

XXIX Escola de Verão em
Química Farmacêutica E Medicinal
Prof. Eliezer Barreiro



Modelagem Molecular aplicada à Química Medicinal

1. Modelagem de estruturas e propriedades moleculares



Dr. Carlos Mauricio R. Sant'Anna
DQF - IQ- UFRRJ
LASSBio - UFRJ

Bibliografia Indicada

2

Para quem está começando:

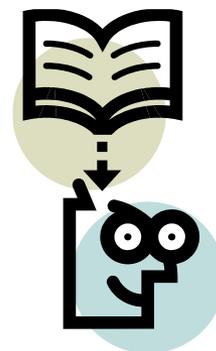
- SANT'ANNA, C. M. R., Planejamento de Fármacos Baseado na Estrutura do Receptor e do Ligante. In: E. I. Ferreira; E. J. Barreiro; J. Giarolla; R. Parise Filho. (Org.). Fundamentos da Química Farmacêutica Medicinal. 1ª ed. (2022).
- SANT'ANNA, C. M. R., Uma Introdução à Modelagem Molecular Aplicada à Química Medicinal. In: E. J. Barreiro; C. A. M. Fraga. (Org.). Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos, 3ª ed. (2014).
- SANT'ANNA, C. M. R., Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos: Uma Introdução. *Revista Virtual de Química* 1, 49-57 (2009).
- SANT'ANNA, C. M. R., Glossário de Termos Usados no Planejamento de Fármacos (Recomendações da IUPAC para 1997). *Química Nova* 25, 505-512 (2002).
- ROCHA, S. F. L. S., OLANDA, C. G., FOKOUE, H. H., SANT'ANNA, C. M. R., Virtual Screening Techniques in Drug Discovery: Review and Recent Applications. *Curr. Top. Med. Chem.* 19, 1-20 (2019).
- BATISTA, V. S., FARIAS, R. L., MONTEIRO-JÚNIOR, N. M., Otimização e Ancoragem Molecular de Substâncias Ativas em Biomacromoléculas: Um Tutorial Prático. *Química Nova*, <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170821>

Para quem quer saber mais:

- Molecular Modelling: Principles and Applications, 2ª ed. (A. Leach)
- Computational Chemistry (D. C. Young)
- Introdução à Química Computacional (L. Alcácer)

Programas: <http://www.click2drug.org/>

C.M.R. Sant'Anna, 2023



O Que é Modelagem Molecular?



3

A estrutura molecular pode ser determinada por métodos experimentais, como a cristalografia de raios X, ou pode ser prevista teoricamente. A Modelagem Molecular faz uso de diferentes teorias e programas de computador para criar modelos da estrutura molecular e prever propriedades associadas a ela, como sua energia.

Em Química Medicinal, a modelagem molecular é uma ferramenta aplicada no Planejamento de Fármacos Auxiliado por Computadores (CADD, do inglês Computer Assisted Drug Design).

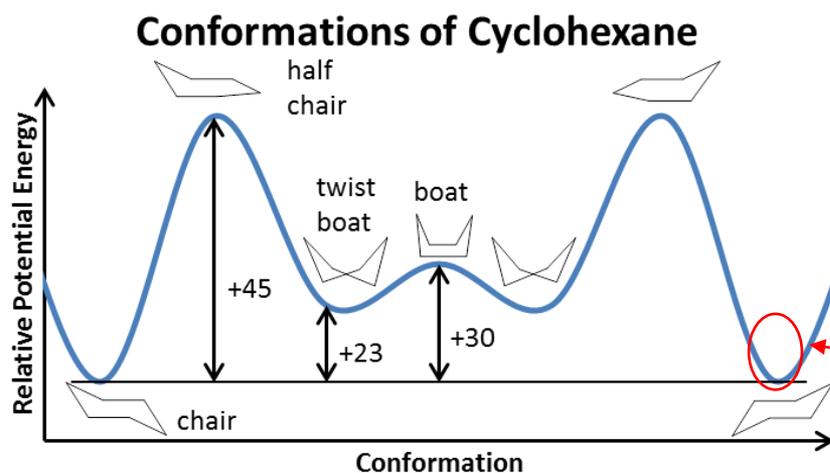
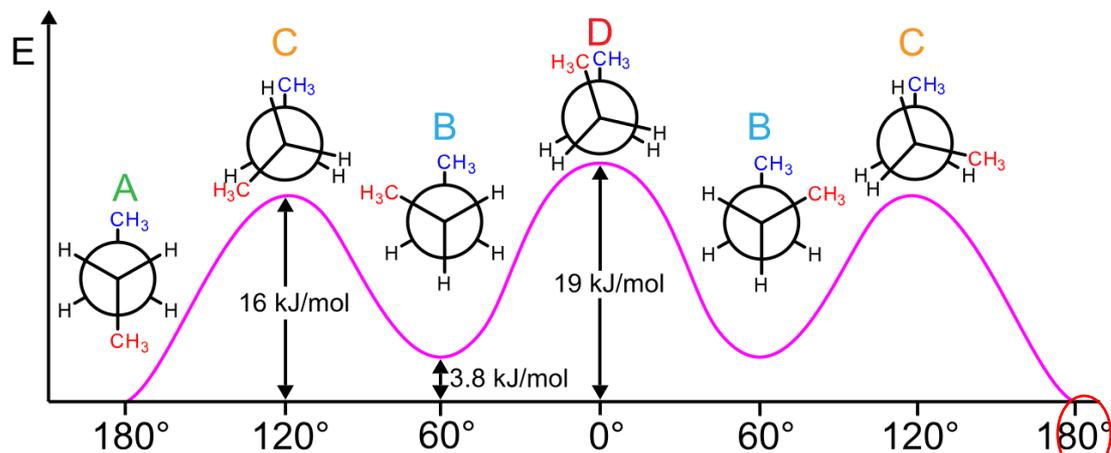
As estratégias usadas para o CADD são divididas em dois grandes grupos:

- i. Planejamento de Fármacos Baseado na Estrutura dos Ligantes (LBDD, do inglês Ligand Based Drug Design) e
- ii. Planejamento de Fármacos Baseado na Estrutura do Receptor (SBDD, do inglês Structure Based Drug Design).

