

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o suporte financeiro do CNPq e ao Prof. João P. Braga (UFMG) pelas discussões referentes à parte teórica deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

- 1 Figgis, B.N.; Lewis, J.; *The Magnetochemistry of Chemical Compounds*, in Lewis, J.; Wilkins, R.G. (Eds.): *Modern Coordination Chemistry*, Interscience, N. York (1960) pp. 400-454.
- 2 Day, M.C.; Selbin, J.; *Theoretical Inorganic Chemistry*, 2nd ed., Reinhold, N. York (1969) pp. 391-514.
- 3 Ferreira, Aurélio B.H.; *Novo Dicionário da Língua Portuguesa*, 1ª ed., Nova Fronteira, R.J. (1983).
- 4 Eisberg, R.; Resnick, R.; *Física Quântica - Átomos, Moléculas, Sólidos, Núcleos e Partículas*, 4ª ed., Campus, R.J. (1986).
- 5 Nicholls, D.; *Complexes and First-Row Transition Elements*, McMillan, London (1974) pp. 73-111.
- 6 Crawford, T.H.; Swanson, J.; *J. Chem. Educ.*, (1971) 48, 382.
- 7 Hughes, J.G.; Lawson, P.J.; *J. Chem. Educ.*, (1987) 64, 973.
- 8 Evans, D.F.; *J. Chem. Soc.*, (1959) 2003.
- 9 Deutsch, J.L.; Poling, S.M.; *J. Chem. Educ.*, (1969), 46 167.
- 10 Carlin, R.L.; *J. Chem. Educ.* (1966), 43, 521.
- 11 Jolly, W.L.; *Modern Inorganic Chemistry*, McGraw-Hill, New York (1984) pp. 404-420.
- 12 Cotton, F.A.; *Chemical Applications of Group Theory*, 2nd ed., Wiley - Interscience, N. York (1971) pp. 210-211.
- 13 Cotton, F.A.; Wilkinson, G.; *Advanced Inorganic Chemistry - A Comprehensive Text*, 4th ed., John Wiley, N. York (1980) pp. 619-821.
- 14 Greenwood, N.N.; Earnshaw, A.; *Chemistry of the Elements*, Pergamon, Oxford (1984) p. 1266.
- 15 Purcell, K.F.; Kotz, J.C.; *Inorganic Chemistry*, W.B. Saunders Philadelphia (1977) p. 578.

## ARTIGO

### PROPRIEDADES ELETRÓSTÁTICAS DE ÁCIDOS NUCLÉICOS: ALGUNS ASPECTOS TEÓRICOS

Marçal de Oliveira Neto

*Departamento de Química - Fundação Universidade de Brasília - Campus Universitário Asa Norte;  
70910 - Brasília (DF)*

Recebido em 14/04/88; cópia revisada em 04/01/89

## ABSTRACT

In this work two applications of Quantum Mechanics in problems involving biological macromolecules are presented. Firstly, the guanine and uracil of tRNA<sup>Phe</sup> potentially reactive sites towards electrophiles are studied by calculations on the associated molecular electrostatic potentials and the static steric accessibilities. Each of these sites is treated in its environment within the macromolecule. The possible significance of the electrostatic potentials

and accessibilities in connection with observed chemical reaction is discussed.

In the second part, some aspects of the base sequence influence on B-DNA attraction for water molecule are described. The homopolymeric sequences poly(dA), poly(dT) and poly(dG), poly(dC) on the double helical structure of B-DNA are employed as a model segments of the polymer. The results are used to discuss the general hydration features of those systems and are compared with experimental studies of DNA single crystals.

## 1. INTRODUÇÃO

Dentro do vasto campo de pesquisas da biologia molecular serão apresentadas nesta exposição duas abordagens teóricas envolvendo a aplicação da Química Quântica ao estudo de macromoléculas biológicas: uma delas no sentido de avaliar a interação deste sistema com compostos eletrofílicos e a outra implicando interações de substratos biológicos com moléculas de água.

Já é bem estabelecido que os ácidos nucleicos, suportes químicos da matéria viva, quando atacados por uma determinada classe de compostos, agentes alquilantes ou hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, podem acarretar desorganização do funcionamento do código genético caracterizando assim o câncer causado por agente químico.

Número elevado de trabalhos experimentais tem mostrado que várias substâncias cancerígenas são agentes fortemente eletrofílicos, íons positivos ou moléculas neutras cujos átomos deficientes em elétrons tornam-se centros reativos, procurando assim se fixar nas regiões ricas em elétrons de macromoléculas biológicas, tais como as proteínas e os ácidos nucleicos<sup>1,2</sup>.

Estes últimos apresentam numerosos centros nucleofílicos (grupos fosfatos e certos átomos ricos em elétrons das bases púricas e pirimídicas) e constituem lugares importantes de fixação de grande número de moléculas cancerígenas. Uma das características destes compostos constitui a afinidade seletiva para com sítios específicos dos ácidos nucleicos; por exemplo, para o ADN o cancerígeno benzo(a)pireno se fixa preferencialmente sobre os grupos amino das bases nucleicas<sup>3</sup>.

Uma das técnicas utilizadas para abordar teoricamente o problema da reatividade de moléculas biológicas com compostos que têm as características acima apresentadas consiste no cálculo do *potencial eletrostático molecular* gerado pelo conjunto dos elétrons e núcleos da molécula em estudo<sup>4-6</sup>. Esta técnica pode fornecer informações valiosas sobre as propriedades reativas de biomoléculas e grande número de estudos foi devotado à molécula do ADN<sup>7,8</sup>. Neste trabalho será apresentada uma aplicação<sup>9,10</sup> para a molécula do ácido ribonucleico (ARN) de transferência específico da fenilalanina (tARN<sup>Phe</sup>) em que é calculado o potencial gerado por este sistema molecular nas vizinhanças dos principais centros nucleofílicos das guaninas e uracilas, estas últimas sendo duas das bases nucleicas que constituem o tARN<sup>Phe</sup>.

Com respeito ao segundo enfoque mencionado no início desta exposição, sua motivação decorre das numerosas pesquisas realizadas no sentido de estudar o efeito ambiente sobre as estruturas conformacionais da molécula do ADN logo após sua descoberta por Watson e Crick em 1953<sup>11</sup>. Os trabalhos efetuados sobre a difração de raios X por fibras de ADN mostraram que esta molécula apresenta diferentes conformações em função da taxa de hidratação e da concentração iônica do meio. O primeiro destes trabalhos<sup>12,13</sup> comprovou a existência de dois tipos de diagramas de difração produzidos pelas fibras de ADN (designadas pelos autores de B e A, respectivamente), segundo o estado mais ou menos hidratado destas fibras.

Este fato levou a uma série de estudos experimentais, utilizando diferentes métodos, no sentido de obter informações sobre a interação de solvente com os ácidos nucleicos (uma revisão sobre este assunto está exposta na ref. 14).

Um estudo teórico ou experimental detalhado sobre a natureza da hidratação de macromoléculas biológicas continua ainda problemático, tendo em vista as dimensões e a complexidade destes sistemas. Investigações teóricas têm sido feitas no sentido de obter a distribuição média de moléculas de água em torno de substratos tais como o ADN ou proteínas usando o método Monte Carlo e empregando potenciais semi-empíricos para as interações entre os átomos do solvente e os átomos do substrato<sup>15,16</sup>.

O enfoque que será apresentado aqui objetiva determinar, através de uma abordagem *eletrostática*, os sítios preferenciais de atração de macromoléculas biológicas por moléculas de água, calculando as energias de interação entre a molécula do substrato com as moléculas do solvente<sup>17-19</sup>. Uma aplicação será feita para a molécula do ADN na sua conformação B. A razão para este estudo é o fato de que esta conformação parece ser a melhor representação do ADN em solução ou na célula<sup>20</sup>.

## 2. MÉTODOS

O termo eletrostático na decomposição da energia de interação intermolecular, dentro do quadro do método de perturbação de London<sup>21</sup>, é dada por:

$$E_{el.} = \int \frac{\gamma_A(\vec{r}_A) \gamma_B(\vec{r}_B)}{|\vec{r}_A - \vec{r}_B|} d\tau_A d\tau_B \quad (1)$$

em que os índices A e B se referem a dois sistemas moleculares em interação.

Por exemplo, para a molécula A

$$\gamma_A(\vec{r}_A) = -\rho_A(\vec{r}_A) + \sum_{K \in A} Z_K \delta(\vec{r}_A - \vec{r}_K) \quad (2)$$

o primeiro termo sendo a *distribuição total de carga eletrônica* no ponto  $\vec{r}_A$  e o segundo, o conjunto de cargas nucleares em que estamos supondo estes núcleos imóveis, ou seja, a função de onda  $\Psi_A$  depende somente das coordenadas eletrônicas (aproximação de Born-Oppenheimer).

Podemos escrever  $E_{el.}$  igualmente como:

$$E_{el.} = \int V_A(\vec{r}_B) \gamma_B(\vec{r}_B) d\tau_B \quad (3)$$

$$\text{onde } V_A(\vec{r}_B) = \int \frac{\gamma_A(\vec{r}_A) d\tau_A}{|\vec{r}_A - \vec{r}_B|}$$

O termo  $V_A(\vec{r}_B)$  depende somente do ponto  $\vec{r}_B$  e a densidade de carga da molécula A. Designaremos  $V_A(\vec{r}_B)$  como

potencial eletrostático molecular gerado por A no ponto  $\vec{r}_B$ ; podemos também considerá-lo formalmente como a energia eletrostática de interação entre dois sub-sistemas constituídos pela molécula A e uma carga igual à de um próton situada no ponto  $\vec{r}_B$ .

