

CORRELAÇÃO DA ESTRUTURA ELETRÔNICA COM A ATIVIDADE ANTIMALARIAL DE SULFONAMIDAS AROMÁTICAS. Ederson Aparecido Penazzi Baccili, Francisco Carlos Lavarda. – Licenciatura Plena em Física – Departamento de Física – Faculdade de Ciências – Campus de Bauru.

Neste projeto estudamos um grupo de 18 sulfonamidas aromáticas cuja atividade contra o *P. falciparum* foi reportada recentemente [1]. De acordo com os autores de tal trabalho (e referências nele citadas), estas moléculas inibem a transformação do dióxido de carbono em bicarbonato pela anidrase carbônica do protozoário. O bicarbonato é necessário para a formação de purinas e pirimidinas pelo protozoário, que se utiliza de um processo diferente da usada pelo hospedeiro humano para produzir as mesmas substâncias e por isto esta pode ser uma nova forma de combate à malária.

Nosso objetivo foi investigar a estrutura eletrônica deste grupo de sulfonamidas aromáticas através de cálculos dos orbitais moleculares com métodos semiempíricos, procurando por índices eletrônicos que possam ajudar na modelagem molecular de novos compostos com propriedades antimalariais mais eficazes.

Foi utilizado para todos os cálculos da estrutura eletrônica, incluindo a otimização da geometria, o método semiempírico Austin Model 1 (AM1) [2] implementado no pacote MOPAC [3]. O AM1 é um método Hartree-Fock (ou de campo auto-consistente) baseado na aproximação *Neglect of Diatomic Differential Overlap* na qual, além de desprezar as integrais de sobreposição entre orbitais atômicos em átomos diferentes, todas as demais integrais são calculadas por meios aproximados. A otimização da geometria será levada até o ponto considerado de boa qualidade para publicação (quando a norma do gradiente cai abaixo de 0,01). O AM1 tem se mostrado altamente eficiente na previsão de calores de formação e para otimizar a geometria de equilíbrio de moléculas orgânicas [3]. Os cálculos para todas as moléculas serão feitos *in vacuo* pela abordagem *Restricted Hartree-Fock*.

Também foram incluídas no projeto as cargas ESP (*ElectroStatic Potential*), que são calculadas do modo descrito a seguir [4]. Primeiramente calcula-se o valor esperado do potencial eletrostático de uma molécula em uma distribuição uniforme de pontos. Depois se procura pelas cargas pontuais centradas nos átomos que melhor reproduzem a superfície ESP já calculada. Este processo é feito via um método de desvios quadrados mínimos.

De acordo com o trabalho experimental, temos um quadro interessante, que talvez possa ser explicado pelo cálculo do momento de dipolo para cada molécula e os cálculos das cargas ESP para os substituintes das 18 moléculas.

No teste experimental dos antimalariais contra o parasita *in vitro*, todas as sulfonamidas, exceto a sulfonamida 18, juntamente com o *acetazolamide* (AZA), foram ineficientes. Destas duas, a sulfonamida 18, que havia se mostrado 4 vezes mais eficiente que AZA contra a enzima pfCA *in vitro*, se mostrou 10 vezes mais eficiente que AZA contra o parasita *in vitro*. O artigo experimental [1] explica esta eficiência através do momento de dipolo. Segundo os autores, a sulfonamida 18 é lipossolúvel, o que implica que é pouco polar, e isso faz com que penetre mais facilmente pela membrana do parasita, enquanto que o AZA é muito polar e tem algumas dificuldades para cruzar a membrana do parasita.

Por outro lado, a sulfonamida 18 não tem um momento de dipolo tão diferente das demais moléculas. Isto cria um paradoxo em relação ao mecanismo proposto no artigo experimental [1].

Porém, ao observarmos nossos resultados para as somas das cargas ESP dos substituintes, verificamos que a sulfonamida 18 é a única sulfonamida que possui um pólo de cargas positiva em cada extremidade e um pólo negativo no centro da estrutura. A soma das cargas ESP de seu grupo sulfonamida, em uma das extremidades é $+0,386e^-$ e a soma para os cloros substituintes na outra extremidade é $+0,373e^-$. Enquanto que a soma das cargas ESP para o grupo CON_2H_2 , localizado no centro da cadeia entre os anéis benzênicos, é de $-0,310e^-$. É como se tivéssemos dois momentos de dipolos na sulfonamida 18 que se somam para formar o momento de dipolo total (Figura 2.a).

Se de algum modo na presença do meio onde está a membrana do *P. falciparum*, a geometria da sulfonamida 18 se alterar de tal modo que os momentos de dipolos formados pelos extremos e centro fiquem opostos ou aproximadamente opostos, a molécula se tornará apolar, ou pouco polar (Figura 2.b). Esta flexibilidade lhe permitirá passar pela membrana e terá mais eficiência como inibidor.

Como o meio exige que o inibidor tenha tanto a característica de lipossolúvel e também hidrossolúvel [1], a distribuição de cargas descrita anteriormente para a sulfonamida 18 parece propiciar tal flexibilidade a ela. Isto foi de encontro com o que foi confirmado experimentalmente. Pois conforme os autores do artigo ([1], pág.486), esta molécula é pouco polar. Assim tal característica torna esta sulfonamida mais eficaz contra o *P. falciparum in vitro*. Isto facilita sua absorção pela membrana do *P. falciparum*, aumentando assim a chance desta sulfonamida inibir a enzima pfCA.

