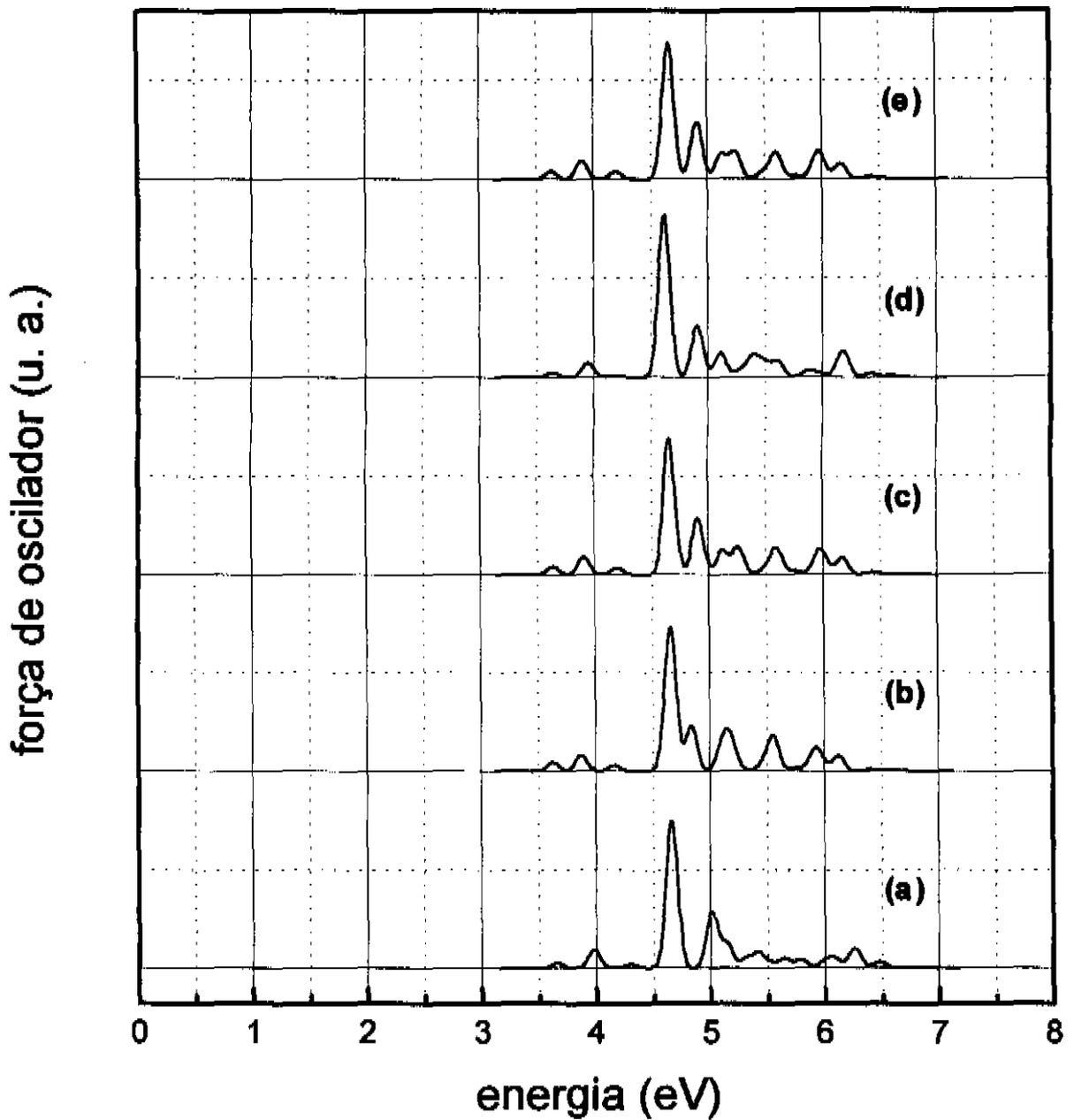


Figura 2.7 - Simulação dos espectros de absorção óptica das elipticinas E01 (a), E02 (b), E03 (c), E04 (d) e E05 (e).

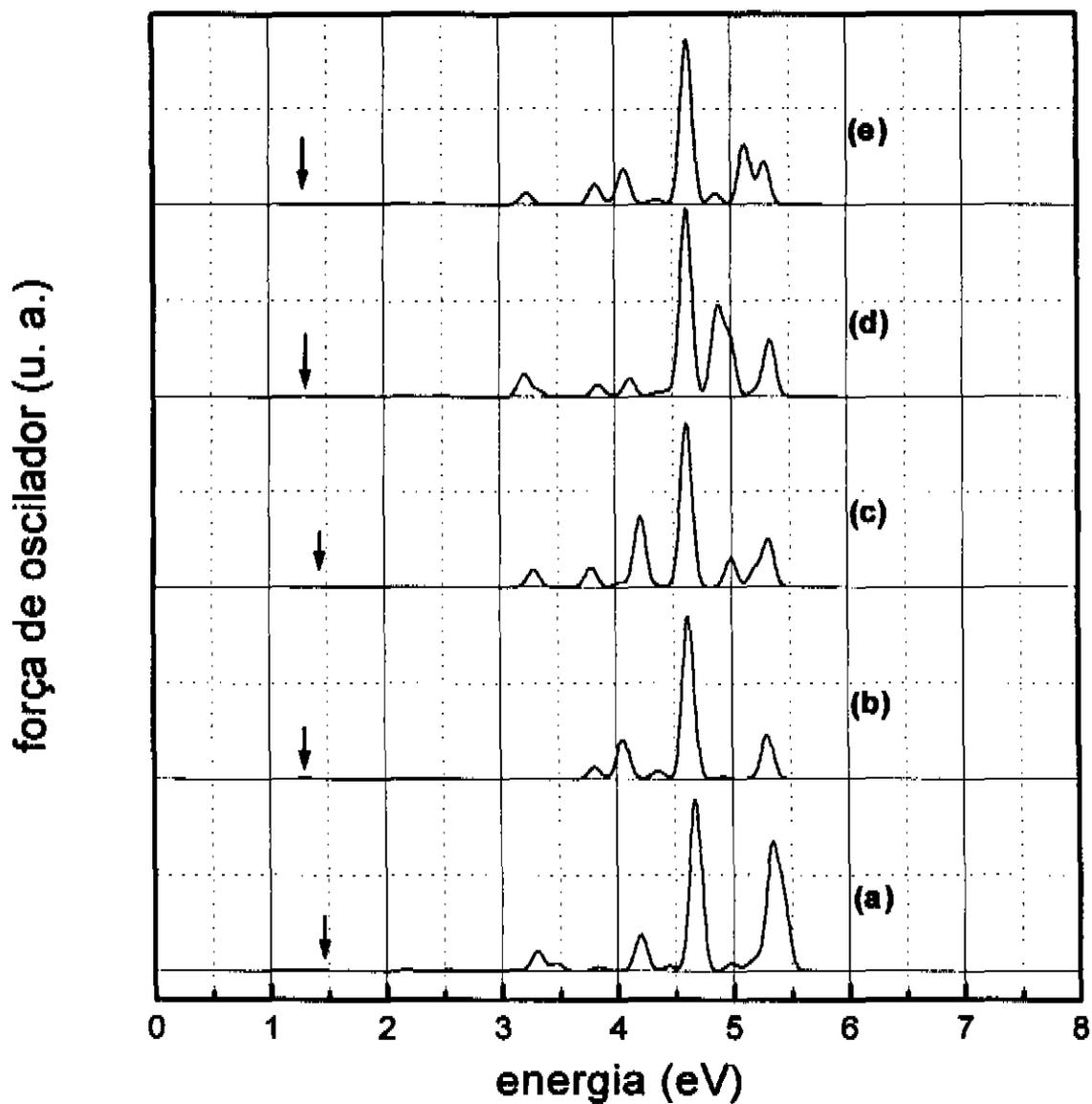


Figura 2.8 - Simulação dos espectros de absorção ótica das elipticinas E06 (a), E07 (b), E08 (c), E09 (d) e E10 (e). As setas indicam o limiar de absorção.

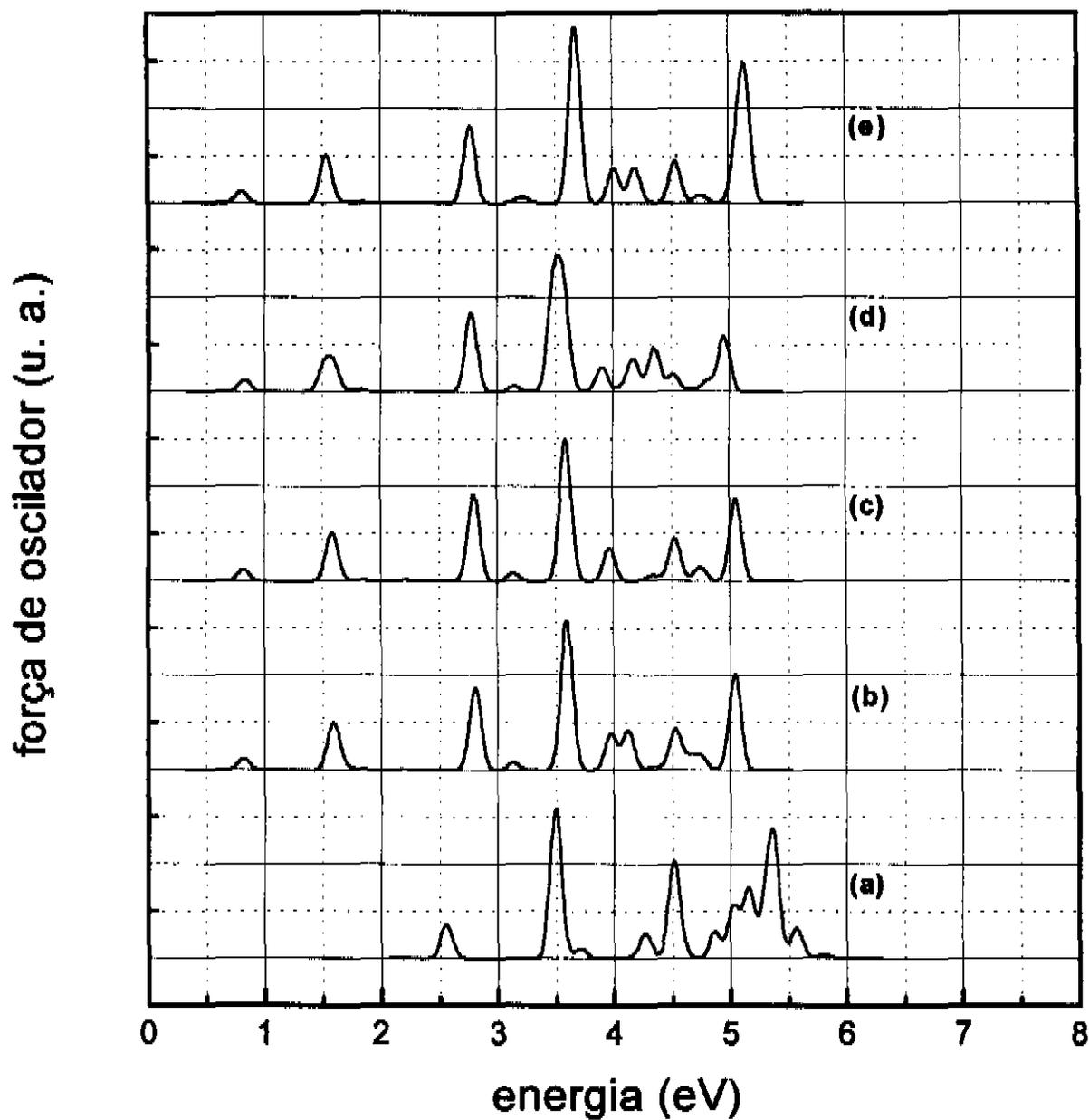


Figura 2.9 - Simulação dos espectros de absorção ótica dos elipticinas ionizadas (carga=-1) E01(a), E02 (b), E03 (c), E04 (d) e E05 (e).