Utilizando as eqs. (2) e (3) obtém-se:

$$V_A(\vec{r}_B) = \sum_{k \in A} \frac{Z_k}{|\vec{r}_k - \vec{r}_B|} - \int \frac{\rho_A(\vec{r}_A)}{|\vec{r}_B - \vec{r}_A|} d\tau_A \quad (4)$$

$$\text{em que } \rho_A(\vec{r}_A) = \langle \Psi_A^0 | \sum_{i=1}^n \delta(\vec{r}_A - \vec{r}_i) | \Psi_A^0 \rangle$$

Se  $\Psi_A^0$  é constituído por um determinante de Slater constituído a partir de N orbitais moleculares ( $N = n/2$ ) duplamente ocupados  $a_\mu(\vec{r}_i)$  e sendo  $\sum_i^n \delta(\vec{r}_A - \vec{r}_i)$  uma soma de operadores monoelétrônicos tem-se:

$$\rho_A(\vec{r}_A) = 2 \sum_{\mu=1}^N \int a_\mu^*(\vec{r}_i) \delta(\vec{r}_A - \vec{r}_i) a_\mu(\vec{r}_i) d\tau_i$$

$$\rho_A(\vec{r}_A) = 2 \sum_{\mu=1}^N |a_\mu(\vec{r}_A)|^2 \quad (5)$$

Expressando as orbitais moleculares  $a_\mu$  como combinações lineares dos orbitais atômicos chega-se a:

$$a_\mu = \sum_{\alpha} C_{\alpha}^{\mu} \chi_{\alpha}$$

$$\rho_A(\vec{r}_A) = 2 \sum_{\mu=1}^N \sum_{\alpha} \sum_{\alpha'} C_{\alpha}^{*\mu} C_{\alpha'}^{\mu} \chi_{\alpha}^*(\vec{r}_A) \chi_{\alpha'}(\vec{r}_A) \quad (6)$$

Desta maneira, a expressão do potencial eletrostático molecular criado pela molécula A no ponto  $\vec{r}_B$ , no quadro da teoria LCAO é escrita como:

$$V_A(\vec{r}_B) = \sum_{k \in A} \frac{Z_k}{|\vec{r}_k - \vec{r}_B|} - 2 \sum_{\mu=1}^N \sum_{\alpha} \sum_{\alpha'} C_{\alpha}^{*\mu} C_{\alpha'}^{\mu} \int \frac{\chi_{\alpha}^*(\vec{r}_A) \chi_{\alpha'}(\vec{r}_A) d\tau_A}{|\vec{r}_B - \vec{r}_A|} \quad (7)$$

## 2.1. Uma Aproximação Multipolar para os Cálculos $E_{el}$ e $V_{AB}$

A expressão de  $V_A(\vec{r}_B)$  dada pela eq. (7) mostra que o cálculo prático tanto de  $V_A(\vec{r}_B)$  quanto de  $E_{el}$ , necessita

a determinação de um grande número de integrais do tipo

$$\int \frac{\chi_{\alpha}^*(\vec{r}_A) \chi_{\alpha'}(\vec{r}_A)}{|\vec{r}_B - \vec{r}_A|} d\tau_A;$$

cálculo este que revela extremamente longo e dispendioso.

Após os trabalhos de London, foram realizadas numerosas tentativas para determinar a energia eletrostática, utilizando no lugar da distribuição de carga molecular um conjunto de multipolos convenientemente escolhido e aplicando as fórmulas clássicas da eletrostática (ver, por exemplo, Ref. 22 e referências aí mencionadas). Diferentes autores recorreram a desenvolvimentos multipolares a partir de funções de onda para o cálculo de interações moleculares: Amos e Crispin<sup>23</sup> utilizam orbitais localizados SCF para calcular, via tal desenvolvimento, a interação de duas moléculas de metano ou de duas moléculas de água. Mulder e Huiszoon<sup>24</sup> empregam este método para o cálculo de interação de moléculas orgânicas e comparam os resultados assim obtidos com resultados baseados em potenciais átomo-átomo. Rein et al.<sup>25-27</sup> lançam mão de expansões multipolares a partir de funções de onda moleculares UEHT ou CNDO, para o cálculo da contribuição eletrostática das energias de interação envolvendo as bases púricas e pirimídicas. Pullman e Perahia<sup>28</sup> mostraram que os esquemas de hidratação das bases pirimídicas obtidos a partir de uma soma de termos de interação multipolo-multipolo são aptos para reproduzir corretamente as características principais dos esquemas de hidratação destes sistemas, obtidas no quadro do método *ab initio* supermolecular. A expansão utilizada consiste em desenvolver em multipolos atômicos e de recobrimento (até os termos quadrupolares) as distribuições contínuas *ab initio* SCF de densidade eletrônica das moléculas individuais.<sup>28</sup>

A abordagem apresentada aqui neste trabalho para calcular as grandezas teóricas que serão analisadas nos nossos estudos macromoleculares é a mesma empregada por estes últimos autores.

A fim de indicar como o desenvolvimento multipolar é obtido a partir da função de onda molecular vamos expor em seguida os aspectos principais deste procedimento.

Reescrevendo a expressão que encontramos para a densidade total de carga eletrônica para a molécula A, temos:

$$\rho(A)(\vec{r}) = 2 \sum_{\mu=1}^N \sum_{\alpha} \sum_{\alpha'} C_{\alpha}^{*\mu} C_{\alpha'}^{\mu} \chi_{\alpha}^*(\vec{r}) \chi_{\alpha'}(\vec{r})$$

Podemos notar que ela nos leva a considerar dois tipos de distribuições:

- distribuições de um centro: os orbitais atômicos  $\chi_{\alpha}^*$  e  $\chi_{\alpha}$ , centrados sobre o mesmo átomo.
- distribuições de dois centros: são as distribuições do tipo  $\chi_{\alpha}^* \chi_{\alpha'}$ , em que  $\chi_{\alpha}^*$  e  $\chi_{\alpha'}$  são centrados em dois núcleos diferentes.

Se definirmos  $P_{\alpha\alpha'} = 2 \sum_{\mu=1}^N C_{\alpha}^{*\mu} C_{\alpha'}^{\mu}$ , segue-se que

$$\rho_A(\vec{r}) = \sum_{\alpha} \sum_{\alpha'} P_{\alpha\alpha'} \chi_{\alpha}^*(\vec{r}) \chi_{\alpha'}(\vec{r}) \quad (8)$$

Sejam  $k$  e  $\ell$  os índices dos átomos sobre os quais estão centrados  $\chi_{\alpha}$  e  $\chi_{\alpha'}$ , considerando igualmente que, na prática, os orbitais atômicos e seus coeficientes são reais. Podemos, pois, reescrever a eq. 8 da seguinte maneira:

$$\rho_A = \sum_k \sum_{\alpha \in k} \sum_{\alpha' \in k} P_{\alpha\alpha'} \chi_{\alpha} \chi_{\alpha'} + 2 \sum_{k > \ell} \sum_{\alpha \in k} \sum_{\alpha' \in \ell} P_{\alpha\alpha'} \chi_{\alpha} \chi_{\alpha'} \quad (9)$$

explicitando assim os dois tipos de distribuições: atômicas e de recobrimento. Desta maneira podemos expandir estas distribuições de carga em diferentes momentos multipolares:

monopolares, dipolares e quadrupolares gerados pelo total de centros atômicos e de recobrimento da molécula em estudo. Cálculos teóricos foram realizados<sup>31</sup> no sentido de comparar o potencial *ab initio* [eq. (7)] criado por uma molécula de água ao longo da bissetriz do ângulo HÔH, com o potencial criado pelo conjunto de multipolos descritos acima. Os resultados mostraram que, a partir de uma distância de 2Å do átomo de oxigênio, os potenciais *ab initio* e multipolares são praticamente idênticos, sendo do tipo 7s, 3p/3s a base de gaussianas utilizadas para a molécula de água. O tempo de cálculo para potenciais multipolares é aproximadamente 30 vezes mais rápido (considerando um computador IBM 370-168) que o cálculo do potencial *ab initio* para a mesma molécula<sup>31</sup>.

## 2.2. O Cálculo do Potencial Eletrostático de um Biopolímero

Considerando-se sistemas macromoleculares, um problema deve ainda ser resolvido quanto ao cálculo de seus potenciais eletrostáticos; obter diretamente as funções de

### distribuição atômica

$$\text{monopolos: } q_k = Z_k - \sum_{\alpha} \sum_{\alpha'} \int P_{\alpha\alpha'} \chi_{\alpha}^* \chi_{\alpha'} d\tau$$

dipolos:  $\mu_k$  com três componentes do tipo

$$\mu_{k,x} = - \sum_{\alpha} \sum_{\alpha'} \int P_{\alpha\alpha'} \chi_{\alpha}^* x \chi_{\alpha'} d\tau$$

quadrupolos:  $Q_k$  com nove componentes:

$$Q_{k,xy} = - \sum_{\alpha} \sum_{\alpha'} \int P_{\alpha\alpha'} \chi_{\alpha}^* xy \chi_{\alpha'} d\tau$$

### distribuição de recobrimento

$$q_{k\ell} = -2 \sum_{\alpha} \sum_{\alpha'} \int P_{\alpha\alpha'} \chi_{\alpha}^* \chi_{\alpha'} d\tau$$

$\mu_{k\ell}$  de componente:

$$\mu_{k\ell,x} = -2 \sum_{\alpha} \sum_{\alpha'} \int P_{\alpha\alpha'} \chi_{\alpha}^* x \chi_{\alpha'} d\tau$$

$Q_{k\ell}$  de componente

$$Q_{k\ell,xy} = -2 \sum_{\alpha} \sum_{\alpha'} \int P_{\alpha\alpha'} \chi_{\alpha}^* xy \chi_{\alpha'} d\tau$$

Para as distribuições de recobrimento, a origem da expansão multipolar é escolhida arbitrariamente; no nosso caso ela é tomada no centro do segmento que une os dois átomos.