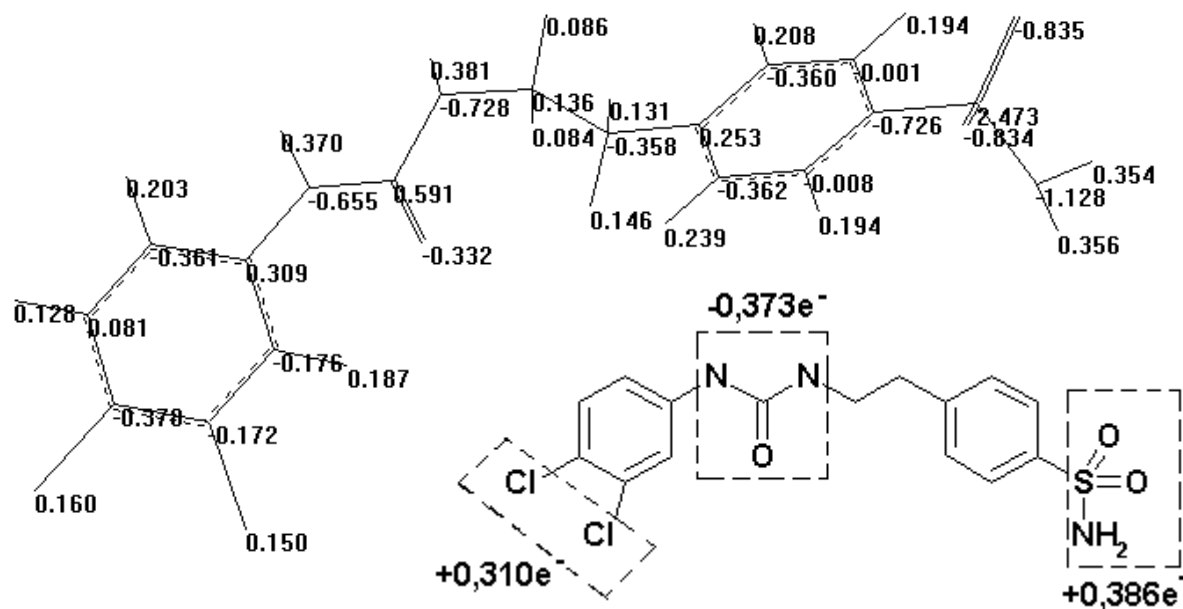


Figura 1. Estrutura da molécula 18 e as cargas atômicas ESP.

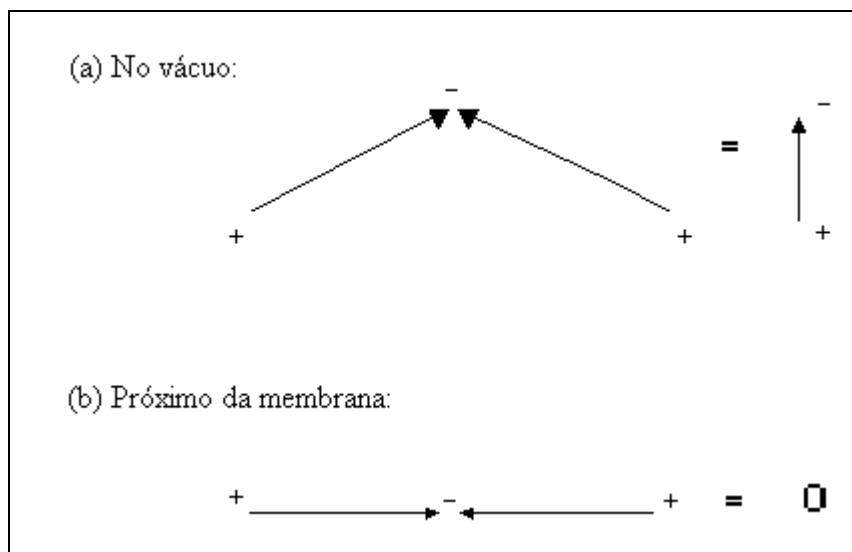


Figura 2. Suposto mecanismo de cancelamento dos momentos de dipolos da sulfonamida 18.

Assim foi possível associar índices eletrônicos, como as cargas atômicas e o momento de dipolo ao mecanismo de ação das sulfonamidas. Somente a sulfonamida 18 possui uma distribuição de cargas que implica em um momento de dipolo total constituído de dois momentos de dipolo internos. Estes dois dipolos internos podem, de acordo com a conformação molecular, vir a se anular. Assim, esta molécula no meio próximo à membrana do parasita, pode tornar-se apolar ou pouco polar e, portanto, mais lipossolúvel que as demais, facilitando sua passagem pela membrana. Esta flexibilidade permite a ela melhor possibilidade de inibição da enzima pfCA e, conseqüentemente, melhor ação contra o *P. falciparum*, como observado nos resultados experimentais.

Referencias Bibliograficas:

- [1] *Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of Plasmodium falciparum carbonic anhydrase with aromatic sulfonamides: towards antimalarials with a novel mechanism of action?*, J. Krungskai, A. Scozzafava, S. Reungprapavut, S. R. Krungkrai, R. Rattanajak, S. Kamchonwongpaisan e C. T. Supuran, *Bio. Med. Chem.* 13, 483 (2005).
- [2] *The development and use of quantum-mechanical molecular models .76. AM1 - A new general-purpose quantum-mechanical molecular-model*, M.J.S.Dewar , E.G. Zuebsch, E.F. Healy e J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 107, 3902 (1985).
- [3] *Special issue - MOPAC - A Semiempirical Molecular-Orbital Program*, J.J.P. Stewart, *J. Comp. Aid. Mol. Des.* 4, 1 (1990).
- [4] *MOPAC 93.00 Manual*, J.J.P. Stewart, Fujitsu Limited, Tokyo, Japan (1993).

Bolsa: CNPq/PIBIC