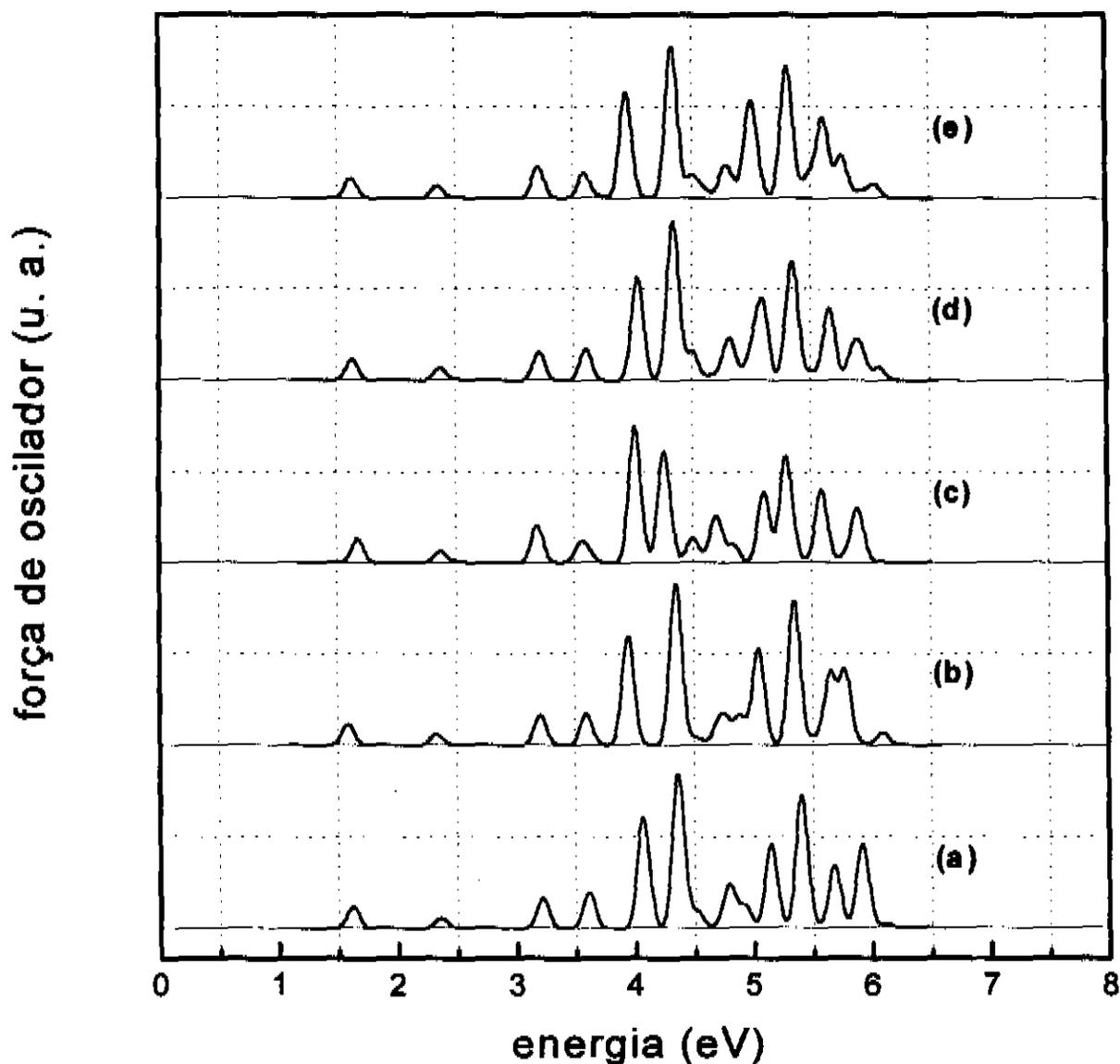


Figura 2.10 - Simulação dos espectros de absorção ótica das elipticinas ionizadas (carga=-1) E06 (a), E07 (b), E08 (c), E09 (d) e E10 (e).

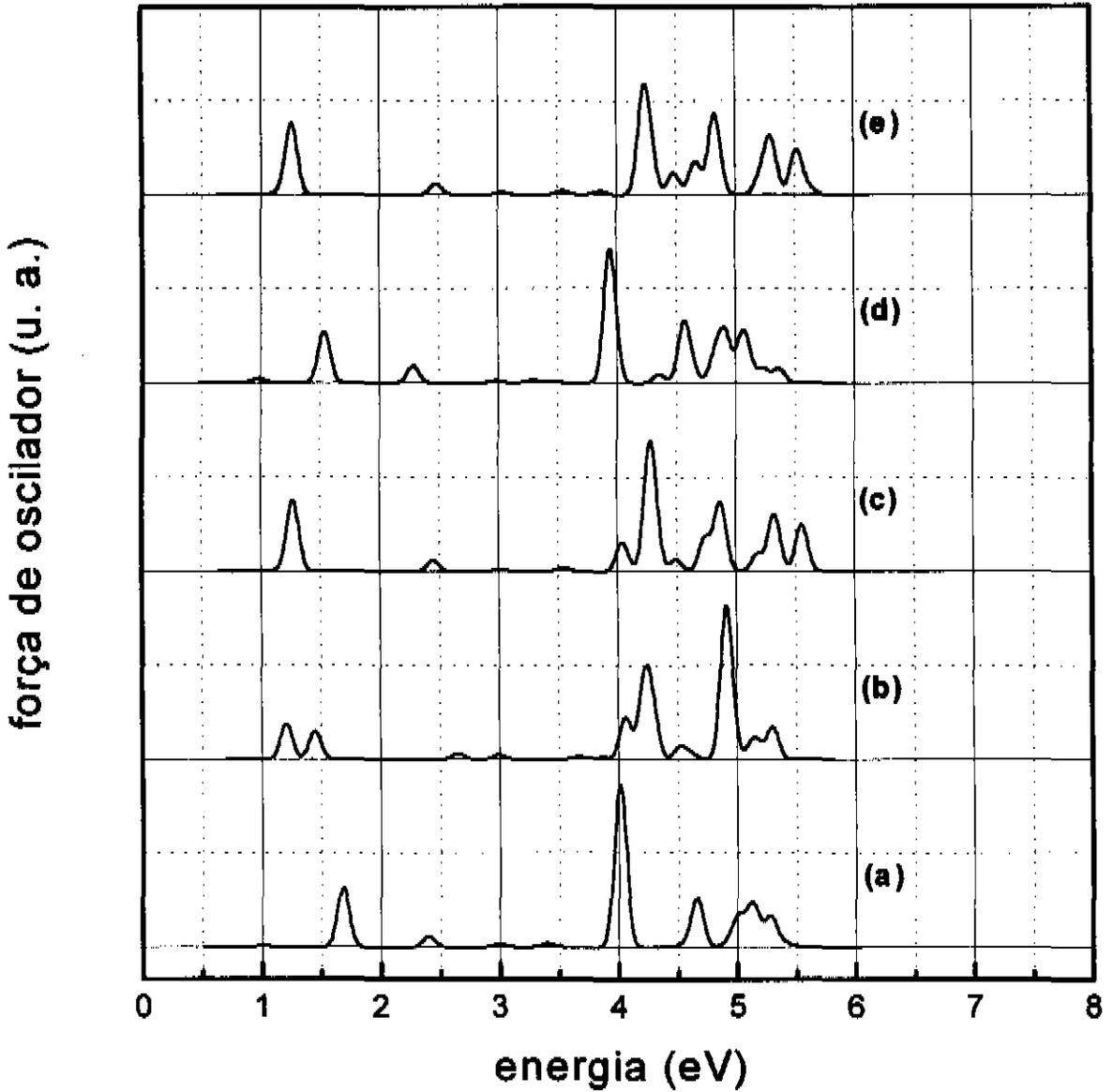


Figura 2.11 - Simulação dos espectros de absorção ótica das elípticas ionizadas (carga=+1) E01 (a), E02 (b), E03 (c), E04 (d) e E05 (e).

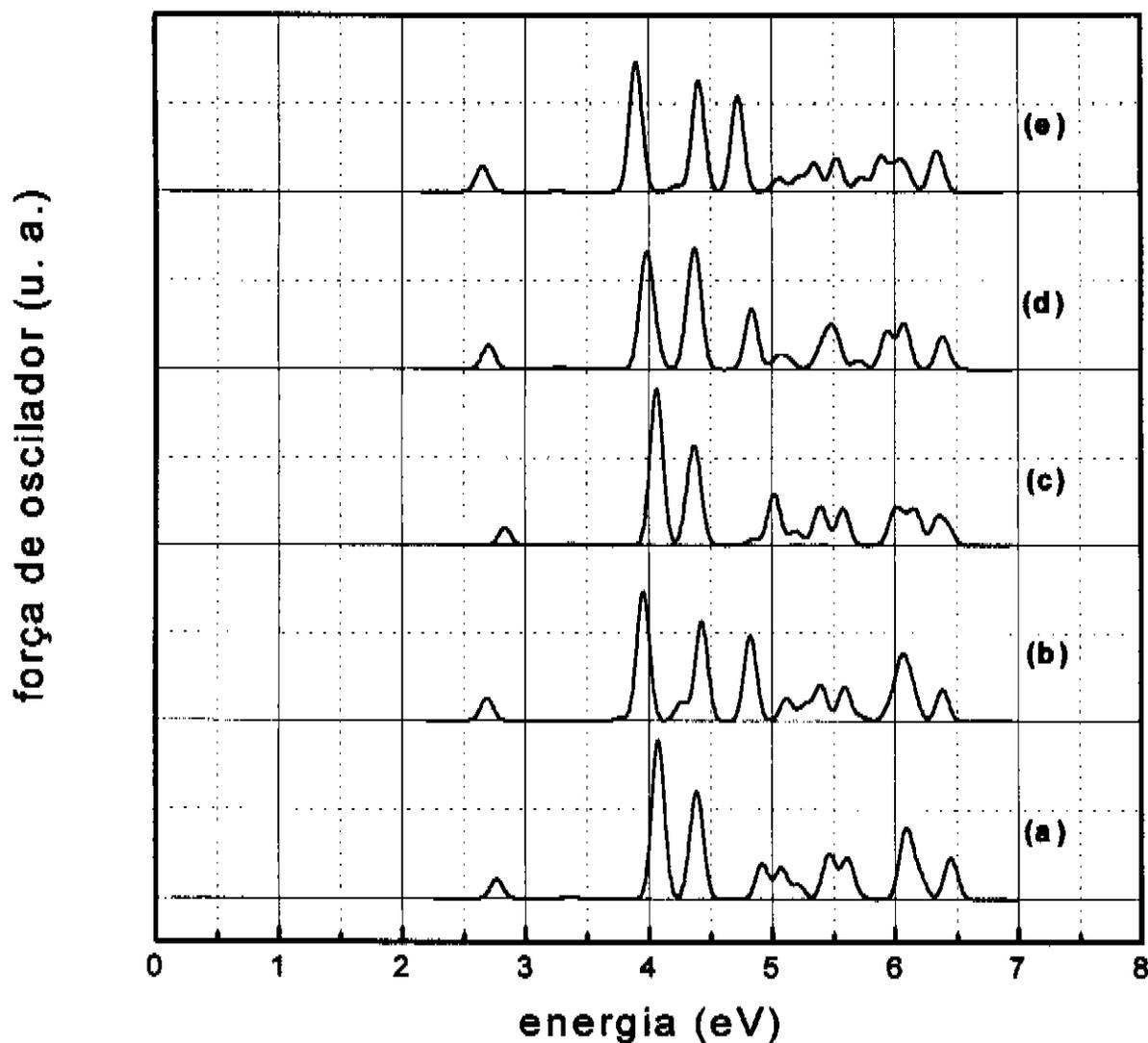


Figura 2.12 - Simulação dos espectros de absorção ótica das elipticinas ionizadas (carga=+1) E06 (a), E07 (b), E08 (c), E09 (d) e E10 (e).

A tabela 2.5 mostra as principais contribuições para a composição da primeira transição (limiar de absorção) e a transição mais forte (pico) de todas as moléculas neutras. A composição destas transições segue um padrão bem definido na classe das moléculas de camada fechada. As contribuições dominantes para o limiar de absorção e para o pico mais forte do espectro destas moléculas são $|H \rightarrow L+1\rangle$ e $|H-1 \rightarrow L\rangle$ ($|H \rightarrow L+1\rangle$ dá a maior contribuição para o limiar de absorção, e $|H-1 \rightarrow L\rangle$, para o pico). A notação $|A \rightarrow B\rangle$ significa uma configuração gerada a partir do estado fundamental retirando um elétron do estado A e colocando-o no estado B. Na classe de moléculas de camada aberta, são verificadas regularidades na composição das transições, com algumas variações. Em quase todas as moléculas dessa classe, $|H \rightarrow L+2\rangle$ contribui fortemente para o limiar de absorção, e $|H-1 \rightarrow L\rangle$, para o pico máximo. Observam-se também contribuições importantes de $|H-2 \rightarrow L\rangle$.