Pode-se mostrar, utilizando as leis da eletrostática clássica<sup>29</sup>, que o potencial criado por um quadrupolo  $Q$  depende somente de dois parâmetros se este é levado à sua forma diagonal. Isto significa que a diagonalização da matriz de elementos  $Q_{xy}$  nos levará a somente dois auto-valores não nulos e desta maneira podemos tratar o quadrupolo considerando simplesmente dois quadrupolos axiais, o que simplifica o cálculo das propriedades eletrostáticas de moléculas a partir de procedimentos utilizando expansões multipolares.<sup>30</sup>

O potencial eletrostático de um sistema molecular pode ser então determinado a partir da soma dos potenciais

onda de tais sistemas é inviável em nossos dias mesmo com os computadores mais modernos. A técnica adotada para realizar nossos cálculos consiste em fragmentar a macromolécula em subunidades escolhidas de maneira adequada<sup>32-34</sup>. No caso dos ácidos nucléicos estas subunidades são as bases, os grupos fosfatos e os açúcares, e as ligações inter-unidades que são seccionadas pela divisão são "saturadas" pela adição de um átomo de hidrogênio a cada um destes componentes. Desta maneira, torna-se possível calcular a função de onda *ab initio* SCF de cada subunidade e a partir das distribuições eletrônicas correspondentes obter o *desenvolvimento multipolar* como mostramos anteriormente. O potencial eletrostático da macromolécula é então calculado superpondo os potenciais gerados pelos multipolos das subunidades, convenientemente orientadas segundo a geometria macromolecular.

Se a divisão da macromolécula é corretamente escolhida, a perturbação eletrônica introduzida nas subunidades pela divisão pode ser minimizada e o potencial obtido pela superposição pode reproduzir o potencial eletrostático macromolecular com precisão em regiões não muito próximas das ligações inter-unidades<sup>32-34</sup>.

Esta técnica foi amplamente aplicada no estudo das propriedades eletrostáticas de diferentes conformações de dupla-hélices de ácidos desoxiribonucleicos, com modelos comportando aproximadamente 500 átomos cada um<sup>6-8,35</sup>.

### 3. APLICAÇÕES

#### 3.1. Aspectos Reativos do ARN de Transferência Específico da Fenilalanina: tARN<sup>Phe</sup>

A importância dos ácidos ribonucleicos de transferência (tARN) no metabolismo celular é indiscutível. Eles desempenham vários papéis nos processos bioquímicos e ocupam lugar fundamental na síntese de proteínas. A seqüência nucleotídica do ADN é inicialmente transcrita na seqüência

complementar do ARN mensageiro (mARN). Em seguida este dirige o conjunto dos amino-ácidos em seqüência linear específica que caracteriza uma dada proteína, processo este denominado translação. As moléculas do ARN de transferência agem como veículos para transferir os amino-ácidos do sítio livre, no interior dos ribossomos, para a cadeia de proteínas.

A fim de realizar estudos teóricos neste domínio, uma etapa essencial consiste em obter a estrutura detalhada da macromolécula. Entretanto, inúmeras dificuldades são encontradas na realização destes experimentos e somente foram superadas no estudo da estrutura tridimensional do ARN de transferência da fenilalanina do levedo "yeast tRNA<sup>Phe</sup>". Para esta molécula, um cristal altamente ordenado foi obtido na presença de sais de magnésio e de sódio e de poliaminas<sup>36-38</sup>.

As moléculas de tARN formam um grupo de polinucleotídeos pequenos e globulares (a serem distinguidos das cadeias fibrosas encontradas no ADN e no mARN) tendo aproximadamente 75 a 90 nucleotídeos distribuídos ao longo de estrutura muito complexa.

Cada nucleotídeo é formado a partir da associação dos seguintes sistemas moleculares: uma ribose (açúcar), um

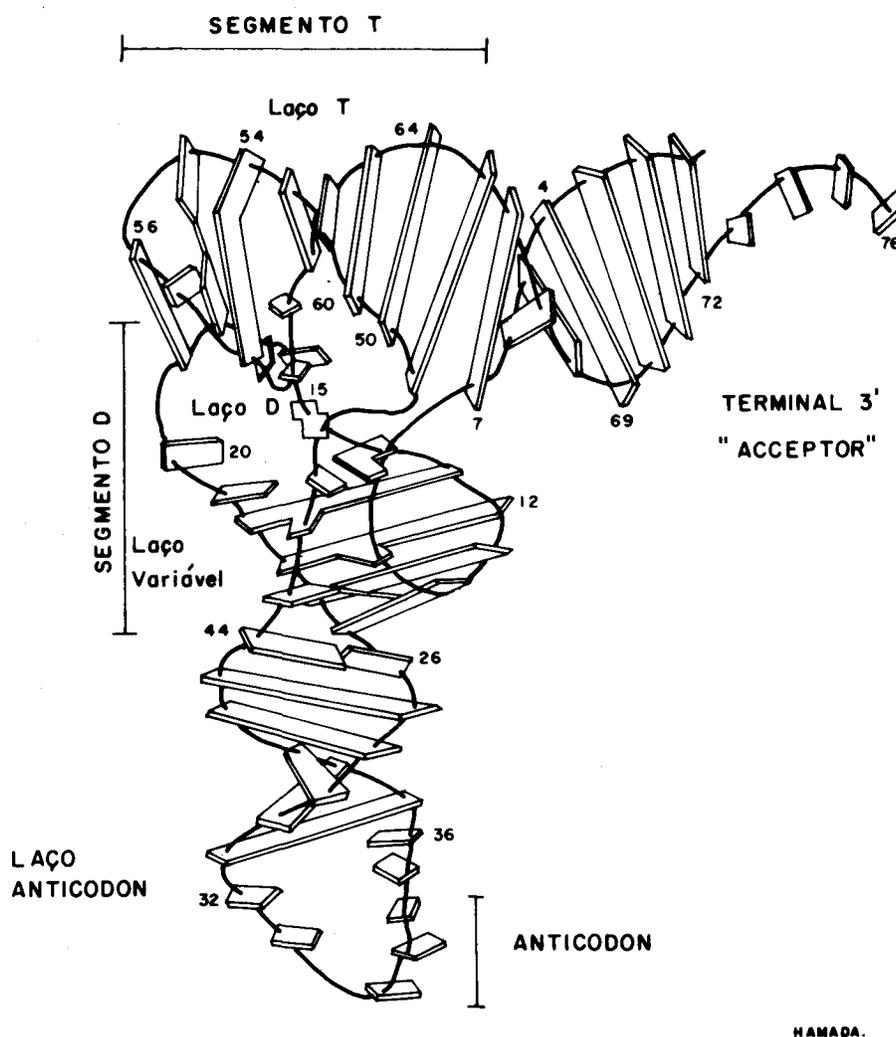


Figura 3.1. Laços e segmentos em dupla-hélice do tARN<sup>Phe</sup>. A figura indica igualmente a orientação de suas bases nucleicas.

ácido fosfórico (grupo fosfato), uma base nucléica *usual* (guanina, adenina, citosina, uracila) ou uma base nucléica modificada (também designada *não usuais*). É importante realçar que a presença destas últimas constitui feição de todos os tARN. Estas bases não usuais, em sua maior parte se diferenciam das bases usuais pela adição de um ou mais grupos metilas, sendo comum denotar as regiões dos tARN em função de suas posições nas diversas partes da molécula (Fig. 3.1). Por exemplo, para o tARN<sup>Phe</sup> o laço TΨC é assim denominado visto que ele contém a timina; o laço D contém a diidrouacila. Por outro lado, o laço de anticodon é assim designado porque ele contém as três bases nucléicas que reconhecem o codon.

A estrutura cristalina do tARN<sup>Phe</sup> possui grosseiramente forma em L, os dois segmentos "acceptor" e TΨC formam uma dupla-hélice contínua e os dois segmentos "D" e anticodon formam outra dupla-hélice. As duas duplas-hélices constituem os dois braços do "L", cada um tendo comprimento de aproximadamente 60 Å e diâmetro de cerca de 20 Å. O terminal 3' "acceptor", onde se faz a elongação do

peptídeo na cadeia protéica, encontra-se em uma das extremidades da molécula, ao passo que o anticodon que reconhece o codon sobre o ARN mensageiro se encontra na outra extremidade.

É freqüente considerar, por razões de comodidade, o diagrama chamado "folha de trevo" representado na Fig. 3.2. Este diagrama apresenta a vantagem de mostrar mais claramente o encadeamento e a natureza das bases, as partes helicoidais e não helicoidais da molécula e a natureza das interações entre as bases. Todos os pares de bases, encontrados nas *duplas hélices*, são do tipo Watson Crick: adenina-uracila e guanina-citosina, com exceção do par guanina 4 G (4) -uracila 69 U (69). Todavia, como é mostrado na Fig. 3.2, as interações pontes de hidrogênio "padrões" não são as únicas a contribuir para a estabilidade da macromolécula. Nas partes *não helicoidais*, algumas bases usuais e modificadas participam em ligações hidrogênio não convencionais e são chamadas interações terciárias. Tais ligações podem ocorrer entre duas ou três bases como também entre uma base e o filamento fosfodiéster da cadeia macromole-

