

Simpósio de Integração Acadêmica

“Ciências Básicas para o Desenvolvimento Sustentável”

SIA UFV 2023



Determinação da atividade antioxidante de compostos fenólicos por meio de topologia molecular

Autores: Mariana Borges Ferreira (DEQ - UFV/ mariana.borges@ufv.br), Denilson Esteves Gomes (DMA - UFV/denilson.gomes@ufv.br), Diogo da Silva Machado (DMA - UFV/ diogo.machado@ufv.br)

Área temática e grande área: Matemática/Ciências Exatas e da Terra

Categoria do Trabalho: Pesquisa.

Palavras-chave: Índice Topológico, Grafo Molecular, Invariante Topológico

Introdução

Esse trabalho é resultado das atividades do projeto Topologia Molecular e Aplicações, desenvolvido no período de setembro/2022 a agosto/2023, as quais foram realizadas sob as seguintes diretrizes: inicialmente foram estudadas as definições básicas de Topologia Molecular visando a obtenção de uma base sólida desses conceitos matemáticos. Em seguida, estudou-se artigos da literatura com o objetivo de compreender e estudar aplicações concretas da Topologia Molecular. Os artigos estudados foram [García-Domenech et al. (2008)] e de Silva Filho et al. (2022).

Topologia Molecular: É um ramo da matemática que utiliza conceitos de topologia com a finalidade de aplicá-los ao estudo das propriedades das moléculas com base na conectividade dos átomos em sua estrutura. Esta ferramenta desempenha um papel fundamental na descoberta de novos compostos químicos, permitindo a previsão das potencialidades de uma molécula em desenvolver propriedades desejadas. Um exemplo do uso da Topologia Molecular, é o estudo realizado por de García-Domenech et al. (2008), onde foi desenvolvida uma função discriminante que auxilia na seleção de novos compostos bifosfonatos como um potencial inibidor a enzima hexokinase do *Trypanosoma cruzi*. Outro exemplo é dado pelo trabalho “Application of Molecular Topology to the Prediction of Antioxidant Activity in a Group of Phenolic Compounds”, onde os autores J. Barros, F. S. Bastos, M. L. Delfim, D. Machado, usaram a Topologia Molecular de forma satisfatória no problema de encontrar novas moléculas com atividade antioxidante.

Objetivos

- Estudar conceitos básicos de Topologia, em especial da Teoria de Grafos.
- Estudar alguns conceitos fundamentais da Topologia Molecular.
- Utilizar o conhecimento adquirido para compreender e estudar aplicações concreta da Topologia Molecular na predição de propriedades e seleção de novas moléculas.

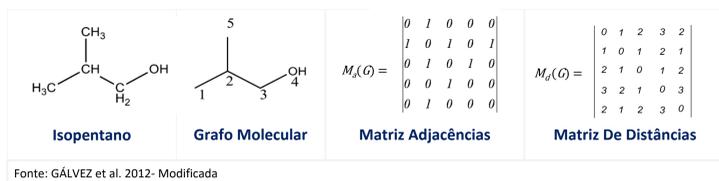
Material e Método (Metodologia)

A metodologia adotada para alcançar os objetivos propostos foi a metodologia própria da pesquisa matemática. Usando a bibliografia sugerida, os estudantes fizeram, num primeiro momento, um estudo sobre conceitos básicos de Topologia, em especial da Teoria de Grafos. Num segundo momento, foi efetuado o estudo dos conceitos fundamentais da Topologia Molecular e então utilizaram o conhecimento adquirido para compreender e estudar aplicações concreta da Topologia Molecular.

Resultados e Discussão

No estudo sobre os conceitos de Topologia, foram consideradas as seguintes definições: Métricas, conjuntos abertos, topologia, espaços topológicos, sistema fundamental de vizinhanças, n-células e n-complexos, grafos e subgrafos, caminhos, laços, tipos especiais de grafos e característica de Euler de grafos, matriz de adjacências, matriz de distância, grafos moleculares, índice associado a matriz de adjacências, índice associado a matriz de distâncias, índices de informação. Dentre essas definições destacamos as seguintes (as referências básicas são Amigó et al. (2007); White, (1985) e Hygino, (2003)):

- Grafo:** um grafo G consiste de um conjunto finito $V(G)$ de vértices junto com um conjunto $E(G)$ de pares (não ordenados) de vértices, chamados de arestas. Dada uma aresta $[u, v] \in E(G)$, os vértices u e v são ditos adjacentes.
- Grau:** o grau $\delta(v)$ de um vértice v é o número de arestas que incidem nele.
- Caminho:** Um caminho de um grafo G é uma sequência alternada de vértices e arestas, começando e terminando com vértices. O número de arestas em um caminho é dito comprimento.
- Distância:** A distância $d(u, v)$ entre os vértices u e v é o comprimento do menor caminho que os une.
- Matrizes de Distâncias e de Adjacências:** Seja G um grafo. Atribuindo-se a cada um dos seus vértices um número natural entre 1 e n (n é o número de vértices de G), sem repetição, a Matriz de Distâncias de G é a matriz $M_d(G) = [d(i, j)] n \times n$.
- Já a Matriz de Adjacências de G , $M_a(G) = [a_{ij}] n \times n$, é definida pela regra: $a_{ij} = 1$, se i e j são adjacentes e $a_{ij} = 0$, caso contrário.