As tabelas 2.6 e 2.7 apresentam as mesmas informações para os ânions e cátions. Podemos verificar a existência de padrões na composição da primeira transição do espectro nos dois casos. Para os ânions, as principais contribuições provêm de $|H \rightarrow L\rangle$ e $|H \rightarrow L+2\rangle$ em quase todas as moléculas, com a principal exceção registrada no ânion elipticina (E01), conforme discutido acima. Para os cátions, o limiar de absorção é dominado por $|H-2 \rightarrow H\rangle$

molécula	primeira transição			transição mais forte		
	energia (eV)	força de oscilador	principais contribuições	energia (eV)	força de oscilador	principais contribuições
E01*	3.66	0.0563	-0.75 H→L+1⟩ -0.54 H-1→L⟩	4.66	1.5501	-0.74 H-1→L⟩ +0.52 H→L+1⟩
E02	3.63	0.0944	0.68 H→L+1⟩ +0.38 H-1→L⟩	4.65	1.5003	0.79 H-1→L⟩ -0.44 H→L+1⟩
E03	3.63	0.0850	0.72 H→L+1⟩ -0.50 H-1→L⟩	4.65	1.4204	-0.74 H-1→L⟩ -0.49 H→L+1⟩
E04	3.64	0.0486	-0.71 H→L+1⟩ +0.51 H-1→L⟩	4.62	1.6873	-0.76 H-1→L⟩ -0.55 H→L+1⟩
E05	3.63	0.0822	0.74 H→L+1⟩ -0.51 H-1→L⟩	4.65	1.4118	-0.74 H-1→L⟩ -0.50 H→L+1⟩
E06	1.43	0.0043	0.16 H-2→L⟩ +0.14 H-1→L⟩	4.67	0.7261	0.51 H-1→L⟩ -0.46 H-2→L⟩
E07	1.30	0.0037	-0.22 H-2→L⟩ -0.43 H→L+2⟩	4.62	0.6884	0.48 H-1→L⟩ -0.43 H-2→L⟩
E08	1.42	0.0023	-0.58 H→L⟩ +0.39 H→L+2⟩	4.61	0.7013	-0.45 H-1→L⟩ +0.42 H-2→L+1⟩
E09	1.32	0.0032	-0.61 H→L⟩ +0.41 H→L+2⟩	4.62	0.7946	0.47 H-1→L⟩ +0.44 H-2→L+1⟩
E10	1.31	0.0033	-0.61 H-1→L⟩ +0.42 H→L+2⟩	4.62	0.7019	0.44 H-2→L⟩ -0.46 H-2→L+1⟩

Tabela 2.5 - Transições eletrônicas das elipticinas neutras: energia, força de oscilador e principais contribuições

* As cinco primeiras moléculas têm camada fechada, e as cinco últimas, camada aberta.

molécula	primeira transição			transição mais forte		
	energia (eV)	força de oscilador	principais contribuições	energia (eV)	força de oscilador	principais contribuições
E01*	2.56	0.0904	-0.79 H-1→H⟩ -0.21 H-2→L⟩	3.50	0.3985	0.91 H-1→L⟩ -0.34 H-1→L+3⟩
E02	0.82	0.0302	-0.83 H→L⟩ +0.35 H→L+2⟩	3.59	0.3953	0.54 H-2→L+1⟩ -0.36 H-1→L+2⟩
E03	0.82	0.0312	0.83 H→L⟩ +0.36 H→L+1⟩	3.59	0.3739	0.54 H-2→L+1⟩ -0.36 H-1→L+1⟩
E04	0.82	0.0320	0.81 H→L⟩ +0.38 H→L+2⟩	3.48	0.2559	-0.56 H-2→L+1⟩ -0.45 H-2→L⟩
E05	0.80	0.0315	0.82 H→L⟩ -0.47 H→L+2⟩	3.67	0.4642	0.58 H-2→L+1⟩ +0.47 H-2→L⟩
E06	1.62	0.0895	0.81 H→L⟩ -0.56 H→L+2⟩	4.36	0.6351	-0.59 H-1→L+1⟩ -0.44 H-2→L⟩
E07	1.59	0.0854	-0.81 H→L⟩ +0.54 H→L+2⟩	4.35	0.6637	0.61 H-1→L+1⟩ -0.50 H-2→L⟩
E08	1.67	0.0972	0.81 H→L⟩ +0.55 H→L+2⟩	3.01	0.5617	0.72 H-1→L⟩ -0.38 H-3→L⟩
E09	1.63	0.0869	0.81 H→L⟩ +0.55 H→L+2⟩	4.04	0.4212	0.59 H-1→L⟩ +0.47 H-2→L⟩
E10	1.62	0.0819	-0.81 H→L⟩ -0.54 H→L+2⟩	4.33	0.6265	0.59 H-1→L+1⟩ -0.57 H-2→L⟩

Tabela 2.6 - Transições eletrônicas das elipticinas negativamente carregadas (carga=-1): energia, força de oscilador e principais contribuições.

* As cinco primeiras moléculas têm camada fechada, e as cinco últimas, camada aberta.

molécula	primeira transição			transição mais forte		
	energia (eV)	força de oscilador	principais contribuições	energia (eV)	força de oscilador	principais contribuições
E01*	1.01	0.0083	-0.18 H-1→H⟩ -0.89 H-2→H⟩	4.01	0.6481	0.95 H-1→L⟩ +0.44 H-3→L⟩
E02	1.20	0.1401	0.83 H→L⟩ +0.29 H-2→H⟩	4.91	0.6150	-0.63 H-1→L+2⟩ -0.40 H-2→L⟩
E03	1.14	0.0077	0.37 H-1→H⟩ -0.89 H-2→H⟩	4.29	0.3717	0.46 H-1→L⟩ -0.62 H-2→L⟩
E04	0.98	0.0191	0.83 H-1→H⟩ +0.35 H-2→H⟩	4.94	0.5341	0.32 H-2→L+1⟩ -0.60 H-2→L⟩
E05	1.14	0.0097	-0.90 H-1→H⟩ +0.33 H-2→H⟩	4.23	0.3498	-0.49 H-1→L+1⟩ -0.35 H-2→L⟩
E06	2.76	0.1377	0.93 H→L⟩ +0.27 H-2→L⟩	4.07	1.1171	-0.62 H→L+1⟩ +0.60 H-1→L⟩
E07	2.70	0.1519	-0.91 H→L⟩ -0.34 H-2→L⟩	3.95	0.9158	0.59 H-1→L⟩ +0.56 H→L+1⟩
E08	2.83	0.1263	-0.93 H→L⟩ +0.27 H-2→L⟩	4.06	0.8234	0.52 H→L+1⟩ -0.46 H-1→L⟩
E09	2.70	0.1666	-0.93 H→L⟩ +0.24 H-2→L⟩	3.97	0.7203	-0.60 H→L+1⟩ -0.57 H-1→L⟩
E10	2.65	0.1800	0.92 H→L⟩ +0.31 H-2→L⟩	3.90	0.9230	0.61 H-1→L⟩ +0.56 H→L+1⟩

Tabela 2.7 - Transições eletrônicas das elípticas positivamente carregadas (carga=+1): energia, força de oscilador e principais contribuições.

*** As cinco primeiras moléculas têm camada fechada, e as cinco últimas, camada aberta.**

e $|H-1 \rightarrow H\rangle$ (moléculas de camada fechada), e por $|H \rightarrow L\rangle$ e $|H-2 \rightarrow L\rangle$ (camada aberta). Já as transições mais fortes seguem um padrão com algumas variações no caso dos ânions (predomínio de $|H-2 \rightarrow L+1\rangle$, $|H-1 \rightarrow L+1\rangle$ e $|H-2 \rightarrow L\rangle$ na maior parte dos casos) e, no caso dos cátions, apresentam menos regularidades.

Em nenhum caso foram observadas variações sistemáticas na estrutura do espectro de absorção das elipticinas em função da atividade antitumoral experimental, e não foram observadas, portanto, correlações estrutura-atividade devidas às transições eletrônicas.

2.4. SUMÁRIO E COMENTÁRIOS

O presente estudo permitiu confirmar que as elipticinas têm sua atividade antitumoral relacionada com o módulo do momento de dipolo elétrico. Este resultado sugere um roteiro para aumentar a atividade antitumoral de drogas derivadas da elipticina, adicionando grupos laterais à estrutura básica de modo a variar o momento de dipolo no sentido correto em cada caso: se a molécula resultante tiver camada fechada, o momento de dipolo deve ser diminuído; se tiver camada aberta, deve ser aumentado.

Observamos também que o ganho energético por captura eletrônica é ligeiramente maior nas moléculas mais ativas que nas

menos ativas ou inativas. Mesmo representando uma vantagem comparativa para as moléculas mais ativas, este resultado aponta apenas uma tendência, pois as diferenças observadas são pequenas.

Obtivemos uma caracterização completa da conformação geométrica, das propriedades eletrônicas e do espectro de absorção da série de moléculas estudadas. Os resultados estão em boa concordância com dados experimentais disponíveis na literatura, obtidos por difração de raios X^{2,18} e espectroscopia de absorção no ultravioleta¹⁹, e confirmam a boa qualidade de resultados anteriores obtidos por meio do método AM1¹⁴.

Por outro lado, o espectro de absorção deve sofrer forte influência do solvente usado para diluir estes compostos²⁰. O desenvolvimento recente de métodos capazes de tratar a estrutura eletrônica de moléculas em solução, implementados no pacote SPARTAN, permite abordar adequadamente este problema. A importância do estudo das transições eletrônicas no caso de moléculas que interagem com seus alvos em meio biológico, e portanto na presença de solventes, é evidente, e pode trazer novas informações acerca da atividade anticancerígena das drogas da família das elipticinas. Este estudo está atualmente em andamento.

REFERÊNCIAS

1. S Goodwin, A. F. Smith e E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 1903 (1959).
2. C. Couseille, B. Busetta e H. Hospital, *Acta Cryst.* **B30**, 2628 (1974).
3. P. Sizum, C. Auclair, E. Lescot, C. Paoletti, B. Perly e S. Femandjian, *Biopolymers* **27**, 1906 (1988).
4. R. Jasztold-Howorko *et al.*, *J. Med Chem.* **37**, 2445 (1994).
5. W. K. Anderson, A. Gopalsamy e P. S. Reddy, *J. Med. Chem.* **37**, 1955 (1994); J. Jurayj, R. D. Haugwitz, R. K. Varma, K. D. Paull, J. F. Barret e M. Cushman, *J. Med. Chem.* **37**, 2190 (1994).
6. G. Mathe, P. Pontiggia, C. Bourut, E. Chenu e S. Orbach-Arbouys, *Biom. and Pharmacother.* **48**, 51 (1994)
7. C. Auclair, *Arch. Biochem. Biophys.* **259**, 1 (1987).
8. K. W. Kohn, W. E. Ross e D. Glaubinger, in F. E. Hahn (Ed.) *Antibiotics, vol.2*, Springer-Verlag, Berlin, 1979, p. 195
9. M. Pinto, M. Guerineau e C. Paoletti, *Biochem. Pharmacology* **31**, 2162 (1982).
10. M. Sainsburg in *The Chemistry of Antitumour Agents*, D. E. V. Wilman (Ed.) (Blakie, London, 1989, p. 410).
11. G. W. Gribble in *The Alkaloids, vol. 39*, p. 239 (1990).
12. J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **10**, 209 (1989); **10**, 221 (1989).

13. W. D. Edwards e M. C. Zerner, *Theor. Chim. Acta* **72**, 347 (1987).
14. S. O. Dantas, F. C. Lavarda, D. S. Galvão e B. Laks, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **253**, 319 (1992).
15. MOPAC 6.0, Program 455, Quantum Chemistry Exchange, Indiana University, Bloomington, Indiana 47405, USA.
16. P. Scano e C. Thompson, *J. Comp. Chem.* **12**, 172 (1991); Z. G. Zoos e D. S. Galvão, *J. Phys. Chem.* **98**, 1029 (1994) e referências aí citadas.
17. SPARTAN versão 4.0, Wavefunction, Inc., Irvine, CA 92715, USA.
18. A. Aggarwal, S. Neidel e M. Sainsbury, *Acta Cryst. C* **39**, 631 (1983).
19. F. Terce, J.-F. Tocanne e F. Laneelle, *Eur. J. Biochem.* **125**, 203 (1982); G. Dodin, M.-A. Schwaller, J. Aubard e C. Paoletti, *Eur. J. Biochem.* **176**, 371 (1988); A. Adenier, J. Aubard e M.-A. Schwaller, *J. Phys. Chem.* **96**, 8785 (1992).
20. A. Adenier, M.-A. Cordonier, M.-F. Ruane e M.-A. Schwaller, *J. Chem. Soc. Perkin Transactions 2*, 839 (1993).