Muitas técnicas são aplicadas na construção dos modelos na Modelagem Molecular e as mais importantes serão discutidas durante o Curso.

Estrutura e Energia: A Superfície de Energia Potencial

4



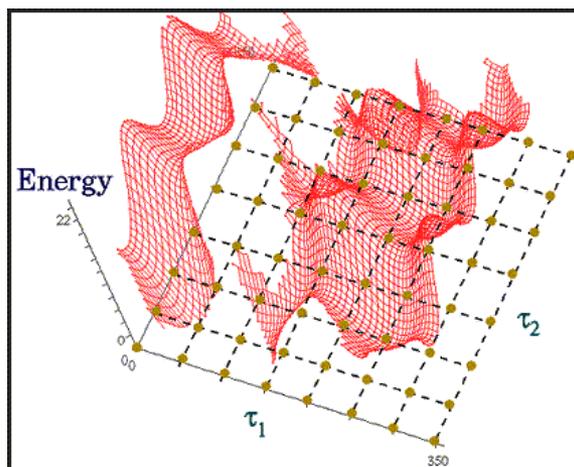
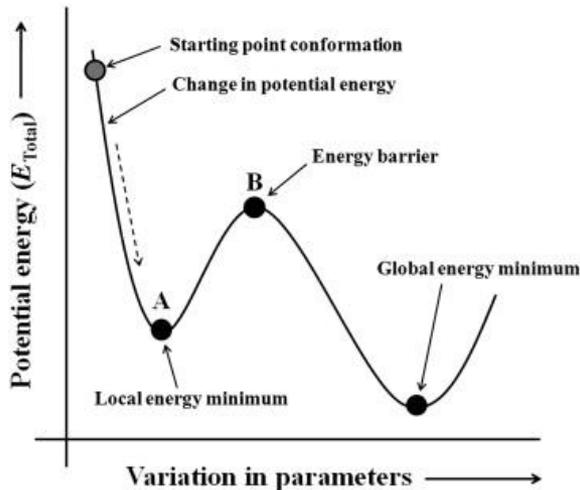
- ✓ Uma mesma estrutura pode apresentar diferentes conformações, com diferentes energias.
- ✓ A maior parte das vezes estamos interessados nos mínimos de energia da superfície de energia potencial.
- ✓ Os programas em geral encontram mínimos automaticamente, mas nem sempre é o **mínimo absoluto**.

Como avaliar a Superfície de Energia Potencial?

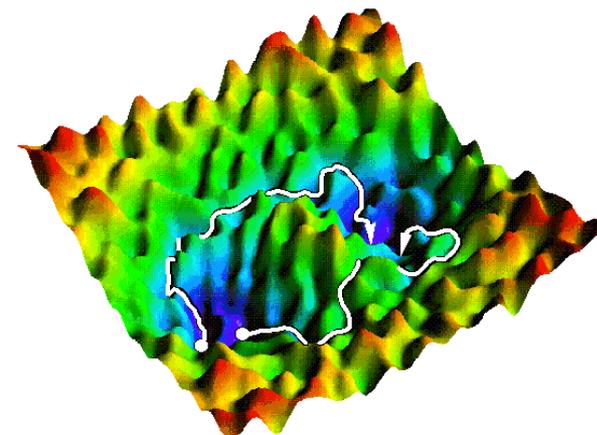
5

Métodos de otimização estrutural direta (busca do ponto estacionário mais próximo): um mínimo

- Métodos de otimização múltipla (métodos estatísticos (Monte Carlo), análise sistemática...): vários mínimos (global?)
- Métodos dinâmicos: geração de trajetórias (dinâmica molecular)