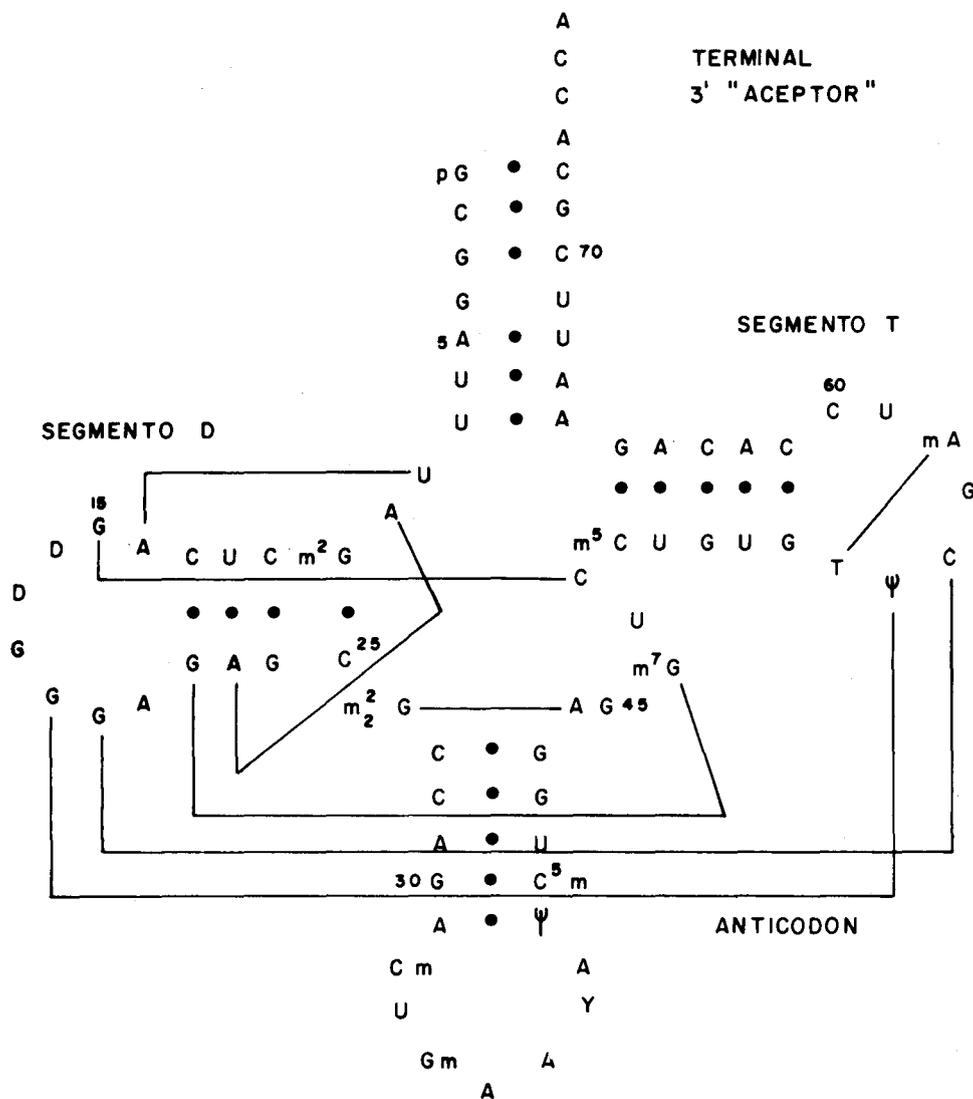


Figura 3.2. Diagrama "Folha de Trevo" do tARN<sup>Phe</sup>. Os traços contínuos indicam as interações terciárias, via pontes de hidrogênio, entre as bases nucléicas.

cular ou mesmo entre regiões diferentes do tARN<sup>Phe</sup><sup>36,37</sup>.

Para que uma reação possa ocorrer entre uma macromolécula e um reativo, é necessário que este último possa atingir estereoquimicamente um determinado sítio ou alvo da macromolécula. Portanto, que a um tal alvo esteja associado um potencial favorável à interação é uma condição necessária mas insuficiente. Em consequência, paralelamente ao estudo do potencial eletrostático, foram consideradas as *acessibilidades estereoquímicas* associadas aos átomos das bases estudadas. Elas serão apresentadas como *medidas quantitativas das áreas acessíveis* sobre os átomos em consideração (ou átomos receptores) em relação a uma esfera teste em contato com eles<sup>39</sup>.

A primeira etapa para a obtenção destas áreas consiste em construir uma *superfície envelope* para a macromolécula: cada um de seus átomos é envolvido por uma esfera cujo raio é o raio de van der Waals do átomo. Os valores tomados para estes raios são os seguintes:<sup>40</sup> H (1,2 Å); C (1,6 Å); N (1,5 Å); O (1,4 Å) e P (1,9 Å). Em seguida, uma rede de N pontos uniformemente distribuídos é gerada sobre a superfície da esfera de van der Waals envolvendo o átomo receptor. A esfera atacante é colocada em contato com cada um destes pontos (da esfera do receptor) e para cada configuração é estudada a interseção entre esta esfera atacante com as esferas envolvendo os outros átomos da macromolécula. Verifica-se assim a configuração é estereoquimicamente acessível dentro do quadro do modelo de esferas rígidas utilizado. Após o exame das N configurações e supondo ter encontrado entre elas N' acessíveis, a área acessível A (em Å<sup>2</sup>) do átomo receptor é definida como:

$$A = \frac{N'}{N} 4\pi r^2$$

A fim de obter boa precisão no cálculo destas áreas tomamos 600 pontos para o valor de N; o erro deste cálculo é inferior a 0,1 Å<sup>2</sup>. O valor considerado para o raio da esfera atacante é 1,2 Å, representando um átomo de hidrogênio.

No decorrer destes estudos, levou-se em conta, além de todas as subunidades da macromolécula, a influência dos quatro cátions de magnésio localizados no cristal do tARN<sup>Phe</sup><sup>37</sup> sobre os potenciais e as acessibilidades dos sítios reativos das bases nucleicas.

Como funções de onda atômica para os átomos da segunda fila da classificação periódica utilizamos uma base de gaussianas de dimensão (7s, 3p/3s) contraídas em base mínima (5, 2, 3/3) empregadas por Clementi et al. em estudos de moléculas de interesse biológico.<sup>41</sup> A base atômica utilizada para o átomo de fósforo foi construída a partir da base de gaussianas (10s, 6p) proposta por Roos e Siegbahn<sup>42</sup>, à qual foram adicionados seis orbitais d com o objetivo de fornecer representação mais apropriada deste átomo na cadeia fosfodiéster<sup>43</sup>.

A seguir apresentaremos uma discussão sobre os potenciais e acessibilidade associados aos sítios das bases nucleicas, guanina e uracila, e sua utilização na interpretação da reatividade destes componentes no interior da macromolécula.

Vários reativos, atacantes de sítios específicos das bases dos ácidos nucleicos, são conhecidos e foram realizados diversos trabalhos experimentais envolvendo o tARN<sup>Phe</sup>.

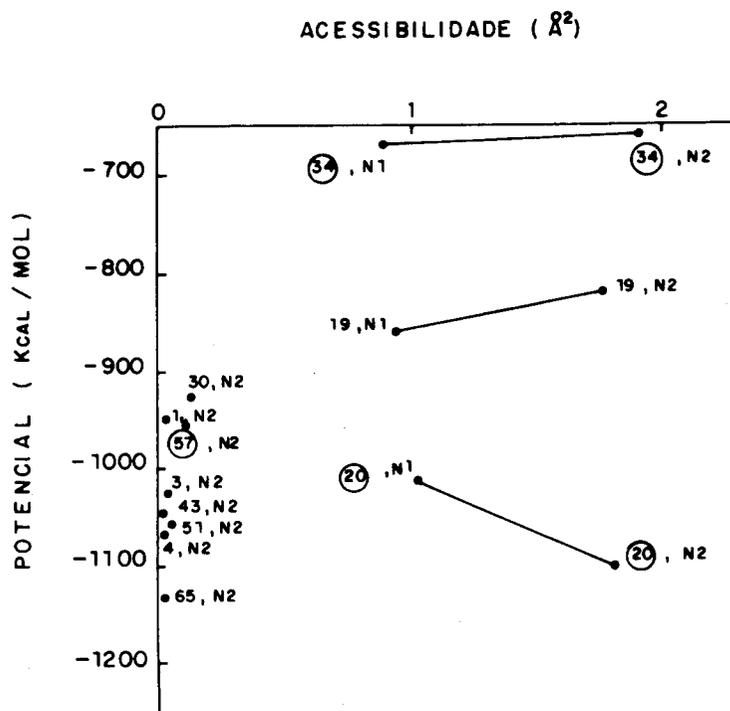


Figura 3.3. Os potenciais e as acessibilidades dos átomos N<sub>1</sub> (G) e N<sub>2</sub> (G) do tARN<sup>Phe</sup>.

No presente estudo consideraremos dois reativos eletrofílicos: cetoxal e o carbodiimido.

Os potenciais e as acessibilidades, extraídas de nossos cálculos, associados aos sítios de ataque destes reativos estão apresentados graficamente nas Figs. 3.3 e 3.4. Para cada uma destas figuras, os potenciais são dispostos sobre o eixo vertical e as acessibilidades sobre o eixo horizontal.

As bases são indicadas pelo número de seus nucleolídeos (1-76) na cadeia polinucleotídica do tARN<sup>Phe</sup>; os números no interior de um círculo correspondem às bases que *não* se emparelham com outras no interior desta macromolécula. Os sítios para os quais a acessibilidade calculada é nula não estão indicados.