CAPÍTULO 3

ATIVIDADE CARCINOGENICA DOS HIDROCARBONETOS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS

3.1. INTRODUÇÃO

Neste capítulo, investigamos os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), que têm sido objeto de intensas pesquisas nos últimos anos¹, com o objetivo de obter parâmetros teóricos confiáveis que permitam distinguir, pelo menos no nível qualitativo, quais dos PAHs são carcinogênicos.

Embora estes compostos tenham estruturas muito semelhantes (vide figura 3.2 abaixo), seu poder carcinogênico, medido pelo índice de Iball¹, varia numa faixa muito ampla, desde os carcinogênicos fortíssimos até os completamente inativos. Este índice é definido como a porcentagem de câncer de pele ou papiloma induzidos em ratos submetidos à aplicação de tintura do composto carcinogênico na pele, dividido pelo período de latência e multiplicado por 100.

A carcinogênese química induzida em ratos por PAHs foi descrita na década de 1930, por Cook e colaboradores². O teste experimental de um grande número de compostos levou à obtenção de uma correlação entre o potencial carcinogênico e certos aspectos topológicos das moléculas.

Os primeiros estudos teóricos, realizados por Coulson³, Schmidt⁴ e Svartholm⁵, exploraram estes aspectos, tentando correlacionar a geometria e características eletrônicas das moléculas. Schmidt⁴ e Svartholm⁵ mostraram que certas regiões dos hidrocarbonetos aromáticos deveriam ter densidades

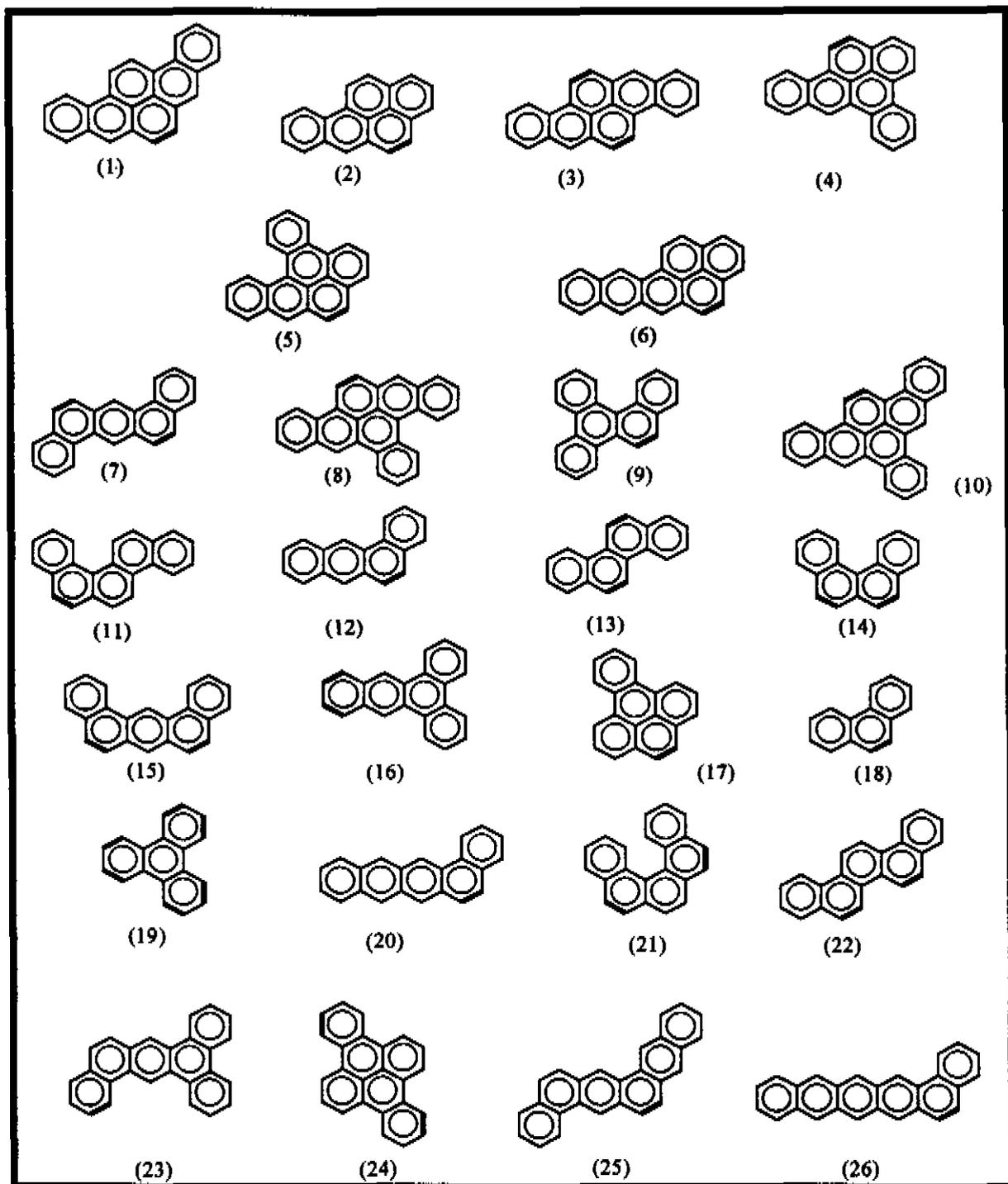


Figura 3.1 - Estrutura dos 26 Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos (PAH) estudados. A tabela 3.1 apresenta os nomes dos compostos, conforme a numeração acima. Estão indicadas, em negrito, as ligações com a maior ordem de ligação.

eletrônicas mais altas que outras e, conseqüentemente, ser mais susceptíveis a reações eletrofílicas. Svartholm⁶ calculou as valências livres dos elétrons π e associou com a reatividade das moléculas, demonstrando que a ligação dupla 9,10 do fenantreno e moléculas similares (depois conhecida como região K) e com a posição 9,10 no antraceno e moléculas similares (depois conhecida como região L) são as mais reativas (figura 3.2). Estas idéias constituem o esqueleto do que viria depois a ser conhecido na literatura como a teoria das regiões K e L ^{3,6,7}.

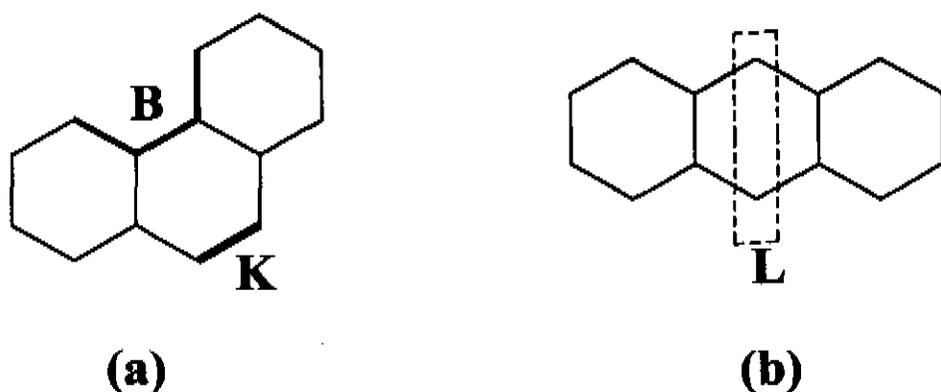


Figura 3.2 - (a) as regiões K e baía (B) no fenantreno; (b) a região L no antraceno.

O desenvolvimento completo de uma teoria de carcinogênese química, baseada em cálculos quânticos, foi realizado por Pullman^{8,9}, que demonstrou, utilizando o método de Hückel¹⁰, que os PAHs apresentavam alta densidade eletrônica na região K. Os cálculos da energia de localização destes hidrocarbonetos^{8,9} indicam que a atividade cancerígena está associada à presença de

valores pequenos para a energia de orto-localização na região K e com valores grandes para as energias de para-localização na região L.

Índices eletrônicos para os elétrons π das regiões K e L foram utilizados por Pullman para correlacionar os dados experimentais de carcinogenicidade. Nenhum índice isolado foi suficiente para descrever os dados disponíveis, e os seguintes índices compostos foram propostos⁸⁻⁹: BLE (Bond Localization Energy), PLE (Para-Localization Energy) e CLE (Carbon atom Localization Energy). A forma quantitativa da teoria foi sumarizada em 1955⁹: Se $[BLE + CLE(\min)] < 3.31\beta$, onde $\beta \cong 2,4$ eV é a integral de *hopping* usual do Hückel¹⁰, e se $[PLE + CLE(\min)] > 5.66\beta$, o hidrocarboneto em questão é suposto ser carcinogênico.

Com o surgimento de evidências experimentais sugerindo que os derivados metabólicos diol-epóxidos dos PAHs são os compostos carcinogênicos finais - hoje considerada uma supersimplificação¹¹ - foram desenvolvidas teorias similares, incluindo a região chamada de "baía", como o quadrante interno oposto à região K no fenantreno¹² (figura 3.2).

A teoria das regiões K e L e teorias similares, baseadas em índices eletrônicos, têm sido testadas, mas nenhuma é totalmente consistente com os dados experimentais de carcinogênese disponíveis na literatura. O mesmo acontece com outras teorias mais recentes, que incluem um grande número de parâmetros e

tentam encontrar regularidades por meio de análise estatística¹³, métodos de reconhecimento de padrões, de inteligência artificial e redes neurais¹⁴⁻¹⁸. Algumas funcionam bem para um subconjunto específico de PAHs, mas falham em outro, e vice-versa^{6,7,13-24}. Todas as teorias apresentam muitas falhas, e nenhuma das metodologias propostas conseguiu elucidar completamente a questão da distinção entre PAHs ativos e inativos. Portanto, uma teoria que permita associar a atividade carcinogênica dos PAHs a propriedades eletrônicas dessas moléculas continua em desenvolvimento⁷.

Neste trabalho nós estudamos possíveis correlações entre topologia/estrutura eletrônica e atividade carcinogênica para uma família de 26 PAHs (figura 3.1, tabela 3.1), investigada por Pullman^{7,8,9}, para os quais o índice experimental de atividade cancerígena, o índice de Iball, está disponível na literatura. Introduzimos um método, baseado na densidade de estados calculada sobre regiões limitadas das moléculas, capaz de proporcionar regras simples de identificação da atividade carcinogênica dos PAHs.

número	molécula
(1)	dibenzo[3,4:9,10]pireno
(2)	benzo[3,4]pireno
(3)	dibenzo[3,4:8,9]pireno
(4)	dibenzo[3,4:6,7]pireno
(5)	dibenzo[1,2:3,4]pireno
(6)	nafto[2,3:3,4]pireno
(7)	dibenzo[1,2:5,6]antraceno
(8)	tribenzo[3,4:6,7:8,9]pireno
(9)	dibenzo[1,2:3,4]fenantreno
(10)	tribenzo[3,4:6,7:9,10]pireno
(11)	dibenzo[1,2:5,6]fenantreno
(12)	benzo[1,2]antraceno
(13)	criseno
(14)	benzo[3,4]fenantreno
(15)	dibenzo[1,2:7,8]antraceno
(16)	dibenzo[1,2:3,4]antraceno
(17)	benzo[1,2]pireno
(18)	fenantreno
(19)	trifenileno
(20)	benzo[1,2]naftaceno
(21)	dibenzo[3,4:5,6]fenantreno
(22)	piceno
(23)	tribenzo[1,2:3,4:5,6]antraceno
(24)	debenzo[1,2:6,7]pireno
(25)	fenantra[2,3:1,2]antraceno
(26)	benzo[1,2]pentaceno

Tabela 3.1 - Nomenclatura dos Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos.

3.2. METODOLOGIA

Do ponto de vista metodológico, a principal ressalva à maioria dos métodos anteriormente propostos é uso do conceito de energia de localização, que não é muito preciso e conta com várias definições alternativas¹⁹⁻²¹.

Ao invés de utilizar conceitos como estes, nós estudamos comparativamente a estrutura eletrônica das moléculas via cálculos de densidade de estados total e local. A densidade de estados (DOS) é definida como o número de estados por unidade de energia, e a densidade de estados local (LDOS), como a densidade de estados calculada sobre uma região limitada da molécula. Essas grandezas permitem obter informações detalhadas sobre as contribuições de determinadas regiões geométricas das moléculas para a reatividade química, a resposta ótica etc. e, conseqüentemente, sobre o comportamento bioquímico, sem recorrer à definição de regiões K-L ou baía.