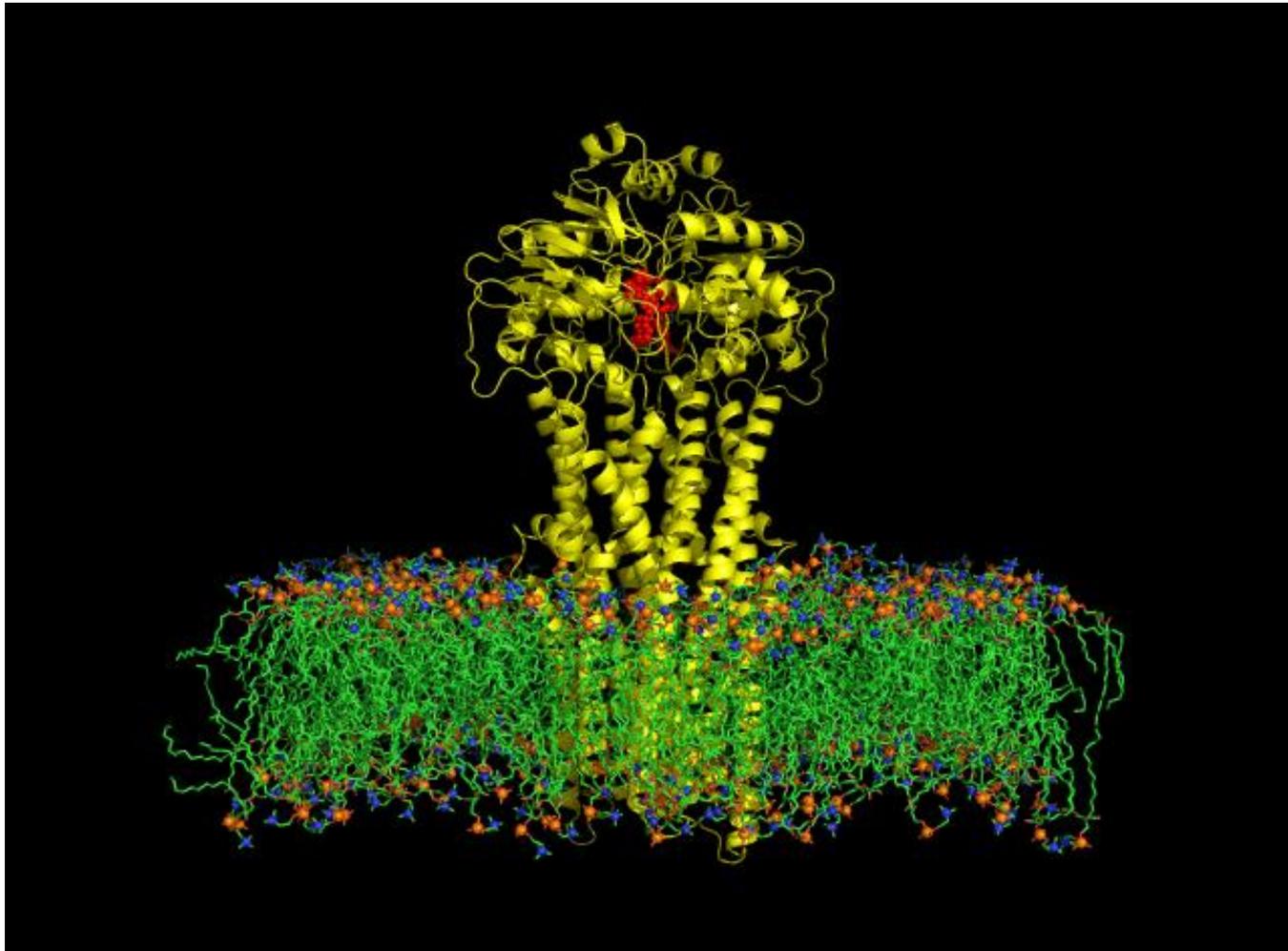


O número de confôrmeros equivale a $(360^\circ / \theta)^n$.



Indo além dos mínimos: Dinâmica molecular

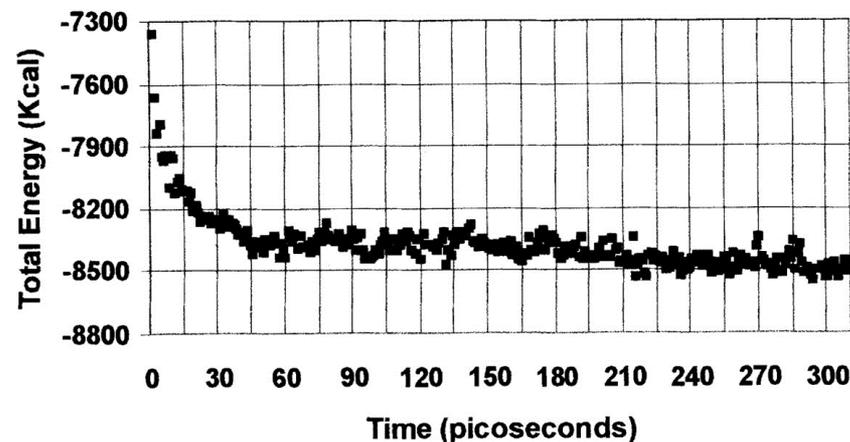
6



Dinâmica molecular: como funciona

7

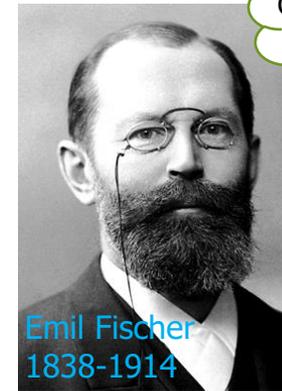
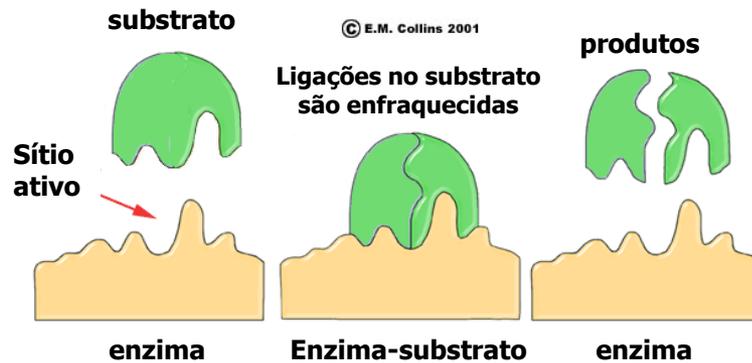
1. Definir as posições iniciais dos átomos (mínimo de energia potencial); conferir velocidades iniciais v_0 dos átomos;
2. Calcular as forças F sobre cada átomo ($E_t = E_c + E_p$)
3. Calcular as acelerações de cada átomo ($F = m.a$);
4. Calcular as velocidades de cada átomo em um intervalo de tempo curto Δt ($v = v_0 + a \Delta t$);
5. Usar as velocidades para definir as novas posições atômicas;
6. Retornar ao passo 2 (repetir tantas vezes quanto necessário)