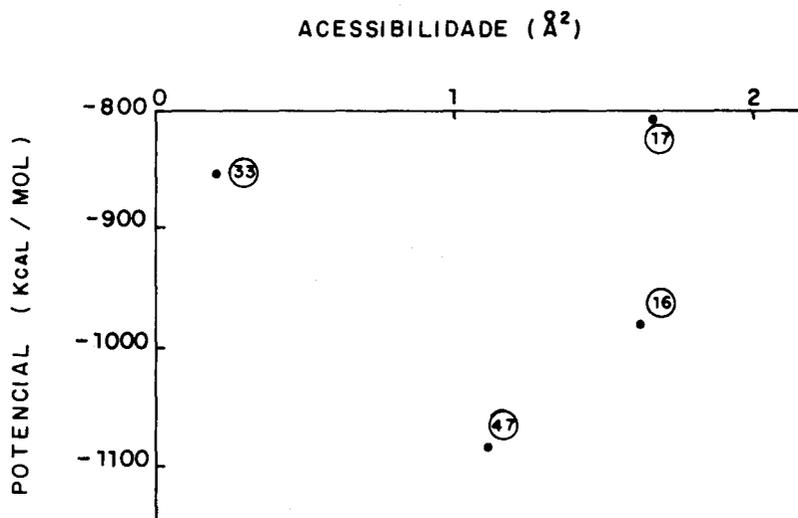


Figura 3.4. Os potenciais e acessibilidades dos sítios N<sub>3</sub>(U), N<sub>3</sub>(DU) e N<sub>3</sub>(PU) do tARN<sup>Phe</sup>.

O estudo destas figuras permite fazer as seguintes observações:

### 3.1.1. Cetoxal

Estudos experimentais<sup>44,45</sup> indicaram que este composto ( $\beta$ -etoxi- $\alpha$ -cetobutiraldeído) reage simultaneamente com os átomos N<sub>1</sub> e N<sub>2</sub>, sejam da guanina G20 sejam da guanina G34 (ver Fig. 3.3. para a localização destes sítios na guanina). Podemos notar, pela figura 3.4, que nossos cálculos indicam que as guaninas sujeitas a reações no tARN<sup>Phe</sup> têm os sítios N<sub>1</sub> e N<sub>2</sub> acessíveis. Estes sítios são também acessíveis para somente uma das outras guaninas, G19, mas esta é emparelhada (com C56), ao contrário de G20 e G34, e podemos supor que isto diminui sua reatividade. É interessante constatar que G57, também não emparelhada, não reage com o cetoxal, o que se correlaciona bem com a fraca acessibilidade desta base, como indicado na Fig. 3.3. Sendo o cetoxal um reativo eletrofílico, o potencial macromolecular deveria favorecer sua reação com G20 em relação a G34, mas isto só poderia ser verificado por observações experimentais mais detalhadas.

Como consequência da clara correlação entre a acessibilidade e a reatividade podemos prever que N<sub>2</sub>, sendo mais acessível que N<sub>1</sub>, deve ser provavelmente o *sítio de ataque inicial* (esta também foi a conclusão dos estudos quânticos de uma reação similar entre uma guanina e o glioxal<sup>46</sup>).

### 3.1.2. O Carbodiimido

O carbodiimido (mais precisamente, 1-cicloexil 3-[2-morfolino (4)-etil] carbodiimido) pode reagir com a guanina, uracila ou as uracilas modificadas – pseudouracila PU e diidouracila DU – atacando N<sub>1</sub> no caso da guanina e

N<sub>2</sub> no caso destas últimas<sup>47</sup>. Com a guanina, tais reações foram observadas para G20 e G34, as mesmas bases potencialmente reativas com o cetoxal, reação esta que, como já indicamos, implica também o sítio N<sub>1</sub>. Podemos, assim, aplicar a mesma interpretação para a reatividade destas guaninas calculada nos resultados na Fig. 3.3.

Com respeito à uracila e as uracilas modificadas, três bases foram observadas experimentalmente reagindo com o carbodiimido: U47, DU16 e U33 (moderadamente). Os resultados da Fig. 3.4 mostram que estas três bases bem como DU17, são as únicas que apresentam o átomo N<sub>3</sub> acessível. A razão pela qual DU17 não reage pode ser atribuída ao seu potencial em N<sub>3</sub>, o menos atrativo das quatro bases acessíveis. É interessante notar que U33, reagindo moderadamente, tem também potencial menos atrativo que aqueles associados às duas bases que reagem fortemente.

## 3.2. Sítios Preferenciais de Atração de uma Molécula de ADN-B por Moléculas de Água

Nosso modelo para este polímero comporta 11 grupos

fosfatos e 10 açúcares sobre cada hélice fosfodiéster e 10 pares de bases complementares, constituindo assim um passo da dupla hélice do ADN.

A macromolécula é construída a partir de seus fragmentos constituintes segundo a mesma técnica utilizada no estudo do potencial eletrostático do tARN<sup>Phe</sup> (seção anterior). Desta maneira, a energia total de interação, entre a dupla hélice de ADN e a molécula de água, é expressa através de uma soma de interações individuais entre os multipolos de cada subunidade e os multipolos da molécula de água. Propusemo-nos não somente estabelecer a posição de mínimo de energia da molécula de água mas também caracterizar sua flexibilidade, investigando rigorosamente todas as orientações possíveis desta molécula nos seus sítios de interação com o substrato<sup>18,19</sup>. Este estudo nos levou a considerar aproximadamente 300.000 configurações de uma molécula de água e os cálculos nos forneceram, além do mínimo energético da molécula de água, toda uma gama de configurações tendo energias muito próxima uma da outra. Desta maneira, nos foi possível caracterizar a flexibilidade da molécula de água representando, por meio de gráficos simples – para cada sítio estudado – todas as configurações que têm energias compreendidas em intervalo de 1 Kcal/mol, a partir do mínimo de energia. Impusemos um limite de aproximação de 2 Å entre os átomos da molécula de água e os do substrato. Esta mesma distância foi imposta aos átomos vizinhos do receptor, susceptíveis de formar pontes de hidrogênio com a molécula de água. A escolha deste limite mínimo foi calcada nos resultados de trabalhos anteriores sobre os esquemas de hidratação de sistemas biomoleculares.<sup>28</sup> Estes esquemas foram obtidos utilizando a aproximação eletrostática para a energia de interação e comparados com aqueles que resultam da aplicação do método *ab initio*

SCF para a supermolécula substrato-molécula de água. Para os outros átomos o limite mínimo foi considerado como a soma de seus raios de van der Waals.

Os resultados apresentados na tabela 3.1 estão divididos em três seções. Cada uma delas se refere às interações de moléculas de água com uma dada região da dupla hélice. Essas regiões são: o *grande entalhe* (“major groove”), o *pequeno entalhe* (“minor groove”) e os *grupos fosfatos da cadeia fosfodiéster*.

A molécula do ADN compreende dois entalhes de profundidades diferentes. As definições dos entalhes estão associadas à geometria dos pares de bases: o “grande entalhe” se situa do lado do ângulo externo formado pelas ligações glicosídicas respectivas das duas bases; “o pequeno entalhe”, do lado interno deste ângulo. Assim, os átomos das bases podem ser classificados em duas categorias: aqueles que pertencem ao grande entalhe e aqueles que pertencem ao pequeno entalhe (Fig. 3.5). Foram utilizadas duas seqüências diferentes de pares de bases: uma constituída de pares adenina-timina (AT) e a outra de pares guanina-citosina (GC). Assim, para examinar a influência das diferentes seqüências de bases nucleicas sobre a estruturação de moléculas de água nos seus entalhes, nosso modelo para o ADN compreende duas duplas-hélices distintas, poly(dA), poly(dT) e poly(dG), poli (dC).

Focalizamos somente as interações de moléculas de água com os *nucleotídeos centrais* de nosso modelo; não foram levados em consideração os efeitos gerados pelas extremidades das duplas-hélices sobre suas hidratações. Para as bases centrais investigamos estas interações com os heteroátomos eletronegativos e com os hidrogênios dos grupos aminos *que não participam* das pontes de hidrogênio formadas pelos pares de bases dos ácidos nucleicos. Denominamos, por exemplo, o átomo de hidrogênio do grupo amino N<sub>4</sub>,

**Tabela 3.1.** Sítios preferenciais de interação entre uma molécula de água e um fragmento modelo do ADN-B. NC indica o número de configurações de uma molécula de água em cada sítio de interação tendo energias compreendidas em um intervalo de 1 Kcal/mol a partir do mínimo de energia.

Região	Seqüência de Pares de Base	Átomos Envolvidos no Sítio de Interação	ΔE (Kcal/mol)	NC
Grande Entalhe	AT	N <sub>7</sub> (A), H <sub>6</sub> (A)	- 14.6	9
		O <sub>4</sub> (T)	- 8.4	24
	GC	N <sub>7</sub> (G), O <sub>6</sub> (G)	- 15.3	3
		H <sub>4</sub> (C)	- 11.0	96
Pequeno Entalhe	AT	N <sub>3</sub> (A), O <sub>1</sub> , (S)	- 12.3	15
		O <sub>2</sub> (T), O <sub>1</sub> , (S)	- 11.9	20
	GC	O <sub>2</sub> (C), H <sub>2</sub> (G), O <sub>1</sub> , (S)	- 11.8	5
		N <sub>3</sub> (G)	- 11.0	4
Grupo Fosfato		O <sub>1</sub> , O <sub>2</sub>	- 25.5	103
		O <sub>5</sub> ,	- 20.8	2
		O <sub>3</sub> ,		