Para todas as moléculas estudadas, as linhas discretas da densidade de estados foram alargadas e ponderadas por meio de envoltórias Lorentzianas de largura 0,05 eV, de modo a produzir os gráficos apresentados mais adiante.

Os cálculos da estrutura eletrônica das moléculas dos PAH foram realizados usando o mesmo método (Hückel simples) e os mesmos parâmetros usados por A. Pullman and B. Pullman^{8,9} em sua teoria K-L, de modo a permitir uma comparação direta entre

os resultados. O método de Hückel simplificado leva em consideração apenas a topologia molecular, e as mais bem sucedidas teorias da carcinogênese por PAH (como as teorias K-L) foram desenvolvidas por meio deste método. Isso sugere que a informação relevante para a carcinogênese induzida por PAHs é a topologia das moléculas.

A despeito de sua simplicidade, o método de Hückel e seus similares são ainda muito úteis na análise comparativa de propriedades eletrônicas e estruturais de compostos orgânicos^{25,26}. Metodologia semelhante se mostrou bastante eficaz na investigação da estrutura eletrônica e atividade biológica das melaninas²⁷, um pigmento biológico com estrutura semelhante aos hidrocarbonetos aromáticos. Assim, esta abordagem tem boas possibilidades de fornecer dados para elaborar um modelo que nos permita correlacionar a atividade carcinogênica com a estrutura eletrônica das moléculas.

3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela 3.2 mostra um sumário dos resultados do cálculo com o método de Hückel simplificado, para as moléculas apresentadas na figura 3.1. Estão indicados os valores para as energias dos orbitais HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), HOMO-1 (o orbital molecular imediatamente inferior em energia ao HOMO), para as diferenças em energia entre estes níveis, Δ , e a diferença entre os orbitais HOMO e LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital). O índice experimental I_{ball} também está indicado. Aqui, como ocorreu com as elipticinas, a magnitude de nenhuma dessas grandezas pode ser usada isoladamente como indicador da atividade carcinogênica.

Procedemos então com a análise da DOS e da LDOS calculada sobre diversas regiões das moléculas, incluindo as regiões K-L e baía, que têm sido usadas para definir índices críticos para a atividade carcinogênica. No entanto, os resultados para a LDOS nestas regiões não fornecem nenhum padrão que possa ser correlacionado com a atividade. O mesmo foi observado para a LDOS calculada nos anéis terminais das moléculas.

Levando em consideração o conceito de ordem de ligação, existe uma outra região relevante a ser investigada, que reflete a reatividade molecular: o anel que contém a maior ordem de ligação em toda a molécula (RHBO). A ordem de ligação entre dois átomos mede a contribuição total dos elétrons π para a ligação entre eles

molécula	H-1(β)	H(β)	L-H(β)	Δ (β)	Iball
(1)	-0.682	-0.342	0.684	0.340	74
(2)	-0.802	-0.371	0.742	0.431	72
(3)	-0.793	-0.303	0.606	0.490	68
(4)	-0.742	-0.422	0.844	0.320	50
(5)	-0.669	-0.398	0.796	0.271	33
(6)	-0.648	-0.303	0.606	0.345	27
(7)	-0.684	-0.474	0.948	0.210	26
(8)	-0.671	-0.338	0.676	0.333	20
(9)	-0.711	-0.532	1.064	0.179	18
(10)	-0.680	-0.396	0.792	0.284	17
(11)	-0.603	-0.550	1.100	0.053	10
(12)	-0.715	-0.452	0.904	0.263	07
(13)	-0.792	-0.520	1.040	0.272	05
(14)	-0.662	-0.568	1.136	0.094	04
(15)	-0.618	-0.492	0.984	0.126	04
(16)	-0.714	-0.499	0.998	0.215	03
(17)	-0.718	-0.497	0.994	0.221	02
(18)	-0.769	-0.605	1.210	0.164	00
(19)	-0.684	-0.684	1.368	0.000	00
(20)	-0.687	-0.327	0.654	0.360	00
(21)	-0.657	-0.536	1.072	0.121	00
(22)	-0.680	-0.502	1.004	0.178	00
(23)	-0.637	-0.522	1.044	0.115	00
(24)	-0.673	-0.555	1.110	0.118	00
(25)	-0.555	-0.429	0.858	0.126	00
(26)	-0.618	-0.244	0.488	0.374	00

Tabela 3.2 - Energias dos orbitais moleculares HOMO (H) e HOMO-1 (H-1), e diferenças de energia entre os orbitais LUMO e HOMO (L-H) e entre HOMO e HOMO-1 (Δ) das moléculas numeradas conforme a figura 3.2. β é a integral de hopping do modelo de Hückel. Está indicado também o índice de Iball.

(vide referência 30 para detalhes). Quando analisamos a LDOS calculada sobre o anel que contém a mais alta ordem de ligação nas moléculas, associada à diferença Δ entre as energias dos orbitais HOMO e HOMO-1, surge um padrão que nos permite identificar e agrupar os PAHs conforme suas atividades carcinogênicas através das regras simples enunciadas abaixo²⁸. A primeira regra (a) é baseada na arquitetura molecular e na diferença de energias Δ , e se aplica somente às moléculas que contêm estruturas tipo pireno (figura 3.4), estabelecendo um critério único para determinar a atividade carcinogênica:

(a) se a molécula contém uma estrutura tipo pireno e $\Delta > 0,25\beta$, é fortemente carcinogênica; do contrário, será inativa.

As demais estruturas são classificadas segundo as regras abaixo(figura 3.3):

(b) se a contribuição do HOMO para a LDOS é a maior de todas (pico) a molécula será completamente inativa.

(c) se a contribuição do HOMO para a LDOS é maior que a do HOMO-1 (mas não é o pico mais alto) e se $\Delta > 0,15\beta$ a molécula tem atividade carcinogênica forte ou moderada; se a contribuição do HOMO-1 é maior que a do HOMO, a molécula apresenta atividade fraca ou é inativa.

A constante $\beta \cong 2,4$ eV é a energia de *hopping* característica do modelo de Hückel.

Este conjunto de regras pode ser aplicado a todas as moléculas da figura 3.1, sem exceção:

- (a) se aplica às moléculas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 17 e 24;
- (b) se aplica a 18, 19, 21, 22, 25;
- (c) se aplica a 7, 9, 12, 16; 11, 13, 14, 15, 20, 23 e 26.

O padrão fornecido pela LDOS e pela energia Δ funciona como uma “impressão digital” para identificar as moléculas carcinogênicas.

Deve ser enfatizado que, ao analisarmos as moléculas com atividade baixa, como definido pela regra (c), devemos levar em conta que os índices de Iball não são muito precisos. Em muitos casos não é certo se o composto é ativo ou inativo. Vários destes compostos foram isolados e testados antes que métodos modernos de purificação estivessem disponíveis. Algumas destas substâncias podem ter sido contaminadas com impurezas fortemente ativas que produziriam uma atividade mais alta que a real²⁴. O problema se agrava se considerarmos que os PAHs têm que ser metabolizados antes que se tornem ativos.

Além disso, estudos de relações estrutura-atividade baseados em propriedades eletrônicas de moléculas isoladas só podem ser usados para classificar as moléculas em ativas ou inativas, mas não para predizer a potência carcinogênica. Efeitos relacionados com o meio, como a hidrofobicidade, não considerados em nosso

estudo, têm um papel preponderante na definição da potência

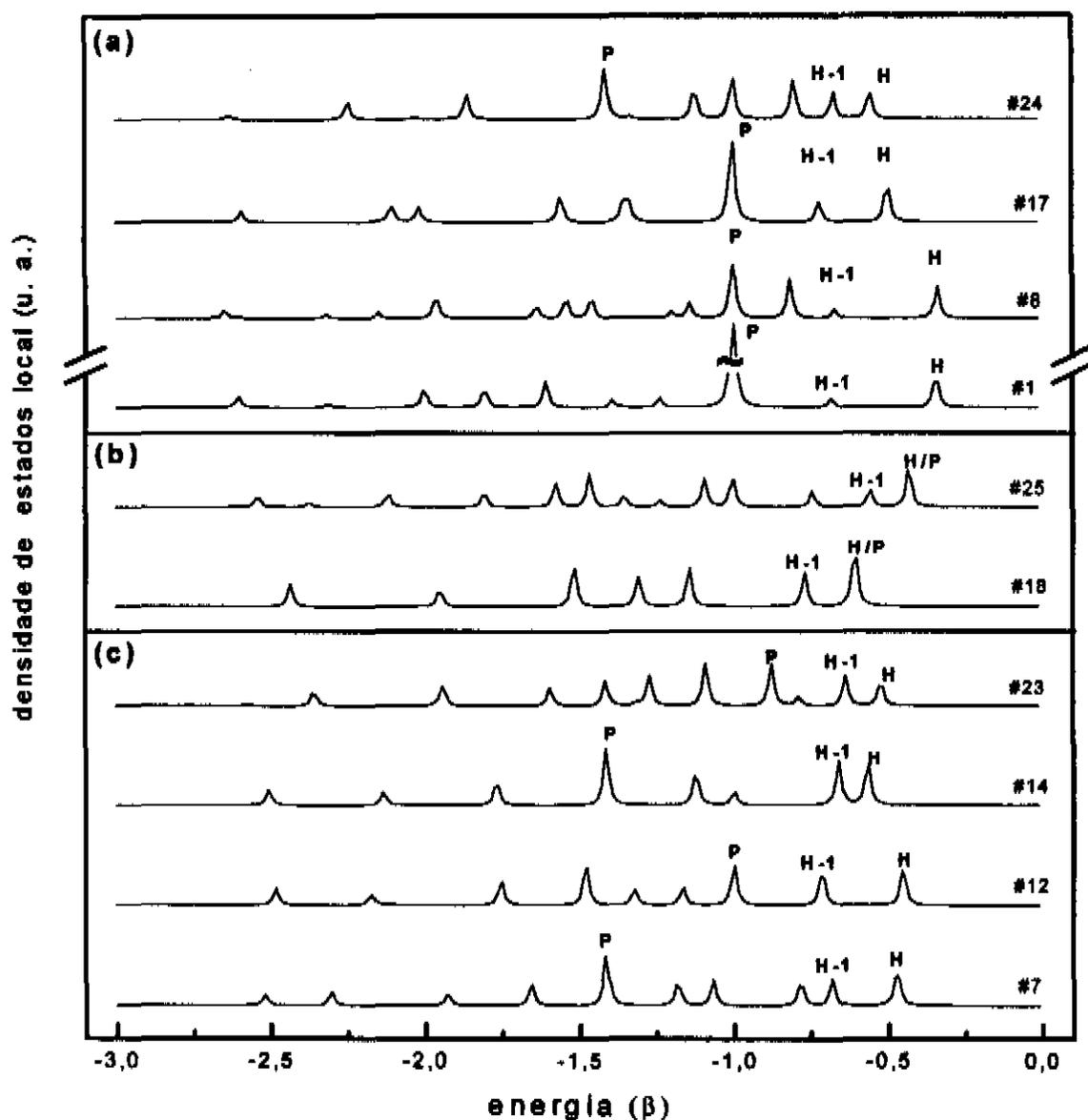


Figura 3.3 - Densidade de estados local (LDOS, em unidades arbitrárias), calculada sobre o anel que contém a maior ordem de ligação, para moléculas representativas das regras estabelecidas no texto. Por simplicidade, só são apresentados os estados de valência. H indica o orbital HOMO, H-1, o HOMO-1, e P, a maior contribuição (pico) para a LDOS.

carcinogênica, enquanto que propriedades eletrônicas diferenciam as moléculas ativas das inativas²⁹.

Nossa análise mostra que a atividade carcinogênica dos PAH é determinada basicamente pelos seguintes fatores: a arquitetura molecular, a exigência de um valor mínimo para a energia Δ , e a contribuição relativa dos orbitais HOMO and HOMO-1 para a LDOS no RHBO.

A exigência de um valor mínimo para a diferença de energia Δ como característica decisiva na determinação da atividade carcinogênica é um resultado surpreendente, nunca antes especulado na literatura, e que pode explicar algumas falhas das teorias K-L. O significado físico do valor mínimo para Δ pode ser expresso em termos de orbitais de fronteira³⁰. Aparentemente, um orbital de fronteira suficientemente isolado, isto é, um orbital HOMO bem separado em energia do orbital HOMO-1, é uma condição necessária mas não suficiente para a atividade carcinogênica. O que determina se um PAH em particular é carcinogênico ou não é a competição entre as contribuições relativas dos orbitais HOMO and HOMO-1 para a LDOS e sua separação em energia.