Aspectos conformacionais na interação ligante-receptor

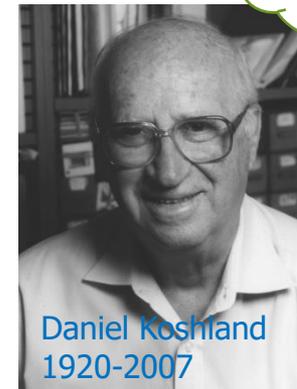
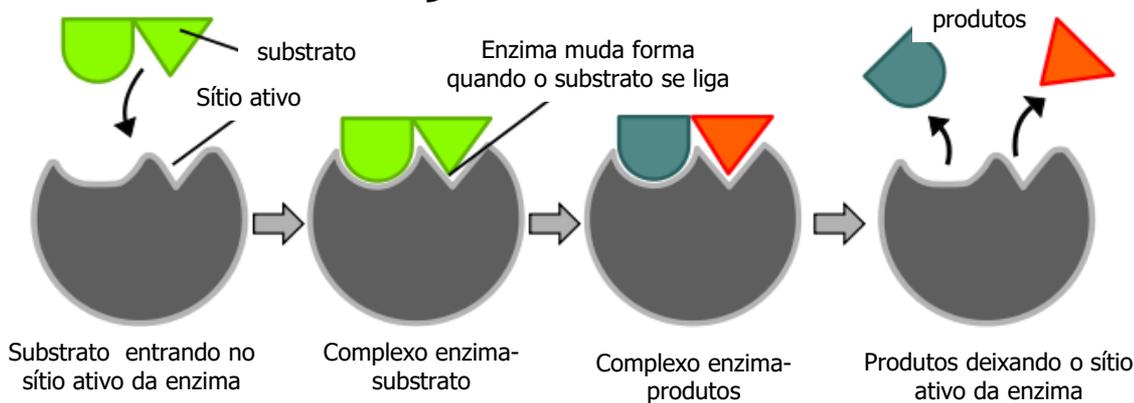
8

- Modelo chave-fechadura



Complementaridade estrutural!

- Modelo do ajuste induzido

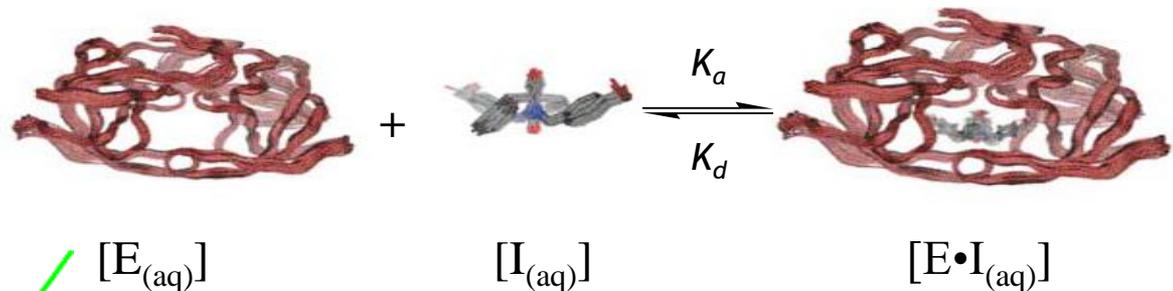
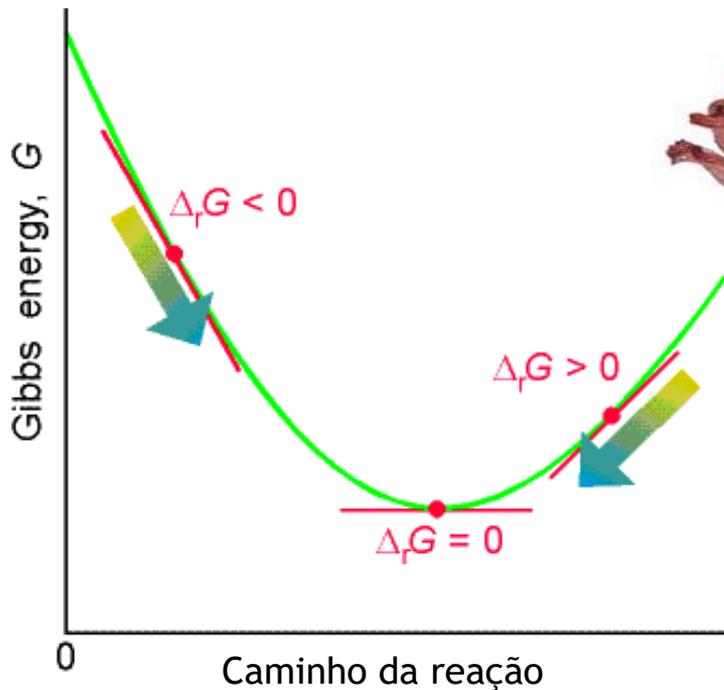


Complementaridade estrutural é induzida!

