Geometria de Distâncias e Geometria Molecular

Andres Rodrigues Oliveira*, Carlile Lavor.

Resumo

Determinar formas eficientes de se calcular a estrutura 3D de uma molcula um problema importante no setor farmacutico. Uma das formas de faz-lo utilizar dados de distncias entre os tomos, e aps uma modelagem de dados, executar o algoritmo *Branch & Prune* (BP). Usando o BP, podemos encontrar a estrutura molecular.

Palavras-chave:

Geometria, Estrutura Molecular, Branch & Prune.

Introduo

A funcionalidade de uma molcula est relacionada com sua estrutura 3D. Determinar, ento, seu formato importante para bioqumicos e farmacuticos. Uma das maneiras de fazer isso usar dados das distncias conhecidas entre os tomos das molculas, distncias estas vindas de experimentos de Ressonncia Magntica Nuclear (RMN)¹. Utilizar os dados dessas distncias para determinar a estrutura conhecido como *Molecular Distance Geometry Problem* (MDGP)³.

Resultados e Discusso

Diferente dos mtodos de otimizao contnua, nossa proposta trabalhar com o carter combinatrio do problema. Para isso, vamos modelar nosso problema como um grafo $G = (V, E, d)$, onde os vrtices V so os tomos, as arestas E e a funo $d: E \rightarrow (0, \infty)$ representam as distncias conhecidas. Queremos, ento, associar a cada $v \in V$ um ponto no espao x_v tal que $\forall (u, v) \in E, \|x_u - x_v\| = d_{u,v}$.²

As distncias entre pares de tomos separados por ligaes covalentes so, devido a resultados provenientes da qumica, conhecidas de antemo². Sendo assim, conseguimos fixar os primeiros tomos da molcula, a fim de evitar solues vindas de translaes e rotaes. Usando informaes sobre a geometria molecular, possvel definir uma ordem entre os tomos da cadeia principal da molcula cuja estrutura 3D queremos calcular². Estaremos em um caso especfico do MDGP, o *Discretizable Molecular Distance Geometry Problem* (DMDGP)³. Para resolver o DMDGP, temos o algoritmo *Branch & Prune* (BP)⁴, cujo espao de busca uma rvore binria¹, onde os trs primeiros tomos so fixados, e, a partir do quarto vrtice, temos duas opes para a realizao no espao 3D. As distncias que conhecemos vindas da RMN ajudam a diminuir o espao de busca "apontando" o caminho da soluo¹.

A intuio do algoritmo fazer intercesso de esferas. Para antes rodar o BP, precisamos de encontrar uma realizao vlida para os trs primeiros vrtices. A ordem em V garante que aps o quarto vrtice, temos que todo vrtice v possui ao menos 3 distncias conhecidas $d_{v-3,v}, d_{v-2,v}, d_{v-1,v}$ ⁴. Ento se fizermos a intercesso de esferas com centros em $x_{v-3}, x_{v-2}, x_{v-1}$, com raios as distncias respectivas at v , teremos no mximo 2 realizaes possveis para esse vrtice v ⁴.

Vejamos agora um caso de teste. As distncias que conhecemos dela colocaremos em uma matriz (Figura 1), chamada de matriz de distncias, onde a posio i, j representa a distncia entre os vrtices i e j . As solues geradas pelo BP esto na figura 2.

Figura 1. Matriz de Distncias

0	1.526	2.49139	3.06432	∞	3.11285	∞
1.526	0	1.526	2.49139	2.89562	∞	∞
2.49139	1.526	0	1.526	2.49139	2.92387	∞
3.06432	2.49139	1.526	0	1.526	2.49139	2.93805
∞	2.89562	2.49139	1.526	0	1.526	2.49139
3.11285	∞	2.92387	2.49139	1.526	0	1.526
∞	∞	∞	2.93805	2.49139	1.526	0

Figura 2. Solues encontradas pelo BP

Concluso

Apesar de o BP encontrar todas as solues, ele o faz de maneira ingnu, percorrendo toda a rvore, elevando, assim, seu custo computacional. Dessa forma, o futuro do projeto visa estudar maneiras de otimizar essa busca, explorando as simetrias do DMDGP.

Agradecimentos

Agradeo ao CNPq pelo financiamento da pesquisa, modalidade Iniciao Cientfica – PICME, processo 124135/2018-8.

¹LAVOR, C.; LIBERTI, L. *Um Convite Geometria de Distncias*. So Carlos: SBMAC, 2014.

²LAVOR, C. et al. *lgebra e Geometria no Clculo de Estrutura Molecular*. Rio de Janeiro: IMPA, 2017.

³LAVOR, C. et al. *An Introduction to Distance Geometry applied to Molecular Geometry*. New York: Springer, 2017.

⁴LIBERTI, L. et al. Euclidean distance geometry and applications. *SIAM Review*, v. 56, p. 3–6, 2014.