Outro resultado inesperado é que, tanto do ponto de vista topológico quanto do ponto de vista da estrutura eletrônica, a atividade carcinogênica das moléculas dos PAH é muito melhor descrita em termos de estruturas derivadas do pireno (figura 3.4)

do que em termos de estruturas derivadas do fenantreno, como até agora foi considerado^{3,6,7}.

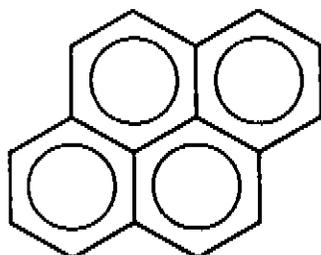


Figura 3.4 - A estrutura do pireno

3.4. SUMÁRIO E COMENTÁRIOS

É um fato experimental bem conhecido que substituições por grupos laterais (metilação, por exemplo) nas moléculas dos PAHs podem afetar drasticamente sua atividade carcinogênica³¹, dependendo do sítio de substituição e do número de grupos substituintes. Compostos ativos podem se tornar inativos ou vice-versa, ou a potência carcinogênica pode ser bastante modificada (aumentada ou diminuída). Estudos experimentais explorando estas substituições dentro das concepções das teorias K-L (aumento/redução da energia de localização em regiões específicas)

têm sido realizados, e alguns apresentam inconsistências²¹. Nosso resultado sugere formas alternativas de alterar a potência carcinogênica dos PAHs por meio de substituições que afetem a separação entre HOMO e HOMO-1 e sua contribuição relativa para a LDOS, sem alterar drasticamente o valor da energia de localização nas regiões K-L e/ou baía. Essa possibilidade nunca foi explorada experimentalmente. O presente trabalho pode estimular estudos para testar estas idéias e esclarecer as falhas na descrição teórica de substituições químicas nos modelos do tipo K-L ou baía.

Resumindo, desenvolvemos um novo método para identificar a atividade carcinogênica das moléculas dos PAHs através de regras muito simples, baseadas no conceito de densidade local de estados (LDOS) calculada no anel que contém a maior ordem de ligação (RHBO). A atividade carcinogênica depende da separação em energia dos níveis HOMO e HOMO-1 e de sua contribuição relativa para a LDOS no RHBO. Utilizamos o método de Hückel simples, mas o conjunto de regras pode ser adaptado a métodos mais sofisticados, tanto semiempíricos quanto *ab initio* de boa qualidade. A nova metodologia é aplicável a todos os PAHs, mesmo os que não contém regiões K-L ou baía, e pode ser usada para prever a atividade carcinogênica de compostos novos ou ainda não testados.

REFERÊNCIAS

1. *Polycyclic Hydrocarbons and Cancer, Vol. 2 - Molecular and Cell Biology*, H.V. Gelboin e P.O.P. Ts'O (Ed.), Academic Press, New York, 1978.
2. J. W. Cook, I. Hierger, E. L. Kennaway e W. V. Mayneord, *Proc. Roy. Soc. B* **11**, 455 (1932).
3. C. A. Coulson, *Adv. Cancer Res.* **1**, 1 (1953).
4. O. Schmidt, *Z. Physik Chem.* **39**, 59 (1938).
5. N. V. Svartholm, *Arkiv. Kemi Mineral. Geol.* **A15**, 1 (1942).
6. W. Herndon, *Int. J. Quant. Chem.: Quant. Biol. Symp.* **1**, 123 (1974).
7. J. Gayoso e S. Kimri, *Int. J. Quant. Chem.* **38**, 461 (1990); **38**, 487 (1990).
8. A. Pullman, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **21**, 595 (1954).
9. A. Pullman e B. Pullman, *Adv. Cancer Res.* **3**, 117 (1955).
10. Para uma descrição detalhada do método vide A. Streitwieser Jr., *Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, 1961.
11. J. P. Lowe e B. D. Silverman, *Acc. Chem. Res.* **17**, 332 (1984); *J. Mol. Structure (Theochem)* **179**, 47 (1988).
12. D.M. Jerina et al. in *Carcinogenesis: Fundamental Mechanisms and Environmental Effects*, B. Pullman, P. O. P. Ts'o e H. Gelboin, (Eds.), D. Reidel Publishing Co., Holland, 1980, p. 1.
13. L. V. Szentpály, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 6021 (1984).

14. Y. Miyashita *et al.*, *An. Chim. Acta* **143**, 35 (1982).
15. A. K. Debnath *et al.*, *J. Med. Chem.* **34**, 786 (1991).
16. D. Villemin, D. Cherqaoui e A. Mesbah, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **34**, 1288 (1994).
17. X.-H. Song, M. Xiao e R.-Q. Yu, *Computers in Chem.* **18**, 391 (1994).
18. U. E. Nordén e W. Svante, *Acta Chem. Scand. B* **32**, 602 (1978).
19. B. J. Duke, D. R. Eilers, J. E. Eilers, S. Kang, A. Liberles e B. O'Leary, *Int. J. Quant. Chem.: Quant. Biol. Symp.* **2**, 155 (1975).
20. P. O. Lowdin, *Int. J. Quant. Chem.: Quant. Biol. Symp.* **4**, 185 (1977).
21. C. Thomson, *Int. J. Quant. Chem.: Quant. Biol. Symp.* **16**, 219 (1989).
22. W. C. Herndon e L. V. Szentpaly, *J. Mol. Structure (Theochem)* **148**, 141 (1986).
23. M. Mestechkin e L. Siv'akova, *J. Mol. Structure (Theochem)* **228**, 117 (1991).
24. L. Zhang *et al.*, *Chem.-Biol. Interactions* **81**, 149 (1992).
25. D. S. Galvão, D. A. dos Santos, B. Laks, C. P. de Melo e M. J. Caldas, *Phys. Rev. Lett.* **63**, 786 (1989).
26. R. H. Baughman e D. S. Galvão, *Nature* **365**, 735 (1993).
27. D. S. Galvão e M. J. Caldas, *J. Chem. Phys.* **88**, 4088 (1988); **92**, 2630 (1990); **93**, 2848 (1990).
28. P. M. V. B. Barone, A. Camilo Jr. e D. S. Galvão, *Phys. Rev. Lett.* **77** (5), 1996 (no prelo).

29. Benigni, R., Andreoli, C. & Giuliani, A., *Environ. Mol. Mutagen.* **24**, 208 (1994).
30. T. A. Albright, J. K. Burdett e M.-H. Whangbo, *Orbital Interactions in Chemistry*, Wiley, New York (1985).
31. D. W. Jones e R. S. Matthews in *Progress in Medical Chemistry*, vol. 10, G. P. Ellis e G. B. West (Eds.), North-Holland (1974), p. 159.

CAPÍTULO 4

ATIVIDADE CARCINOGENICA DE HIDROCARBONETOS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS: MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS

4.1. INTRODUÇÃO

Diante das dificuldades encontradas na descrição da carcinogênese química induzida pelos PAHs e do interesse despertado pelas teorias do tipo K, L e baía^{1,2,3}, grande parte das investigações teóricas dirigiu-se a duas linhas principais. Na primeira tendência, procura-se uma descrição mais precisa das propriedades geométricas, eletrônicas e óticas de um número pequeno de PAHs por meio de métodos que tratam todos os elétrons de valência, usam interação de configurações (CI), *ab initio*^{4,5} ou de ligação de valência⁶. Muitos desses estudos abordam a formação de derivados diol-epóxidos (figura 4.1), com os objetivos principais de descrever os estados intermediários e determinar o custo energético de sua formação^{2,6,7}. Variados métodos têm sido empregados, como o método de Hückel² simplificado, o SAMO (Simulated *ab initio* Molecular Orbital)⁵, o AM1⁸, funcional densidade e *ab initio*⁷. No entanto, as correlações assim determinadas apresentam um número muito grande de “falsos positivos”⁹.

Rabinovitz e Little computaram propriedades de alguns PAHs e seus derivados metabólicos comparando diversos métodos^{7,8}, concluindo que a introdução da água como solvente na Hamiltoniana AM1 (método AMSOL/SM2¹⁰) tem maior efeito sobre os resultados do que o uso de métodos *ab initio*.

A outra tendência procura a descrição estatística⁹ ou similar (métodos de inteligência artificial, reconhecimento de padrões e redes neurais¹¹⁻¹⁴) de um grande número de variáveis obtidas em cálculos simples, na expectativa de encontrar os fatores essenciais responsáveis pela atividade carcinogênica. Frequentemente são também usadas, nesses estudos, variáveis empíricas difíceis de caracterizar inequivocamente ou mesmo variáveis cujas definições não são muito precisas^{1,5,15}.

Os resultados apresentados no capítulo anterior, obtidos com o método de Hückel, expressam a influência da topologia molecular na origem da atividade carcinogênica dos PAHs, descrita com base num **número pequeno de parâmetros calculados de forma simples**. Contudo, como o método de Hückel simplificado tem a limitação de ser aplicável apenas a moléculas planares, é necessário desenvolver uma metodologia para tratar sistemas não planares - se possível, baseada nos mesmos indicadores. Além disso, é importante questionar se outros fatores, tais como a geometria precisa das moléculas, a descrição acurada dos estados eletrônicos ou das transições do espectro de absorção ótica, teriam algum efeito sobre os resultados. Em outras palavras, em que medida os indicadores obtidos são sensíveis ao método de cálculo? Para começar a responder a esta pergunta, estendemos o nosso estudo, utilizando métodos semiempíricos sofisticados como o PM3¹⁶ e o ZINDO/CI¹⁷.

Observamos que os critérios de classificação dos PAHs segundo sua atividade carcinogênica são essencialmente os mesmos, requerendo apenas uma recalibração nos limiares de energia, que reflete as diferenças de parametrização entre o método de Hückel e o PM3. Discutimos também as relações entre estes resultados e os espectros de absorção ótica dos PAHs.

4.2. METODOLOGIA

Os compostos estudados foram os mesmos já apresentados no capítulo anterior (figura 3.1, tabela 3.1). Otimizamos a geometria destas moléculas por meio do PM3, também usado no cálculo das propriedades eletrônicas no estado fundamental. Determinamos, para cada molécula, o anel que contém a maior ordem de ligação (RHBO) e a densidade local de estados sobre este anel. Os espectros de estados discretos assim encontrados foram alargados utilizando envoltórias lorentzianas com largura 0,05 eV para simular bandas.

Para determinar o caráter doador ou aceitador de elétrons destes PAHs, estudamos também as propriedades dos ânions e cátions (cargas $=\pm 1$).

As transições do espectro de absorção ótica foram calculadas usando o ZINDO/CI, com a geometria de entrada otimizada pelo PM3. Todos os cálculos envolveram cerca de 200 configurações, com excitações simples. As linhas discretas foram alargadas por meio de envoltórias gaussianas, com largura de 0,05 eV, para simular o espectro.

4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela 4.1 apresenta um sumário dos resultados dos cálculos feitos com o PM3. São tabulados, para todas as moléculas estudadas, o calor de formação, o momento de dipolo, o potencial de ionização, e as diferenças em energia entre os orbitais HOMO e HOMO-1 (Δ) e entre LUMO e HOMO. A última coluna contém os índices de atividade carcinogênica de Iball².

Com exceção de Δ , que permite discriminar os PAHs derivados do pireno que são ativos dos inativos (vide abaixo), nenhuma destas propriedades está correlacionada isoladamente com a atividade biológica.