Energia também é importante no estudo de reações

9

A energia também é importante no estudo de processos reativos e de interações entre moléculas, como entre receptores e seus ligantes e entre enzimas e seus inibidores.



$$\Delta G^0_{bind} = -RT \ln K_a = RT \ln K_d$$

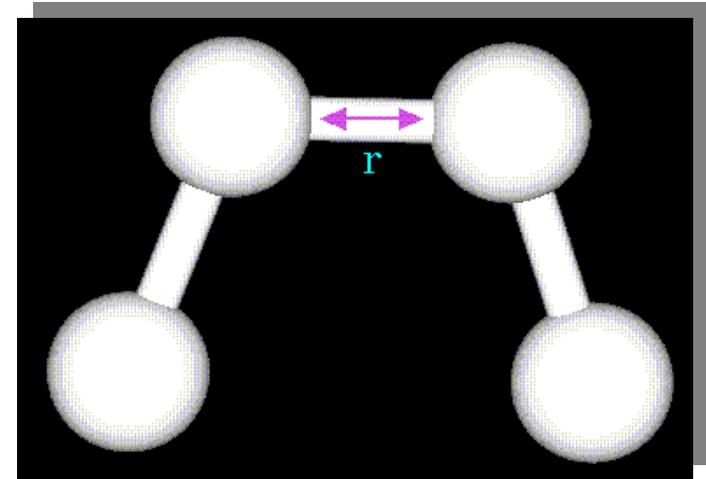
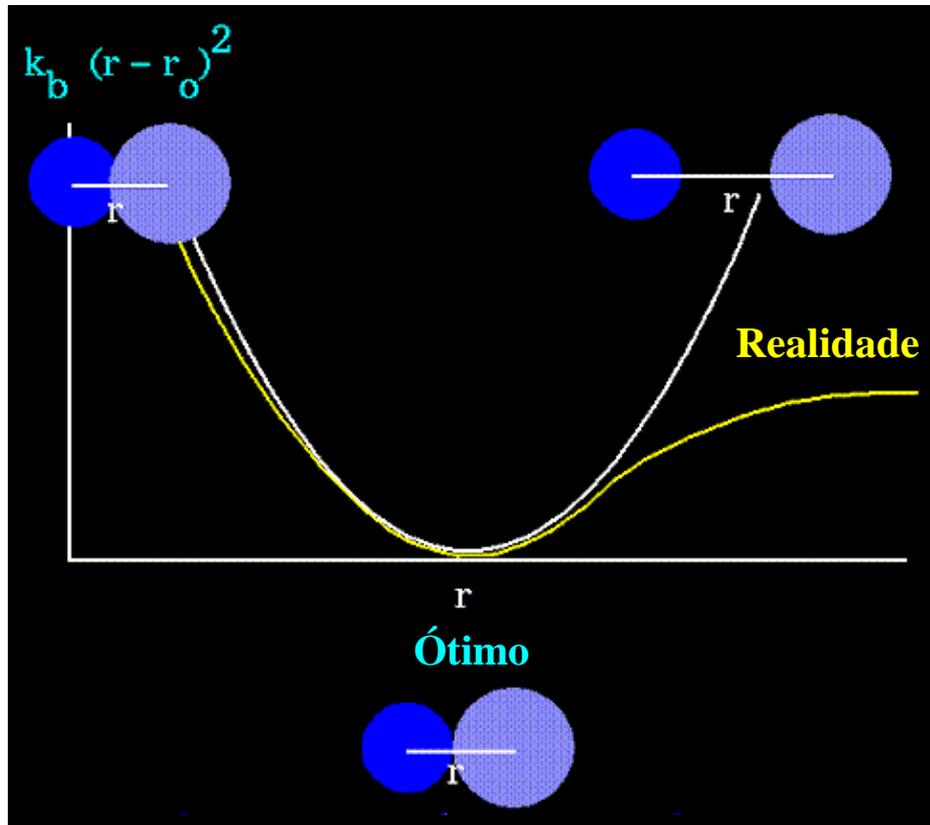
$$K_d = K_i = \frac{[E_{(aq)}] [I_{(aq)}]}{[E \cdot I_{(aq)})]}$$

Como Calcular a Energia:

1. Mecânica Molecular

10

Um exemplo: energia de estiramento de ligações



$$E = \sum_{\text{ligações}} k_b (r - r_o)^2$$

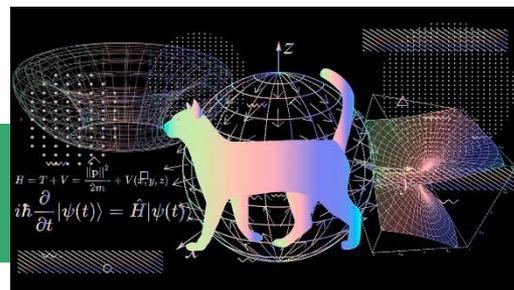
Campo de força: Exemplo de função geral de energia

11

$$\begin{aligned}
 E = & \sum_{i < j} \sum 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \\
 & + \sum_{i < j} \sum \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \\
 & + \sum_{\text{bonds}} \frac{1}{2} k_b (r - r_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{angles}} \frac{1}{2} k_a (\theta - \theta_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{torsions}} k_\phi [1 + \cos(n\phi - \delta)]
 \end{aligned}$$

termo de van der Waals

termo eletrostático (Coulomb)



◆ Métodos de orbital molecular

1. *Ab initio*

Hartree-Fock, Perturbação Moeller-Plesset (MPn), interação de configurações (CI), etc.