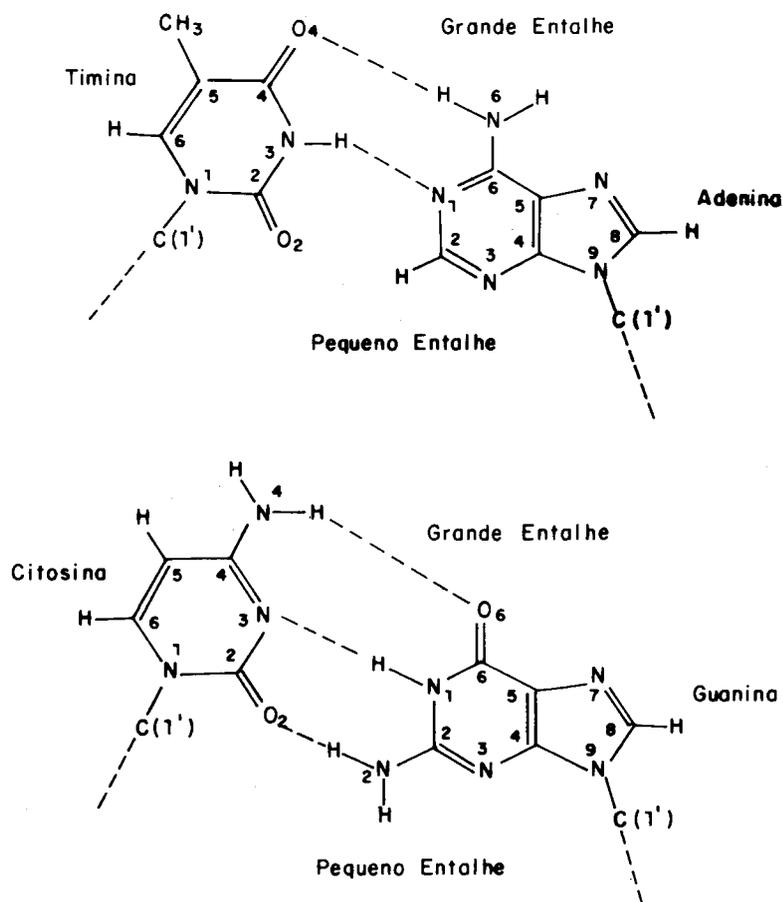


Figura 3.5. Definição do pequeno e grande entalhe.

no caso da citosina, por  $H_4(C)$ . O número 4 se refere ao átomo  $N_4$  no qual o hidrogênio é ligado e a letra C designa a citosina. Para os grandes entalhes de poly(dG). poly(dC) e poly(dA). poly(dT) os átomos estudados são:  $N_7(G)$ ,  $O_6(G)$ ,  $H_4(C)$ ,  $N_7(A)$ ,  $H_6(A)$  e  $O_4(T)$  e para os pequenos entalhes os átomos seguintes:  $N_3(A)$ ,  $O_2(T)$ ,  $N_3(T)$ ,  $N_3(G)$  e  $H_2(G)$ . Na cadeia fosfodiéster foram estudados os oxigênios do açúcar ( $O_{1,}$ ), os aniônicos ( $O_1$  e  $O_2$ ) e os estéricos ( $O_3$ , e  $O_5$ ), dos grupos fosfatos.

Os sítios de interação das moléculas de água da primeira camada de hidratação nos entalhes das duas duplas-hélices estão ilustrados nas Figuras 3.6 a 3.11. A fim de simplificar a visualização destes resultados, mostramos somente 3 nucleotídeos de cada hélice dos polímeros; as moléculas de água estão indicadas nas suas posições de mínimo energético e o conjunto das posições dos átomos de oxigênio — das outras configurações — é representado por uma zona hachurada. Para os valores das energias e sítios específicos de interação ver estes resultados na tabela 3.1.

Os resultados indicam que *diferenças importantes* são estabelecidas quando se compara a maneira pela qual se apresentam as moléculas de água no *grande* e no *pequeno* entalhe de poly(dA). poly(dT) e poly(dG). poly(dC).<sup>19</sup>

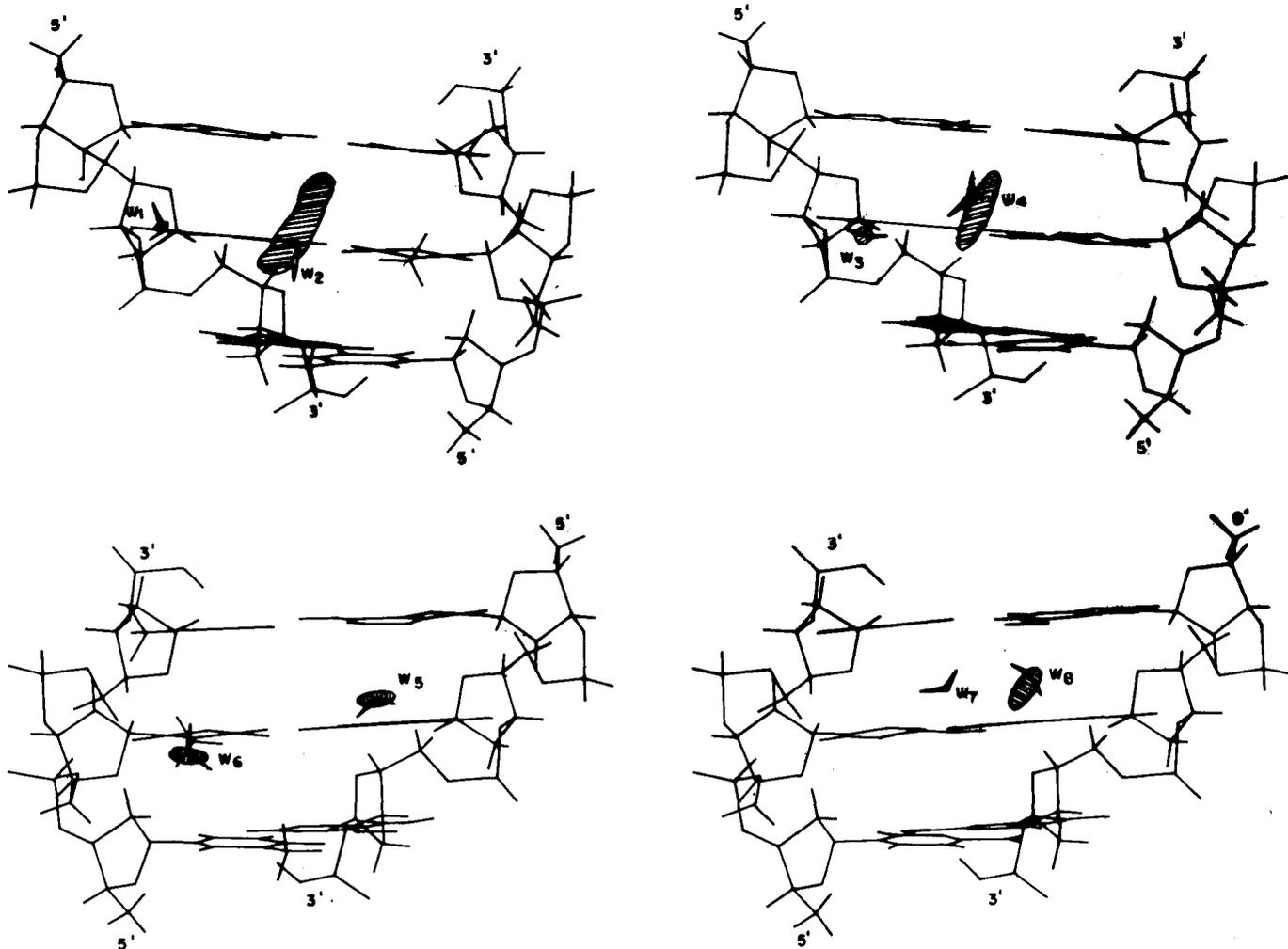
Os grandes entalhes dos dois polímeros apresentam *características similares* de hidratação; as moléculas de

água interagem com uma única base nucléica e algumas delas podem formar pontes de hidrogênio com dois átomos de *uma mesma base*. No interior do grande entalhe foram igualmente observadas moléculas de água apresentando grande flexibilidade, estando associadas a um único átomo da base.

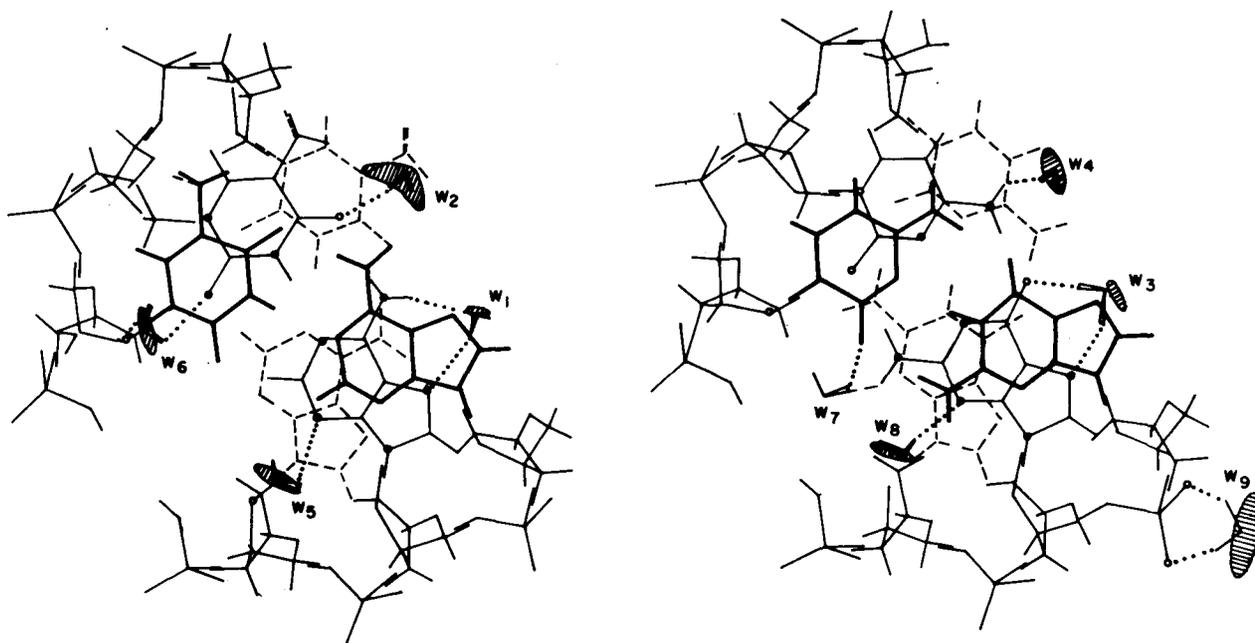
Nos pequenos entalhes, as moléculas de água são pouco flexíveis e formam pontes de hidrogênio entre átomos de *diferentes constituintes* das duplas-hélices, implicando uma base e uma desoxirribose (poly(dA). poly(dT)) ou mesmo duas bases e uma desoxirribose (poly(dG). poly(dC)).