As geometrias otimizadas são planares, e as moléculas são apolares ou quase apolares.

molécula	calor de formação (Kcal/mol)	momento de dipólo (Debye)	potencial de ionização (eV)	Δ (eV)	LUMO-HOMO (eV)	índice de Iball
(1)	98,010	0,049	0.049	0,699	6,699	74
(2)	81,677	0,026	0.026	0,859	6,680	72
(3)	100,582	0,000	0.000	1,072	6,347	68
(4)	93,474	0,015	0.015	0,676	6,977	50
(5)	109,038	0.007	0.006	0,608	6,872	33
(6)	102,418	0.036	0.036	0,912	6,427	27
(7)	87,925	0.000	0.000	0,326	8,284	26
(8)	127,618	0.102	0.102	0,842	6,467	20
(9)	98,761	0.071	0.071	0,325	7,573	18
(10)	109,526	0.029	0.029	0,607	6,858	17
(11)	98,130	0.054	0.054	0,097	7,736	10
(12)	74,463	0.018	0.018	0,563	7,393	07
(13)	70,854	0.000	0.000	0,420	7,713	05
(14)	81,711	0.000	0.045	0,216	7,815	04
(15)	87,934	0.036	0.036	0,254	7,498	04
(16)	86,912	0.011	0.011	0,402	7,494	03
(17)	76,560	0.022	0.022	0,489	7,368	02
(18)	55,026	0.015	0.015	0,236	8,205	00
(19)	68,258	0.000	0.000	0,000	8,217	00
(20)	96,364	0.025	0.025	0,918	6,665	00
(21)	135,242	0.173	0.173	0,246	7,668	00
(22)	86,149	0.017	0.017	0,210	7,653	00
(23)	100,696	0,021	0.021	0,154	7,559	00
(24)	89,525	0.000	0.000	0,304	7,747	00
(25)	106,957	0,013	0.013	0,248	7,496	00
(26)	119,499	0,031	0.031	1,087	6,120	00

Tabela 4.1 - Resultados dos cálculos PM3 para os PAHs.

A comparação entre o calor de formação das moléculas neutras e seus íons (cargas $=\pm 1$) é apresentada na tabela 4.2. Todas as moléculas são aceitadoras de elétrons, com ganhos de energia entre 0,9 e 1,95 eV. Os resultados para a variação de energia por perda de um elétron indicam que este processo não deve ocorrer mesmo na presença de solventes. Também não são verificadas correlações entre as variações de energia por ionização e a atividade.

A maior ordem de ligação ocorre, para cada molécula, nas mesmas regiões apontadas no cálculo Hückel (vide figura 3.1). A análise da LDOS no anel que contém a maior ordem de ligação, em associação com a arquitetura molecular e a diferença de energia Δ , também fornece um conjunto de regras para identificar e classificar os PAHs conforme suas atividades (vide figura 4.1). Para as moléculas que contêm um grupo pireno (figura 3.4), a regra (a) é novamente o único critério necessário para identificar os compostos carcinogênicos:

(a) se a molécula contém uma estrutura tipo pireno e $\Delta > 0.5$ eV, será fortemente carcinogênica; do contrário, será inativa.

As demais moléculas são classificadas de acordo com as regras abaixo, que expressam a competição entre a energia Δ e as contribuições relativas dos orbitais HOMO e LUMO para a LDOS

molécula	calor de formação (neutra) (Kcal/mol)	calor de formação (ânion) (Kcal/mol)	variação na energia por captura eletrônica (eV)	calor de formação (cátion) (Kcal/mol)	variação na energia por perda eletrônica (eV)
(1)	98,010	58,697	1,71	-272,301	-7,56
(2)	81,677	45,395	1,57	-258,664	-7,67
(3)	100,582	58,331	1,83	-271,799	-7,42
(4)	93,474	58,414	1,52	-272,616	-7,77
(5)	109,038	72,323	1,59	-286,551	-7,70
(6)	102,418	60,944	1,80	-274,475	-7,46
(7)	87,925	57,682	1,31	-271,647	-7,98
(8)	127,618	86,029	1,80	-300,439	-7,49
(9)	98,761	68,943	1,29	-283,927	-8,03
(10)	109,526	71,820	1,64	-286,358	-7,67
(11)	98,130	71,773	1,14	-284,918	-8,10
(12)	74,463	45,006	1,28	-258,097	-7,96
(13)	70,854	44,218	1,16	-257,667	-8,10
(14)	81,711	56,625	1,09	-271,048	-8,21
(15)	87,934	59,066	1,25	-273,195	-8,03
(16)	86,912	58,400	1,24	-272,568	-8,05
(17)	76,560	47,264	1,27	-261,349	-8,01
(18)	55,026	34,023	0,91	-247,198	-8,33
(19)	68,258	46,862	0,93	-264,381	-8,50
(20)	96,364	58,211	1,65	-271,342	-7,59
(21)	135,242	107,452	1,21	-321,733	-8,09
(22)	86,149	57,381	1,25	-271,475	-8,04
(23)	100,696	70,882	1,29	-285,841	-9,32
(24)	89,525	60,975	1,24	-275,948	-8,08
(25)	106,957	74,199	1,42	-288,423	-7,87
(26)	119,499	74,503	1,95	-287,842	-7,30

Tabela 4.2 - Calores de formação dos PAHs neutros e carregados (cargas =±1) e suas variações.

no RHBO:

(b) se a contribuição do HOMO para a LDOS é maior que a do HOMO-1 e se $\Delta > 0.30$ eV a molécula apresentará atividade carcinogênica forte ou moderada; se $\Delta < 0.30$ eV, a molécula terá atividade fraca ou será completamente inativa.

(c) se a contribuição do HOMO-1 é maior que a do HOMO, a molécula apresentará atividade fraca ou será inativa.

Este conjunto de regras, muito semelhante ao encontrado com o método de Hückel, também pode ser aplicado a todas as moléculas da figura 3.1, sem exceção:

- (a) se aplica às moléculas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 17 e 24;
- (b) se aplica a 14, 18, 19, 21, 22, 25, 7, 9 e 13;
- (c) se aplica a 11, 12, 15, 16, 20, 23 e 26.

O significado destas regras é o mesmo já determinado no cálculo com o método de Hückel (capítulo 3): o padrão fornecido pela LDOS e pela energia Δ funciona como uma “impressão digital” para identificar as moléculas carcinogênicas. O papel da diferença de energias Δ entre HOMO e HOMO-1 fica mais evidenciado, pois todos os carcinogênicos fortes têm que satisfazer a um requisito de valor mínimo para Δ . Isto reforça o argumento de que a atividade carcinogênica dos PAHs depende fortemente da existência de um orbital de fronteira relativamente isolado dos demais¹⁸. As

diferenças entre os valores dos limiares exigidos para Δ ,

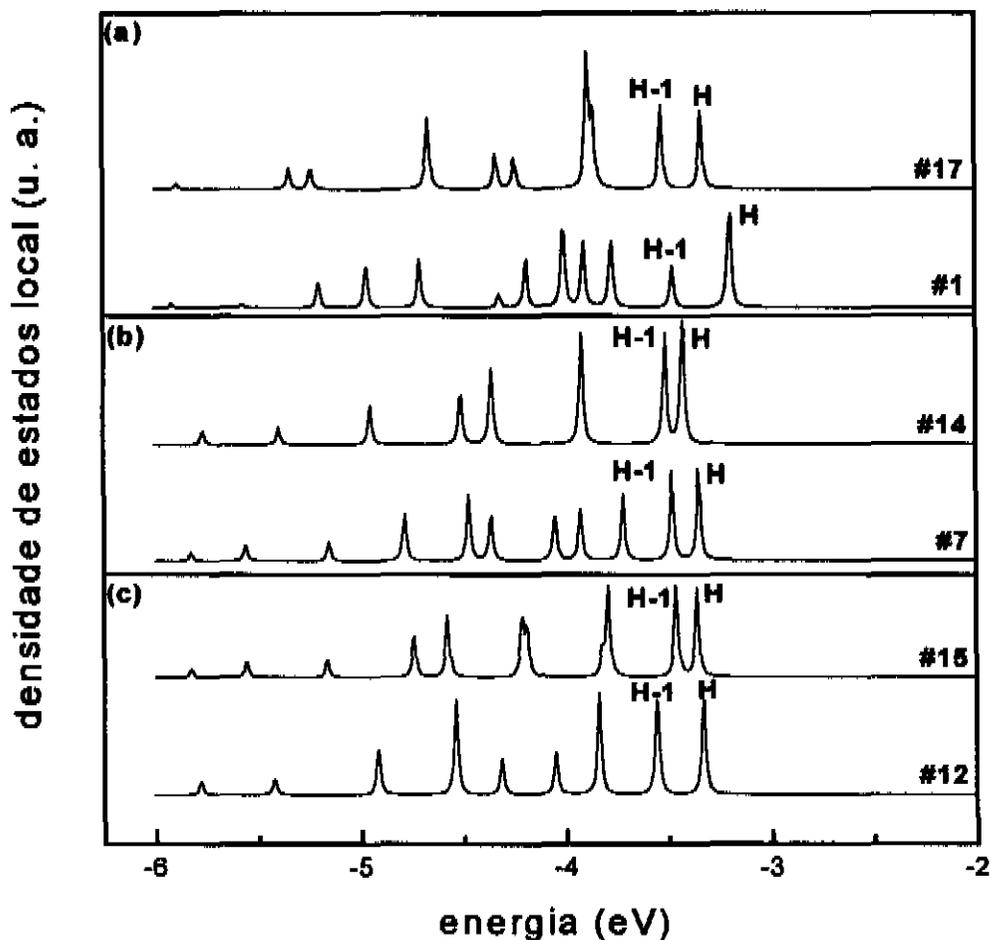


Figura 4.1 - Densidade de estados local (LDOS, em unidades arbitrárias), calculada sobre o anel que contém a maior ordem de ligação, para moléculas representativas das regras estabelecidas no texto. Por simplicidade, só são apresentados os estados de valência. H indica o orbital HOMO, H-1, o HOMO-1, e P, a maior contribuição (pico) para a LDOS.

encontrados com diferentes métodos, são devidas à diferença na sua parametrização^{16,19}.

O passo seguinte é analisar os espectros de absorção ótica dos PAHs, mostrados na figura 4.2 para algumas moléculas representativas das regras enunciadas acima, assim como a composição das principais linhas (limiar de absorção e pico máximo), mostrada na tabela 4.3. Observamos as seguintes tendências:

(i) a linha do limiar de absorção é muito mais forte no caso dos compostos muito ativos que nos demais, e

(ii) a composição do limiar de absorção nas moléculas muito ativas é dominada pela transição $|H \rightarrow L\rangle$, enquanto que nas menos ativas, outras contribuições fortes surgem, inclusive envolvendo elétrons do orbital HOMO-1.

Estes resultados reforçam a interpretação de que o caráter carcinogênico dos PAHs é, em grande parte, devido à existência de um orbital de fronteira (o HOMO) relativamente isolado em energia dos demais orbitais ocupados.

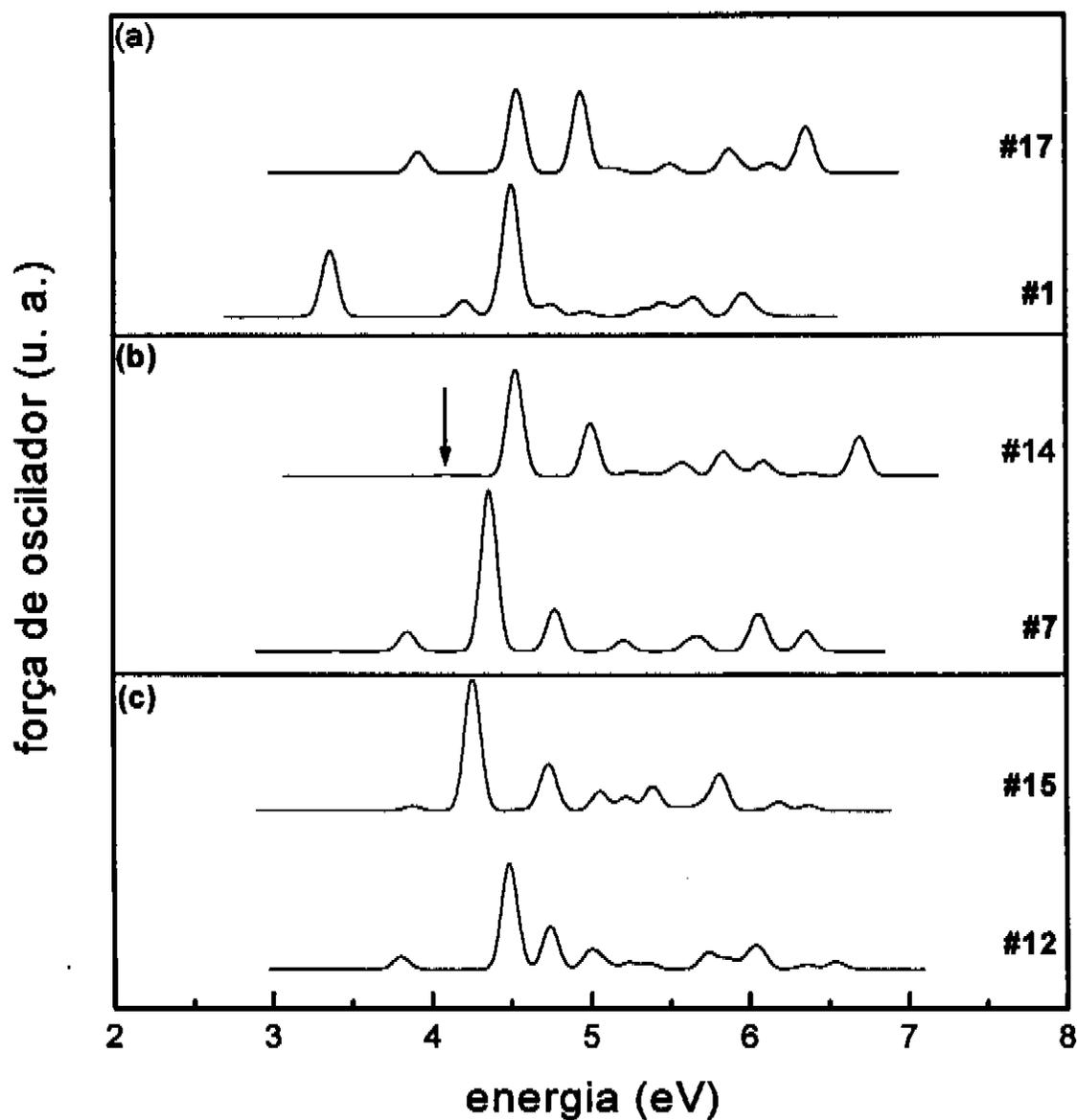


Figura 4.2 - Simulação do espectro de absorção de moléculas representativas das regras (a), (b) e (c). A seta indica o limiar de absorção para a molécula #14.