2. Semi-empíricos

Hückel, PPP, CNDO, INDO, MNDO, AM1
PM3, CNDO/S, INDO/S

◆ Teoria do funcional de densidade (DFT)

Métodos Quânticos: Orbitais e Energia

13

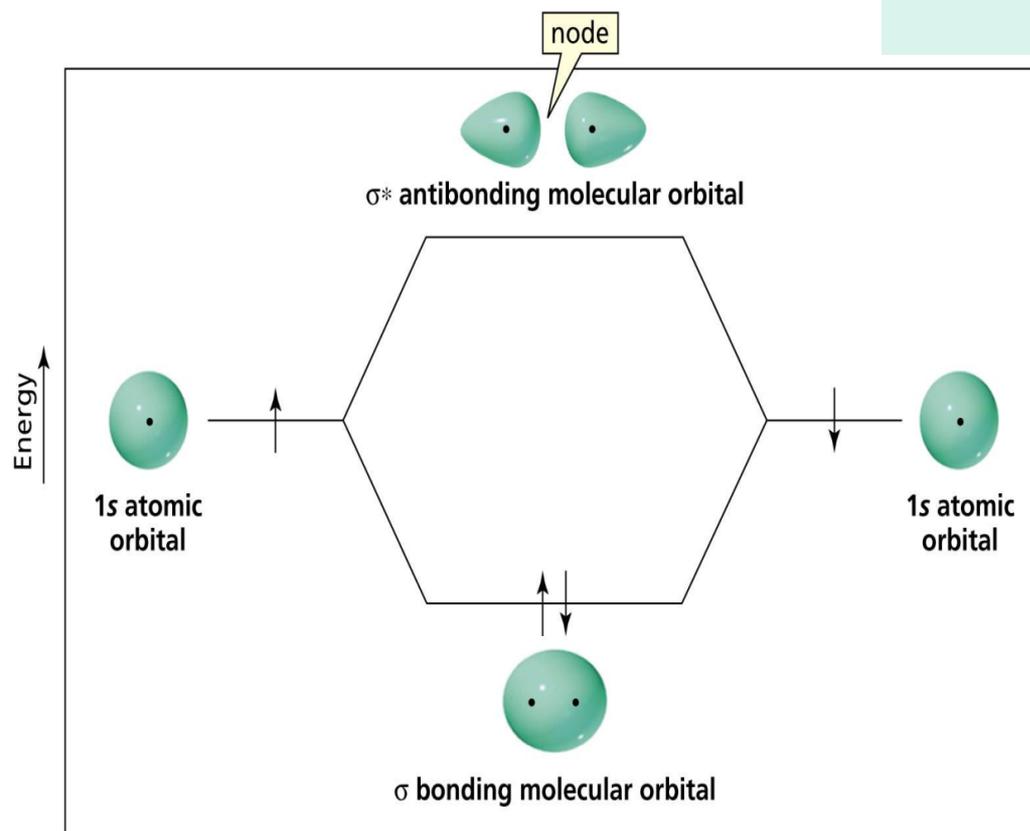
•No método de Hartree-Fock, a energia dos elétrons é obtida pela resolução da **equação de Schrödinger**, quando eles ocupam regiões do espaço definidas por funções de onda Ψ .

$$E\Psi = H\Psi$$

•Funções de onda para sistemas moleculares são obtidas pela combinação linear de orbitais atômicos (LCAO).

$$\Psi_i = \sum_j c_{ij}\psi_{ij}$$

•A energia de repulsão entre os núcleos é somada com a energia eletrônica para se obter a energia total.



Representação de orbitais moleculares para a molécula de H_2

- Funções de base são funções matemáticas usadas para representar os orbitais atômicos. As primeiras exploradas foram as funções do tipo Slater (Slater Type Orbitals - STO), mas depois foram substituídas pelas funções do tipo Gaussianas (Gaussian Type Orbitals - GTO), que são computacionalmente menos custosas.
- O conjunto de determinadas funções de base é chamado de conjunto de base:
 - ✓ Conjunto de Base Mínimo (Ex.: STO-3G)
 - ✓ Conjunto de Base de Valência Dividida (Ex.: 3-21G, 6-311G)
 - ✓ Conjunto de Base com Funções de Polarização (Ex.: 6-31G*, 6-31G**)
 - ✓ Conjunto de Base com Funções Difusas (Ex.: 6-31+G, 6-311++G)

Número de funções por conjunto de base

Átomo	STO-3G	3-21G	3-21G*	3-21+G	6-31G*	6-31G**	6-311G*
H	1	2	2	2	2	5	3
Li-Ne	5	9	9	13	15	15	18
^c . Na-Ar	9	13	18	17	19	19	22

Métodos Quânticos Semi-empíricos



15

- Nos métodos semi-empíricos, a equação de Schrödinger só é resolvida para os elétrons de valência. A energia resultante é somada com a **energia de repulsão entre os cerns (núcleos + elétrons da camada interna)**.
- Um **conjunto de treinamento** de moléculas é selecionado para cobrir o maior número possível de situações de ligação química. É aplicado um procedimento de **mínimos quadrados não-linear** com os valores dos **parâmetros ajustáveis** para se reproduzir **propriedades** do conjunto de treinamento. Estas propriedades incluem calores de formação, variáveis geométricas, momentos de dipolo, etc.
- Dependendo da escolha do conjunto de treinamento, do número de parâmetros ajustáveis e do modo de ajuste às propriedades experimentais, temos diferentes **hamiltonianos**; por exemplo:

AM1 (M. J. S. Dewar et al.)