Proseguimos este trabalho no sentido de estabelecer uma correlação com resultados experimentais recentemente obtidos<sup>48-52</sup>. Esses se referem aos estudos de cristais de fragmentos de uma dupla-hélice sintética do ADN-B contendo a seqüência de bases CGCGAATTCGCG. Pela difração de raio X sobre os cristais estudados puderam ser localizadas com precisão moléculas de água presentes nesta estrutura.

Uma das características de hidratação do dodecâmero acima apresentado refere-se ao modo particular pelo qual se estruturam as moléculas de água nas camadas de hidratação no interior dos pequenos entalhes das diferentes regiões — constituídas de pares de bases ou GC ou AT —



Figuras 3.6, 3.7, 3.8 e 3.9. As figuras 3.6 e 3.7 indicam os sítios preferenciais de interação de uma molécula de água nos grandes entalhes de poly (dA). poly (dT) e poly (dG). poly (dC), respectivamente. As figuras 3.8 e 3.9 indicam estes sítios nos pequenos entalhes de poly (dA). poly (dT) e poly (dG). poly (dC), respectivamente.



Figuras 3.10 e 3.11. As figuras 3.10 e 3.11 mostram os esquemas obtidos nas figuras 3.6 a 3.9, mas vistos de um plano perpendicular aos eixos helicoidais de poly (dA). poly (dT) e poly (dG) . poly (dC), respectivamente.

da dupla-hélice<sup>50-52</sup>.

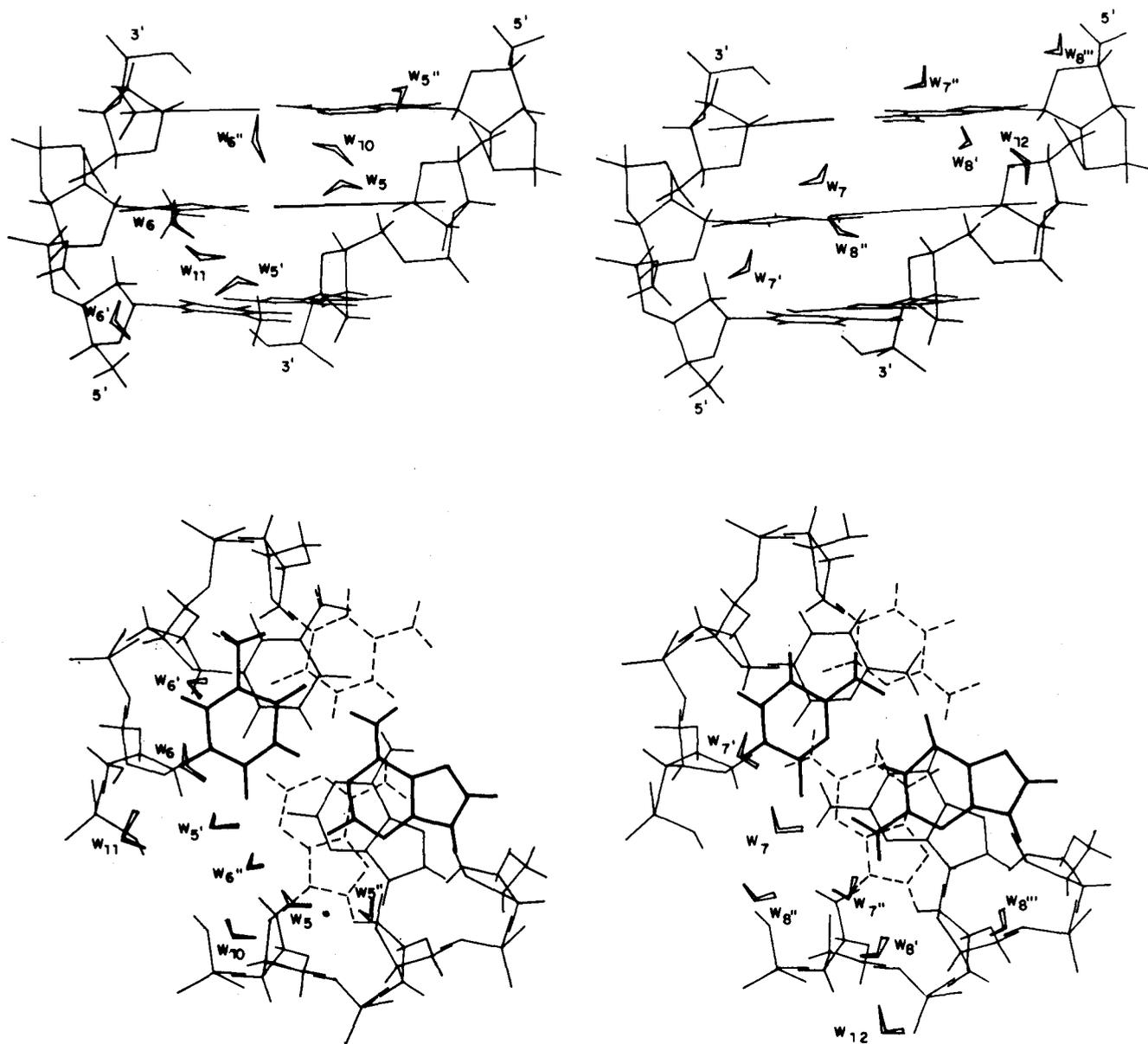
Fizemos tal estudo comparativo, através de um modelo simples para a primeira camada de hidratação nos pequenos entalhes de poly(dA). poly(dT) e poly(dG). poly(dC); desta maneira obtivemos as feições de uma segunda camada de hidratação e a geometria de moléculas de água obtidas reproduziu satisfatoriamente aquela determinada pelas experiências.

Nossos resultados mostraram que, no pequeno entalhe de poly(dA). poly(dT), as moléculas de água da segunda camada *unem* as primeiras camadas de hidratação *de cada filamento helicoidal* da dupla-hélice ("cross-linking configuration") através de pontes de hidrogênio (Figuras 3.12 e 3.14). No caso de poly(dG). poly(dC) não se observa

esse "cross-linking"; a presença do grupo amino da guanina no interior do pequeno entalhe desempenha papel fundamental no sentido de proibir – via impedimentos estereoquímicos – tal tipo de configuração (Figuras 3.13 e 3.15).

#### 4. CONCLUSÕES

Quanto ao cálculo dos potenciais eletrostáticos gerados pelo tARN<sup>Phe</sup> os resultados teóricos que foram apresentados poderão ser utilizados para interpretar outras observações experimentais com respeito às reatividades específicas deste sistema molecular. Não obstante, alguns fato-



Figuras 3.12, 3.13, 3.14 e 3.15. As figuras 3.12 e 3.13 mostram uma representação esquemática da primeira e segunda camada de hidratação nos pequenos entalhes de poly(dA). poly(dT) e poly(dG). poly(dC), respectivamente. Nas figuras 3.14 e 3.15 este mesmo esquema é mostrado visto de um plano perpendicular ao eixo helicoidal das seqüências poly(dA). poly(dT) e poly(dG). poly(dC), respectivamente.

res experimentais podem influir na probabilidade de obter uma boa correlação:

a) para que uma correlação seja obtida, é preciso que a *estrutura cristalográfica* utilizada para os cálculos teóricos e a *estrutura em solução* do tARN<sup>Phe</sup> sejam praticamente as mesmas; os estudos experimentais foram realizados sob condições diferentes, o que pode influenciar a estrutura da macromolécula. Além disso, não deve ser excluído o fato de que as próprias reações podem acarretar modificações estruturais importantes. Tendo em vista que as acessibilidades são calculadas levando em conta a geometria molecular detalhada na vizinhança do sítio estudado, é provável que esta grandeza seja mais afetada que os potenciais em função de pequenas variações estruturais.

b) para confirmar as reatividades relativas dos sítios de tARN<sup>Phe</sup>, seria importante que cada tipo de sítio pudesse ser estudado levando em consideração uma variedade de reativos diferentes e que os resultados fossem coerentes entre si. Este estudo poderia também dissipar as dúvidas quanto às possíveis mudanças estruturais da macromolécula devidas aos reativos. Neste sentido, até o momento, tais informações não estão disponíveis na literatura deste domínio.

Tendo em mente estes fatores, é no entanto estimulante observar que, para os reativos considerados, os resultados teóricos apresentados para a reatividade das bases nucleicas estudadas indicam concordância satisfatória com aqueles obtidos experimentalmente.

Os esquemas de hidratação, nos entalhes do ADN-B, determinados teoricamente mostraram igualmente, boa correlação com os resultados obtidos pelas experiências. Observa-se configuração aproximadamente tetraedral de ligações entre moléculas de água nos pequenos entalhes das regiões centrais (compostas de pares AT) do dodecâmero CGCGAATTCGCG, enquanto que nas extremidades deste polímero (compostos de pares GC) tal ordenação é interrompida. Nos grandes entalhes desta dupla-hélice as moléculas de água observadas, em sua maior parte, se associam com uma única base nucleica.

Os primeiros trabalhos experimentais sobre a hidratação deste dodecâmero foram realizados em cristais à temperatura ambiente. Esta temperatura originou vibrações térmicas consideráveis no interior do cristal, tornando difícil a observação de moléculas de água<sup>50</sup>. Estudos posteriores a temperatura de 160K<sup>51-52</sup> permitiram refinar as conclusões iniciais. A maior diferença observada entre os dois estudos experimentais está relacionada com a hidratação dos grupos fosfato da dupla-hélice; o primeiro indica uma fraca concentração de moléculas de água em torno desses grupos e o segundo coloca em evidência uma alta capacidade de hidratação dos mesmos.