molécula	primeira transição forte			transição mais forte		
	energia (eV)	força de oscilador (u. a.)	principais contribuições	energia (eV)	força de oscilador (u. a.)	principais contribuições
(1)	3.37	1.0814	0.96 H→L⟩ + 0.22 H-1→L+1⟩	4.51	1.9669	0.93 H-1→L+1⟩ + 0.22 H→L⟩
(17)	3.92	0.3345	0.90 H→L⟩ + 0.41 H-1→L+1⟩	4.54	1.2958	0.69 H-1→L⟩ + 0.65 H→L+1⟩
(7)	3.85	0.3096	0.90 H→L⟩ + 0.37 H-1→L+1⟩	4.37	2.5319	0.60 H-1→L⟩ + 0.56 H→L+1⟩
(14)*	4.53	1.6724	0.69 H-1→L⟩ + 0.66 H→L+1⟩	4.53	1.6724	0.69 H-1→L⟩ + 0.66 H→L+1⟩
(12)	3.80	0.2009	0.94 H→L⟩ + 0.28 H-1→L+1⟩	4.49	1.6698	0.66 H-1→L⟩ + 0.63 H→L+1⟩
(15)*	4.26	2.0668	0.67 H-1→L⟩ + 0.66 H→L+1⟩	4.26	2.0668	0.67 H-1→L⟩ + 0.66 H→L+1⟩

Tabela 4.3 - Transições eletrônicas dos PAHs: energia, força de oscilador e principais contribuições. *As moléculas 14 e 15 têm a primeira transição forte coincidente com o pico máximo do espectro.

4.4. SUMÁRIO E COMENTÁRIOS

Os resultados apresentados nesse capítulo reafirmam claramente a importância da arquitetura molecular, da densidade local de estados no anel que contém a maior ordem de ligação e a diferença de energias entre os níveis HOMO e HOMO-1 como as propriedades que definem o caráter carcinogênico ou não dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. A razoável concordância entre as formulações dos critérios de identificação da atividade carcinogênica obtidas com o método de Hückel simplificado (capítulo 3) e com os métodos semiempíricos sofisticados PM3 e ZINDO/CI leva à conclusão de que a metodologia desenvolvida é consistente e que os fatores apontados acima são determinados basicamente pela topologia das moléculas, o principal ingrediente do modelo de Hückel ⁹.

Também do ponto de vista topológico, a análise das estruturas derivadas do pireno, ao contrário das análises previamente adotadas, em termos de estruturas que contêm regiões K, L ou baía como o benzo(1,2)antraceno (#12, figura 3.1), permite uma descrição mais simples da atividade carcinogênica. Pode-se observar que a maior parte dos PAHs mais ativos deriva de uma estrutura tipo pireno.

As pequenas diferenças nas regras (a)-(c) apresentadas nos capítulos 3 e 4 podem ser devidas tanto à descrição detalhada da geometria molecular quanto à melhor descrição da função de onda

no método PM3. Além disso, as incertezas na determinação do índice de Iball para as moléculas pouco ativas (índice menor que 10, valor da margem de erro)⁹, podem contribuir para dificultar a classificação destas moléculas usando as regras apresentadas.

A investigação da relação entre estrutura e atividade carcinogênica dos PAHs, com base nas propriedades aqui consideradas, utilizando métodos *ab initio*, é uma das possibilidades para esclarecer alguns desses pontos. Este trabalho encontra-se atualmente em andamento.

REFERÊNCIAS

1. A. Pullman e B. Pullman, *Adv. Cancer Res.* **3**, 117 (1955).
2. J. Gayoso e S. Kimri, *Int. J. Quant. Chem.* **38**, 461 (1990); **38**, 487 (1990).
3. D. M. Jerina *et al.* in *Carcinogenesis: Fundamental Mechanisms and Environmental Effects*, B. Pullman, P. O. P. Ts'o e H. Gelboin (Eds.), D. Reidel Publishing Co., Holland, 1980, p. 1.
4. D. A. Dixon, D. A. Kleier e W. N. Limpscomb, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 5681 (1978).
5. B. J. Duke, D. R. Eilers, J. E. Eilers, S. Kang, A. Liberles e B. O'Leary, *Int. J. Quant. Chem.: Quant. Biol. Symp.* **2**, 155 (1975).

6. J. P. Lowe e B. D. Silverman, *Acc. Chem. Res.* **17**, 332 (1984); *J. Mol. Structure (Theochem)* **179**, 47 (1988).
7. J. R. Rabinowitz e S. B. Little, *Int. J. Quantum Chem.* **52**, 681 (1994).
8. J. R. Rabinowitz e S. B. Little, *Chem. Res. Tox.* **5**, (1992).
9. L. V. Szentpály, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 6021 (1984).
10. C. J. Cramer e D. G. Truhlar, AMSOL, Programe 606, Quantum Chemistry Exchange, Indiana University, Bloomington, Indiana 47405, USA.
11. U. E. Nordén e W. Svante, *Acta Chem. Scand.* **B 32**, 602-608 (1978).
12. Y. Miyashita et al, *An. Chim. Acta* **143**, 35 (1982).
13. D. Villemin, D. Cherqaoui e A. Mesbah, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **34**, 1288-1293 (1994).
14. X.-H. Song, M. Xiao e R.-Q. Yu, *Computers Chem.* **18**, 391-396 (1994).
15. M. Mestechkin e L. Siv'akova, *J. Mol. Structure (Theochem)* **228**, 117 (1991).
16. M. J. Dewar e W. Tiel, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 4899 (1977).
17. J. Ridley e M. Zerner, *Theo. Chim. Acta (Berlin)* **42**, 223 (1976).
18. T. A. Albright, J. K. Burdett e M.-H. Whangbo, *Orbital Interactions in Chemistry*, Wiley, New York (1985).
19. A. Streitwieser Jr., *Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, 1961.

CAPÍTULO 5

CONCLUSÃO E PERSPETIVAS

O objetivo desse trabalho foi a investigação de relações estrutura-atividade para os compostos carcinogênicos da família dos Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos e para as drogas antitumorais da família das Elipticinas. Embora a interação entre esses compostos e as células seja, em geral, bastante complexa, a teoria eletrônica do câncer destaca a importância das propriedades eletrônicas dessas moléculas para a definição de sua atividade.

Por meio de cálculos de estrutura eletrônica utilizando o método de Hückel simplificado e os métodos semiempíricos PM3 e ZINDO/CI, desenvolvemos um conjunto de critérios simples que permitem identificar quais dos Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos são carcinogênicos e quais não são. Comparando diferentes métodos, mostramos que as regras são determinadas, essencialmente, pela topologia molecular, e que a atividade carcinogênica dos Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos está diretamente relacionada com a diferença em energia entre o orbital ocupado de mais alta energia (HOMO) e o HOMO-1. A interpretação desse resultado é que é necessário um orbital HOMO relativamente isolado em energia para participar dos processos metabólicos que levam à carcinogênese.

Um problema adicional é a descrição da atividade carcinogênica de Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos substituídos e de compostos heterocíclicos derivados dos Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos. No primeiro caso, a metilação de um ou mais sítios pode transformar um composto inativo em ativo ou vice-versa, dependendo do número de

substituições e do sítio em que ocorrem. Como a metilação não modifica o número de elétrons π , e os novos estados eletrônicos criados estão localizados muito longe em energia dos estados ativos, seu efeito é basicamente uma pequena perturbação da densidade eletrônica de estados π , tal como uma mudança na contribuição relativa dos orbitais HOMO e HOMO-1. Assim, de acordo com a metodologia que introduzimos, podemos esperar que a metilação modifique drasticamente a atividade carcinogênica dos Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos. Esta possibilidade deve ser estudada sistematicamente nos termos da densidade de estados local, uma vez que também nesse ponto as teorias K-L ou similares não fornecem uma descrição consistente.

Os compostos heterocíclicos derivados dos Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos, como as aminas heterocíclicas, também formam um importante grupo de compostos carcinogênicos. Nesse caso, a presença de átomos de nitrogênio introduz perturbações maiores nos estados eletrônicos ativos, e a investigação das modificações na densidade de estados em regiões limitadas das moléculas também pode definir critérios de identificação da atividade carcinogênica.

Outra questão relevante é estudar a sensibilidade dos resultados à melhor descrição da geometria molecular ou da função de onda proporcionada por métodos *ab initio*. Este estudo, bastante custoso do ponto de vista computacional (ainda mais em comparações de propriedades de um grande número de moléculas), encontra-se atualmente em andamento.

A descrição das propriedades das Elipticinas e suas relações estrutura-atividade antitumoral, que estudamos por meio dos métodos semiempíricos PM3 e ZINDO/CI, concorda com a obtida por outros métodos. Para essas moléculas, cujas topologias são muito semelhantes entre si, a variação da atividade antitumoral é relacionada à variação do momento de dipolo, que pode ser conseguida por meio da adição de grupos laterais adequados em determinados sítios da estrutura.

A geometria das Elipticinas e seu espectro de absorção ótica são bem descritos pelos métodos utilizados, em comparação com os dados experimentais disponíveis. No caso da geometria, a maior diferença verificada entre os dados de difração de raios X e os calculados com o PM3 não chega a 3%. A concordância é muito boa, mesmo considerando que os dados experimentais foram obtidos em cristais e os cálculos, feitos para moléculas isoladas. Quanto ao espectro de absorção, em que pese o fato de serem os experimentos realizados para os compostos em solução, as energias do limiar de transição e do pico máximo, calculadas com o ZINDO/CI, também estão em boa concordância.

Esse resultado, referente a um grupo de 10 compostos da família das Elipticinas, tem importantes reflexos no projeto de novas drogas com atividade otimizada, mas deve ser verificado em grupos maiores de derivados. Uma vez generalizada, a correlação entre o momento de dipolo e a atividade antitumoral aponta a forma de produzir novos derivados com maior atividade. Se o composto tiver camada fechada, devem ser adicionados grupos

laterais que diminuam o momento de dipolo molecular; se tiver camada aberta, deve-se aumentar o momento de dipolo através de grupos laterais convenientes.

Quando a droga antitumoral está em solução, a forte interação com o solvente deve modificar sensivelmente sua geometria e seus estados e transições eletrônicos. Com a recente disponibilidade de métodos para tratar solventes com o PM3, este problema pode ser tratado para testar a validade dos nossos resultados em situações mais realistas. Este trabalho também está em andamento.

A investigação de relações estrutura-atividade para uma série de outros compostos, com diferentes funções biológicas, é uma seqüência natural deste trabalho. Merecem destaque novas drogas antivirais, cuja interação com o organismo é mais complexa ainda, envolvendo o sistema imunológico como um todo. O interesse por essa categoria de drogas, como o AZT (3'-azido, 3'-desoxi, 5'-glucoroniltimidina), tem crescido muito com a pesquisa farmacológica relacionada com a AIDS. A pergunta a ser dirigida nesse caso é: que propriedades têm em comum essas moléculas que as tornam ativas? Nossa expectativa é que metodologias similares às que desenvolvemos no presente trabalho sejam úteis para progredir na compreensão dessa questão.