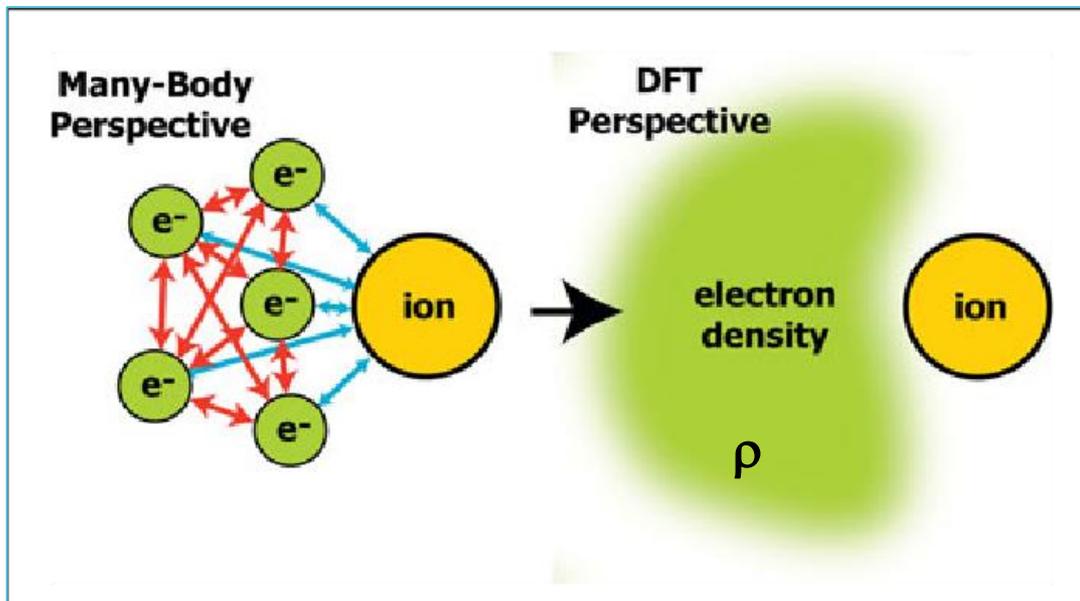
PM3, PM5, PM6 e PM7 (J. J. P. Stewart)

RM1 (G. B. Rocha et al.)

PM6-DH, DH2, DH+, DHX, D3H4, D3H4X (Hobza et al.)

Densidade eletrônica e energia: Teoria do Funcional de Densidade

16



• Como obter a densidade eletrônica ρ ?
Uma formulação prática foi feita por Kohn e Sham: ρ é expressa como uma combinação linear de funções de base chamadas **orbitais de Kohn-Sham**, matematicamente semelhantes aos orbitais de Hartree-Fock.

- Há funções de base desenvolvidas especificamente para cálculos DFT, mas o uso de funções de base desenvolvidas para o método HF tem sido bastante explorado.
- A determinação da energia a partir da densidade é feita através de um **funcional**. Há várias formas de funcionais. Alguns foram desenvolvidos a partir da mecânica quântica fundamental (*ab initio*) e outros são parametrizados.

$$K\psi_i(\rho) = E_i\psi_i(\rho)$$

Como escolher entre os métodos?

17

Mecânica molecular

- Vantagens: muito rápido, ideal para moléculas grandes (milhares de átomos).
- Desvantagens: não produz informações sobre propriedades que dependem dos elétrons; bons resultados dependem da disponibilidade de parâmetros no campo de força.

Métodos Quânticos Semi-empíricos

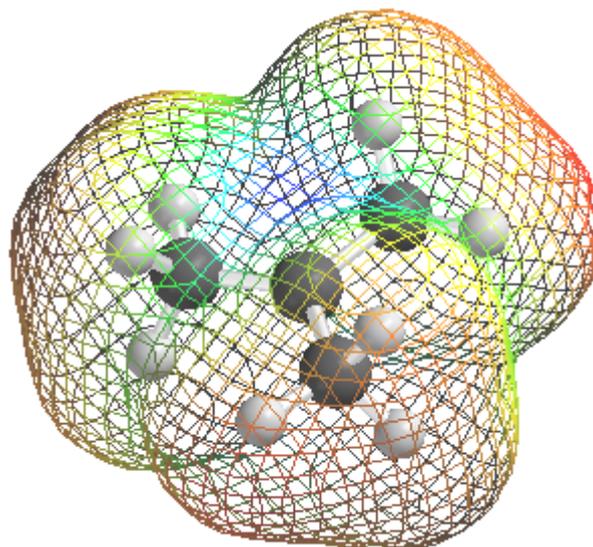
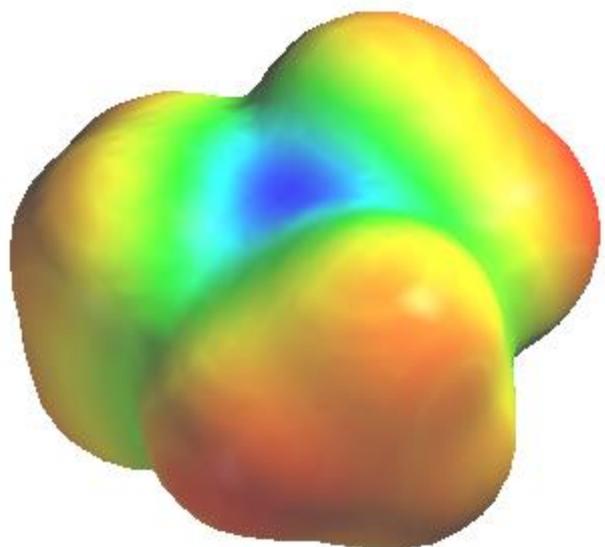
- Vantagens: rápidos, aplicáveis para moléculas com centenas de átomos; produzem informações eletrônicas qualitativas e semi-quantitativas, como energias de orbitais, densidade eletrônica.
- Desvantagens: bons resultados dependem da parametrização no hamiltoniano.