- Automorfismo de Grafos:** um automorfismo de um grafo G é uma bijeção $\varphi : V(G) \rightarrow V(G)$ que preserva adjacências, ou seja, $[\varphi(u), \varphi(v)] \in E(G) \Leftrightarrow [u, v] \in E(G)$. O conjunto de todos os automorfismos de um grafo G , munido da operação composição de funções, constitui um grupo, o qual é chamado de *Grupo de Automorfismos* do grafo G .

- Grafo Molecular:** O grafo que nos mostra como os átomos estão ligados em um composto é chamado de *Grafo Molecular*.

Dado um grafo G , alguns dos índices topológicos são:

- Índice de Randić:** (HALL et al., 2001) $\chi(G) = \sum_{[u,v] \in E(G)} (\delta(u)\delta(v))^{-\frac{1}{2}}$.

- Índice de Wiener:** $W(G) = \frac{1}{2} \sum_{u,v=1}^n d(u, v)$.

- Índices de Carga:** A cada elemento químico Q , definimos a sua eletronegatividade relativa por $Re^{(-)}(Q) = 2,2 \left(e^{(-)}(Q) - e^{(-)}(C) \right)$,

onde $e^{(-)}(Q)$ e $e^{(-)}(C)$ são, respectivamente, a eletronegatividade do elemento Q e do átomo de Carbono (C).

Dado um grafo molecular G , a sua **Matriz de Adjacências Modificada**, denotada por $M_a^v(G) = [\tilde{a}_{ij}]$ é obtida substituindo-se os elementos da diagonal principal de $M_a(G)$ pela correspondente eletronegatividade do átomo, ou seja: $\tilde{a}_{ii} = Re^{(-)}(i)$. A **Matriz Intermediária**, $M_{int}(G)$, é obtida pelo produto $M_{int}(G) = M_a^v(G) \times M_d^v(G)$, onde $M_d^v(G) = [d(i, j)]_{n \times n}$ é a matriz cujos elementos são os quadrados das distâncias. Finalmente, a Matriz de **Transferência de Carga** é definida como $M_t(G) = M_{int}(G) - (M_{int}(G))^T$.

Apoio Financeiro



- Índice de Gálvez** (GÁLVEZ et al., 1994) : $G_k^V = \sum_{u=1}^{n-1} \sum_{v=u+1}^n |C_{u,v}| d_k(u, v)$,

onde $C_{u,v}$ corresponde a um elemento arbitrário de $M_k(G)$ e o número $d_k(u, v)$ é definido pela seguinte regra: $d_k(u, v) = 0$ se $d(u, v) \neq k$ e $d_k(u, v) = 1$ se $d(u, v) = k$. Outro índice de carga, J_k^V , é definido por: $J_k^V = \frac{G_k^V}{n-1}$

Com relação a análise do artigo de Silva Filho et al. (2022), o qual tem como enfoque a modelagem de uma função discriminante (FD) para previsão da atividade antioxidante de compostos fenólicos, foi observado que para a realização dessa modelagem os autores do artigo “Application of Molecular Topology to the Prediction of Antioxidant Activity in a Group of Phenolic Compounds” fizeram uma busca na literatura por 23 compostos fenólicos com propriedade antioxidante ativa e inativa determinada por parâmetros experimentais. Em seguida, os autores calcularam os índices topológicos, por meio de um código de programação de autoria própria. Percebe-se que os índices topológicos calculados foram o índice de Randić de primeiro grau (X^1) e os Índices de Carga (G_k e J_k) para os graus 2, 4 e 5. Um ponto forte a ser destacado no trabalho de Silva Filho et al. (2022) é o uso de duas normalizações distintas para a construção das matrizes de adjacência modificada e cálculo dos índices de Carga. Segundo os autores de Silva Filho et al. (2022), a FD foi determinada a partir de uma análise discriminante linear com auxílio do software R Core Team. Ao aplicar a FD no grupo de teste os autores de Silva Filho et al. (2022) obtiveram 80% de acurácia ao se considerar todas as moléculas do banco de dados e 88% para as ativas e 100% para as não ativas. O que comprova a eficácia da Topologia Molecular na predição de propriedades em novas moléculas.