Nossos estudos mostraram que as moléculas de água associadas aos grupos fosfato do ADN-B são as que apresentam as mais fortes energias de interação com a dupla-hélice (Tabela 3.1). Como para o caso da hidratação do grupo fosfato isolado<sup>18</sup>, essas moléculas de água são caracte-

terizadas — igualmente — por suas altas flexibilidades nesta região. Este pode ser um dos fatores preponderantes que dificultou encontrar moléculas de água em torno dos grupos fosfato, no caso de estudos experimentais em altas temperaturas.

## REFERÊNCIAS

- 1 Miller, E.C.; *Cancer Research* (1978) 38, 1479.
- 2 Miller, J.A.; Miller, E.C.; em "Origins of Human Cancer", Cold Spring Harbor Laboratory, (1977) 605.
- 3 Neidle, S.; *Nature* (1980) 283, 135.
- 4 Scrocco, E.; Tomasi, J.; *Topics in Current Chemistry* (1973) 42, 95.
- 5 Scrocco, E.; Tomasi, J.; *Adv. Quant. Chemistry* (1978) 11, 115.
- 6 Pullman, A.; Pullman, B.; em "Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials". Eds. Politzer, P.; Truhlar, D.G.; Plenum Press, N.Y. (1981) 381.
- 7 Pullman, A.; Pullman, B.; *Quart. Rev. Biophysics* (1981) 14, 289.
- 8 Pullman, B.; Pullman, A.; em "Carcinogen: Fundamental Aspects and Environmental Effects". Proceedings of the 13<sup>th</sup> Jerusalem Symposium in Quantum Chemistry and Biochemistry. Eds. B. Pullman, P.O.P. Ts'o and H. Gelboin, Reidel Publishing Co. Dordrecht, Holanda (1981) 55.
- 9 Lavery, R.; de Oliveira, M.; Pullman, B.; *J. Comp. Chem.* (1980) 1, 301.
- 10 Lavery, R.; Pullman, A.; Pullman, B.; de Oliveira, M.; *Nucleic Ac. Res.* (1980) 8, 5095.
- 11 Watson, J.D.; Crick, F.H.C.; *Nature* (1953) 171, 737.
- 12 Franklin, R.E.; Gosling, R.G.; *Nature* (1953) 171, 740.
- 13 Franklin, R.E.; Gosling, R.G.; *Acta Cryst.* (1953) 6, 673.
- 14 Texter, J.; *Prog. Biophys. Molec. Biol.* (1978) 33, 83.
- 15 Clementi, E.; Corongiu, G.; "Biomolecular Stereodynamics", Ed. R.H. Sarma, Adenine Press, N.Y. (1981) 209.
- 16 Clementi, E.; Corongiu, G.; Gratola, M.; Habitz, P.; Lupo, C.; Otto, O.; Vercauteren, D.; *Int. J. Quant. Chem. Symp.* (1982) 16, 409.
- 17 Pullman, B.; Miertus, S.; Perahia, D.; *Theoret. Chim. Acta*, (1979) 50, 317.
- 18 de Oliveira Neto, M.; *J. Comp. Chem.* (1986) 7, 617.
- 19 de Oliveira Neto, M.; *J. Comp. Chem.* (1986) 7, 629.
- 20 Hamilton, L.D.; *Nature* (1968) 218, 633.
- 21 Longuet Higgins, H.C.; *J. Chem. Phys.* (1964) 61, 13.
- 22 Claverie, P.; "Intermolecular Interactions; from Diatomics to Biopolymers", Ed. Bernard Pullman, Wiley, N.Y. (1978) 69.
- 23 Amos, A.; Crispin, R.; *Mol. Phys.* (1976) 34, 669.
- 24 Mulder, F.; e Huiszoon, C.; *Mol. Phys.* (1977) 34, 1215.
- 25 Rabinowitz, J.; Rein, R.; *Int. J. Quant. Chem.* (1972) 6, 669.
- 26 Stamatiadou, M.; Swissler, T.; Rabinowitz, J.; Rein, R.; *Biopolymers* (1972) 11, 1217.

- 27 Rein, R.; Adv. Quant. Chem. (1973) 7, 735.
- 28 Pullman, A.; Perahia, D.; Theor. Chim. Acta (1978) 48, 29.
- 29 Böttcher, C.F.J.; "Theory of Electric Polarization", Elsevier, N.Y. (1973).
- 30 Langlet, J.; Claverie, P.; Caron, F.; Boeue, J.C.; Int. J. Quant. Chem. (1981) 19, 299.
- 31 Goldblum, A.; Perahia, D.; Pullman, A.; Int. J. Quant. Chem. (1979) 15, 121.
- 32 Pullman, A.; Berthod, H.; Int. J. Quantum Chem., Quantum Biol. Symp. (1977) 4, 327.
- 33 Pullman, A.; Berthod, H.; Theoret. Chim. Acta (1978) 48, 269.
- 34 Pullman, A.; Zakrwevska, K.; Perahia, D.; Int. J. Quantum Chem. (1979) 16, 295.
- 35 Pullman, A.; Pullman, B.; Lavery, R.; "Nucleic Acids: The Vectors of Life", Eds. Pullman, B.; Jortner, J.; Reidel Publishing Co. 75 (1983).
- 36 Suddath, F.L.; Quigley, G.J.; McPherson, A.; Sneden, D.; Kim, J.J.; Kim, S.H.; Rich, A.; Nature (1974) 248, 20.
- 37 Robertus, J.D.; Ladner, J.E.; Finch, J.T.; Rhodes, D.; Brown, R.S.; Clark, B.F.C.; Klug, A.; Nature (1974) 250, 546.
- 38 Sussman, J.L.; Holbrook, S.R.; Warrant, R.W.; Church, G.M.; Kim, S.H.; J. Mol. Biol. (1978) 123, 607.
- 39 Lavery, R.; Pullman, A.; Int. J. Quantum Chem. (1981) 20, 49.
- 40 Pauling, L.; "The Nature of the Chemical Bond", 3ª edição, Cornell Press (1969) 260.
- 41 Clementi, E.; André, J.M.; André, M.C.; Klint, D.; Hahn, D.; Acta. Phys. Hung. (1969) 27, 493.
- 42 Roos, B.; Siegbahn, P.; Theoret. Chim. Acta (1970) 17, 209.
- 43 Pullman, B.; Gresh, N.; Berthod, H.; Pullman, A.; Theoret. Chim. Acta (1977) 44, 151.
- 44 Litt, M.; Greenspan, C.M.; Biochemistry (1972) 11, (1972).
- 45 Litt, M.; Biochemistry, (1969) 8, 3249.
- 46 Demoulin, D.; Armbruster, A.M., Pullman, B.; Theoret. Chim. Acta. (1978) 48, 143.
- 47 Rhodes, D.; J. Mol. Biol. (1975) 94, 449.
- 48 Wing, R.; Drew, H.R.; Takano, T.; Broka, C.; Tanaka, S.; Itakura, K.; Dickerson, R.E.; Nature (1980) 287, 755.
- 49 Drew, H.R.; Wing, R.; Takano, T.; Broka, C.; Tanaka, S.; Itakura, K.; Dickerson, R.E.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1981) 78, 2179.
- 50 Drew, H.R.; Dickerson, R.E.; Mol. Biol. (1981) 151, 535.
- 51 Drew, H.R.; Samson, S.; Dickerson, R.E.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1982) 79, 4040.
- 52 Kopka, M.L.; Fratini, A.V.; Drew, H.R.; Dickerson, R. E.; J. Mol. Biol. (1983) 163, 129.

## DIVULGAÇÃO

### AINDA SOBRE A NOMENCLATURA DE COMPOSTOS ORGÂNICOS EM LÍNGUA PORTUGUESA

Cláudio Costa Neto

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Recebido em 07/01/86; Cópia revisada em 06/06/89

A nomenclatura de compostos orgânicos em língua portuguesa tem recebido atenção por parte dos químicos brasileiros já há algum tempo. A área do Rio de Janeiro tem se mostrado particularmente atenta ao problema. Assim, a primeira publicação a tratar do assunto de forma abrangente, e com vistas a adaptar as regras da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) ao vernáculo, foi apresentada em 1944 pelos Professores O. Rothe, A. Difini e P.S. Lacaz ao IV Congresso Brasileiro de Química. A sua publicação na íntegra, só ocorreu, no entanto, em 1955, através da revista Engenharia e Química<sup>1</sup>.

Muito embora os Professores Rothe e Lacaz pertencessem à (então) Universidade do Brasil, as sugestões contidas naquele artigo encontraram uma série de barreiras no âmbito da Escola de Química daquela Universidade, devido às novidades que apresentava: por exemplo, a proposta do uso do termo *alqueno* ao invés de *alceno*, a utilização

dos termos *pirrola*, *tiofena* etc. Talvez por que as propostas deste documento fossem contrárias às tradições da EQ, as sugestões do citado artigo permaneceram nele mesmo e lá não tiveram ressonância.

No V Congresso Brasileiro de Química, realizado em Porto Alegre em 1947, o Professor Militino C. Rosa, da mesma Escola de Química, apresentou uma série de sugestões à nomenclatura dos compostos orgânicos<sup>2</sup>, mas foi só em 1961 que publicou<sup>3</sup> um longo e substanciado comentário sobre o trabalho de Rothe et al.. Neste artigo, volta à tona a discussão sobre a propriedade do uso dos termos *alcoila* ou *alquila*, *alqueno* ou *alceno* etc. Em 1964, o Diretório Acadêmico da Escola de Química republicou, em homenagem póstuma, os artigos sobre Nomenclatura de Química Orgânica do Professor Militino<sup>4</sup>, acrescido de mais um, inédito, que tratava do uso de hífen, posição de numerais etc.