Métodos *ab initio* e DFT

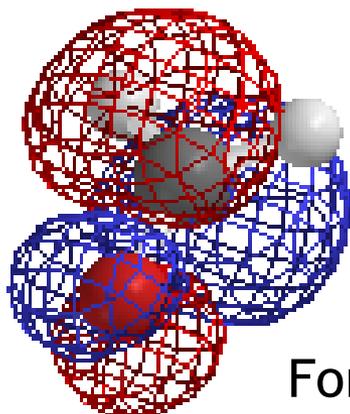
- Vantagens: produzem informações eletrônicas quantitativas.
- Desvantagens: custo computacional e tempo de cálculo elevado; aplicável para moléculas com dezenas de átomos.

Indo além da Energia: Propriedades QUÍMICAS em superfícies

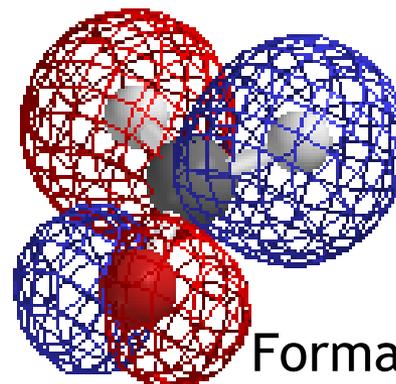
18



Cátion *t*-butil:
mapas de
potencial
eletrostático



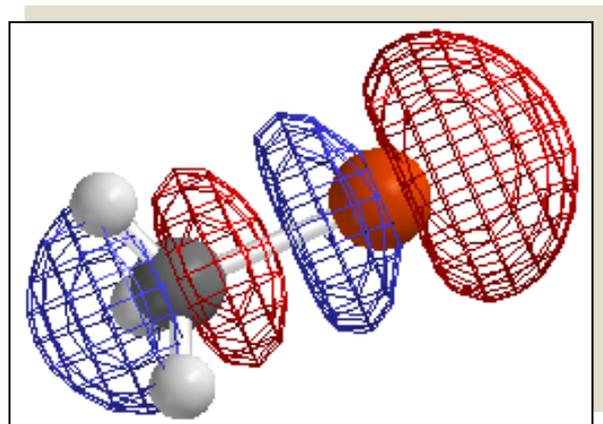
Formaldeído: LUMO



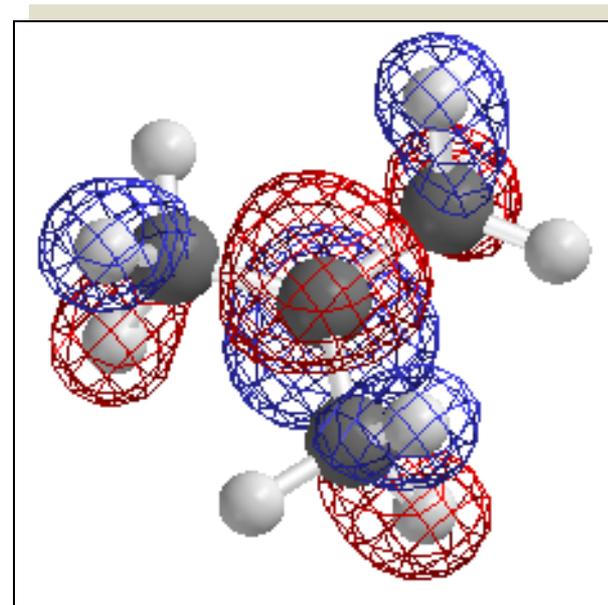
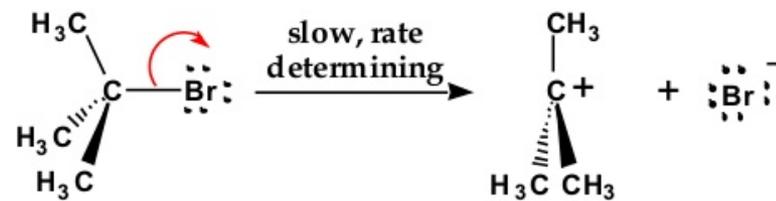
Formaldeído: HOMO

Aplicações: Estudo da Reatividade Química

19



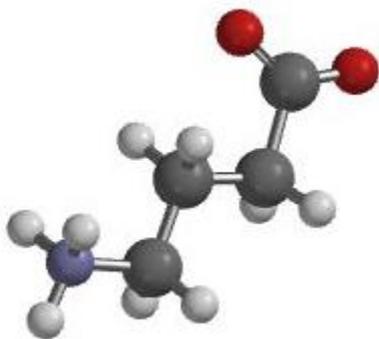
S_N2: representação do LUMO do substrato CH₃Br obtido pelo método quântico semi-empírico AM1



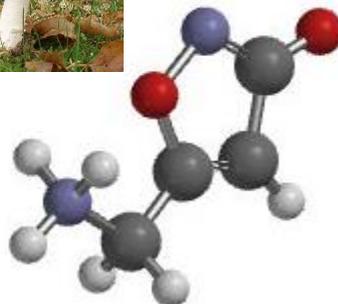
S_N1: representação do LUMO do intermediário cátion *t*-butil obtido pelo método quântico semi-empírico AM1

Propriedades QUÍMICAS em superfícies: ATIVIDADE FARMACOLÓGICA

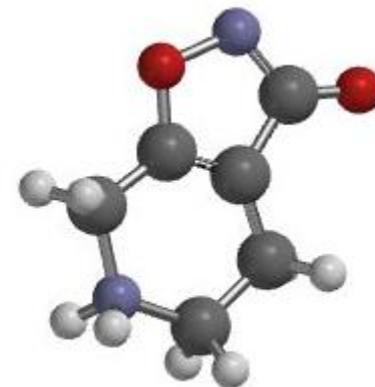
20



Ácido γ -amino butírico (GABA)



Muscimol: ação gabaérgica



Gaboxadol