Com relação ao estudo realizado no artigo de García-Domenech et al. (2008), além de observar na prática o uso da Topologia Molecular, a bolsista pode fazer as seguintes considerações: analisando as estruturas dos compostos apresentadas no artigo notou-se que alguns termos são apresentados de forma condensada. Consequentemente, a mesma realizou uma nova busca na literatura pela estrutura completa desses compostos, as quais foram encontradas no artigo de Hudock et al. (2006). Notou-se que na estrutura dos compostos existem heteroátomos, os quais, nesse primeiro momento, tiveram contribuição da eletronegatividade relativa desconsiderada. Os cálculos oram para duas considerações de estrutura: uma com ligação simples entre os átomos de oxigênio e fósforo e outra com a ligação dupla entre o oxigênio e o fósforo. Os resultados estão apresentados no quadro abaixo.

Composto	Calculados manualmente - Excel				
	G_2	G_4	G_5	J_2	J_5
4a	1,54199	9,66655	0,965268	0,604159	0,06033
4b	1,15998	4,55548	1,10423	0,28472	0,06901
5a	2,92806	13,3056	1,76448	0,5544	0,07352
5b	2,54583	7,97232	1,97256	0,33218	0,08219
6a	1,6755	9,8888	0,847226	0,618055	0,05295
6b	1,2933	4,5555	1,0556	0,2847	0,066
7a	2,05778	10,2223	1,2639	0,46465	0,05745
7b	1,67552	4,8888	1,4284	0,2222	0,06377
8a	1,920556	13,7223	1,02444	0,65344	0,04878
8b	1,41389	8,61105	1,29549	0,41005	0,06169

Legenda: 1, 2, 4 e 5 = k (ordem dos índices) | a = considerando a ligação dupla do grupo fosfato (O=P) | b = considerando ligação simples no grupo fosfato (O-P)

Conclusão

Neste trabalho foi possível obter uma sólida base matemática, com base no estudo dos conceitos de Topologia mais relacionados aos tópicos de nosso interesse. Em especial foram estudados os conceitos básicos e elementares de Topologia Molecular. Em seguida, após a conclusão desse estudo preliminar dos conceitos básicos de Topologia e Topologia Molecular, utilizamos o conhecimento adquirido para compreender e estudar aplicações concretas da Topologia Molecular na predição de propriedades e seleção de novas moléculas. Especificamente, foram analisados os trabalhos de García-Domenech et al. (2008) e de Silva Filho et al. (2022). O projeto do qual resultou esse trabalho contou com a participação de Maria Luiza Ferreira Delfim.

Bibliografia

- AMIGÓ, José Manuel et al. Topologia molecular. *Boletín de la Sociedad Española de Matemática Aplicada*. N. 39 (2007), p. 135 - 149, 2007.
- GÁLVEZ, Jorge; GALVEZ-LLOMPART, Maria; GARCIA-DOMENECH, Ramon. Introduction to molecular topology: basic concepts and application to drug design. *Current Computer-Aided Drug Design*, v. 8, n. 3, p. 196-223, 2012.
- GARCÍA-DOMENECH, R. et al. Application of molecular topology to the prediction of inhibition of Trypanosoma cruzi Hexokinase by bisphosphonates. *Ars Pharmaceutica*, v. 49, n. 3, p. 199-209, 2008.
- SILVA FILHO, Barros et al. Application of Molecular Topology to the Prediction of Antioxidant Activity in a Group of Phenolic Compounds. *arXiv e-prints*, p. arXiv: 2211.14373, 2022.
- WHITE, Arthur T. *Graphs, groups and surfaces*. Elsevier, 1985
- GÁLVEZ, Jorge et al. Charge indexes. New topological descriptors. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, v. 34, n. 3, p. 520-525, 1994.
- HALL, Lowell H.; KIER, Lemont B. Issues in representation of molecular structure: the development of molecular connectivity. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, v. 20, n. 1, p. 4-18, 2001.
- HYGINO, D.; GELSON, I. Álgebra moderna. São Paulo: editora atual, 2003.
- HUDOCK, Michael P. et al. Inhibition of Trypanosoma c cruzi Hexokinase by Bisphosphonates. *Journal of medicinal chemistry*, v. 49, n. 1, p. 215-223, 2006.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a Deus, a minha família, meus amigos. Em especial a Maria Luiza Ferreira Delfim pelo repasse do projeto de iniciação Científica em meados de 02/2023 e a todos os membros da equipe do projeto. Agradeço ao nosso orientador Professor Diogo Machado pela oportunidade de participar do projeto e de poder continuar aprendendo com ele matemática e novas habilidades necessárias ao projeto.