



UFOP

Universidade Federal  
de Ouro Preto

Universidade Federal de Ouro Preto  
Instituto de Ciências Exatas e Biológicas  
Departamento de Química



# Métodos de Química Computacional

Professora: Melissa Soares Caetano

# Dinâmica molecular

Conhecendo posições de todas as partículas em dado instante  $t_0$



Computar as forças resultantes em cada partícula  $\longrightarrow$  interações com demais



Determinar posições em um instante posterior  $t_0 + \delta t$

As etapas na dinâmica representam todas as mudanças nas posições atômicas no tempo

# Dinâmica molecular

## Equações de Newton

$$\vec{F}_i(t) = m_i \vec{a}_i(t) = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2} = m_i \ddot{\vec{r}}_i$$

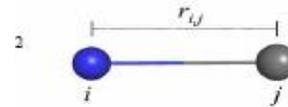
$$\vec{a}_i = \frac{d^2 \vec{r}}{dt^2} = \ddot{\vec{r}}_i(t) = \frac{\vec{F}_i(t)}{m_i} \quad i = 1, \dots, N$$

# Campo de força

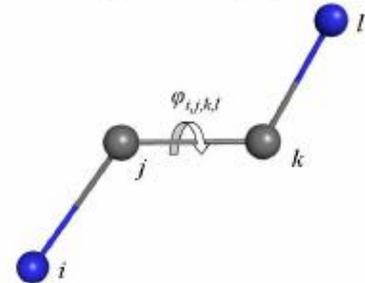
$$V(r) = \sum V_l + \sum V_\theta + \sum V_\varphi + \sum V_\omega + \sum V_{vdW} + \sum V_{elet}$$

- ✓  $V_l$  é a energia de estiramento da ligação;
- ✓  $V_\theta$  é a energia de deformação do ângulo de ligação;
- ✓  $V_\varphi$   $V_\omega$  são as energias devido à torção em torno de uma ligação;
- ✓  $V_{vdW}$  energia das interações de van der Waals;
- ✓  $V_{elet}$  energias de atração ou repulsão eletrostática entre duas cargas.

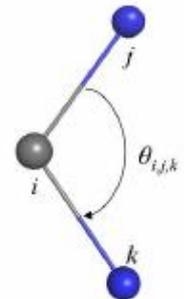
Estiramento da ligação



Vibração diedral própria



Vibração angular



## Interações entre pares de átomos não ligados covalentemente (i, j)

$$V_{vdW} = 4 \epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$

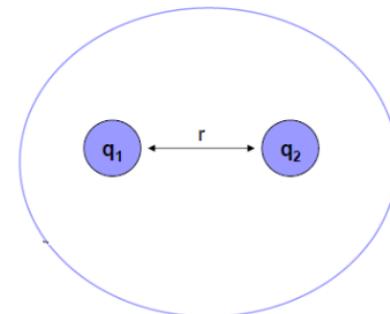


**Potencial Lennard-Jones**

$$V_{elet} = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 \epsilon_r r_{ij}}$$

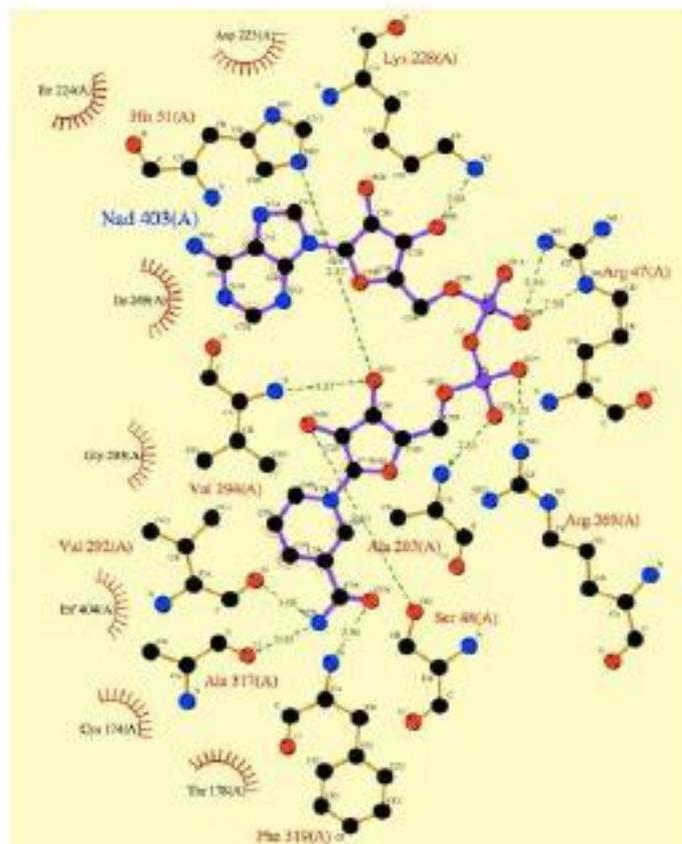


**Potencial de Coulomb**



$$V_{Total} = \sum V_{Intra} + \sum V_{inter}$$

$$V(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N) = \sum V_{ligação} + \sum V_{ângular} + \sum V_{diedral}^{próprio} + \sum V_{diedral}^{impróprio} + \sum V_{VdW} + \sum V_{Coul}$$



# *Parametrização do campo de força*

## **AMBER**

- ✓ Proteínas e ácidos nucleicos;

## **CHARMM**

- ✓ Biomoléculas, dinâmica molecular, solvatação, empacotamento cristalino, análise vibracional, e estudos QM/MM

## **GROMOS e OPLS**

- ✓ Sistemas Biomolecular

# Dinâmica molecular: condições iniciais

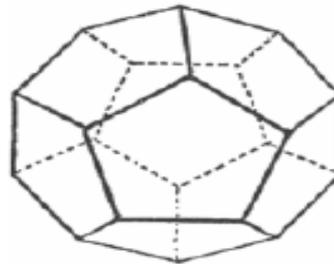
## 1) Posições iniciais das partículas do sistema:



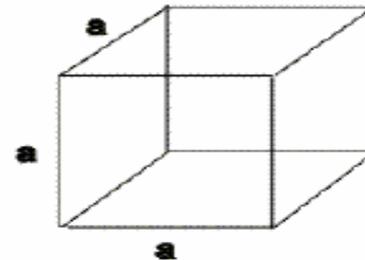
**Posição de rede cristalina para evitar sobreposições indesejadas**

# *Configurações iniciais do sistema*

**Gerar a caixa de simulação onde serão inseridas as N moléculas do sistema**

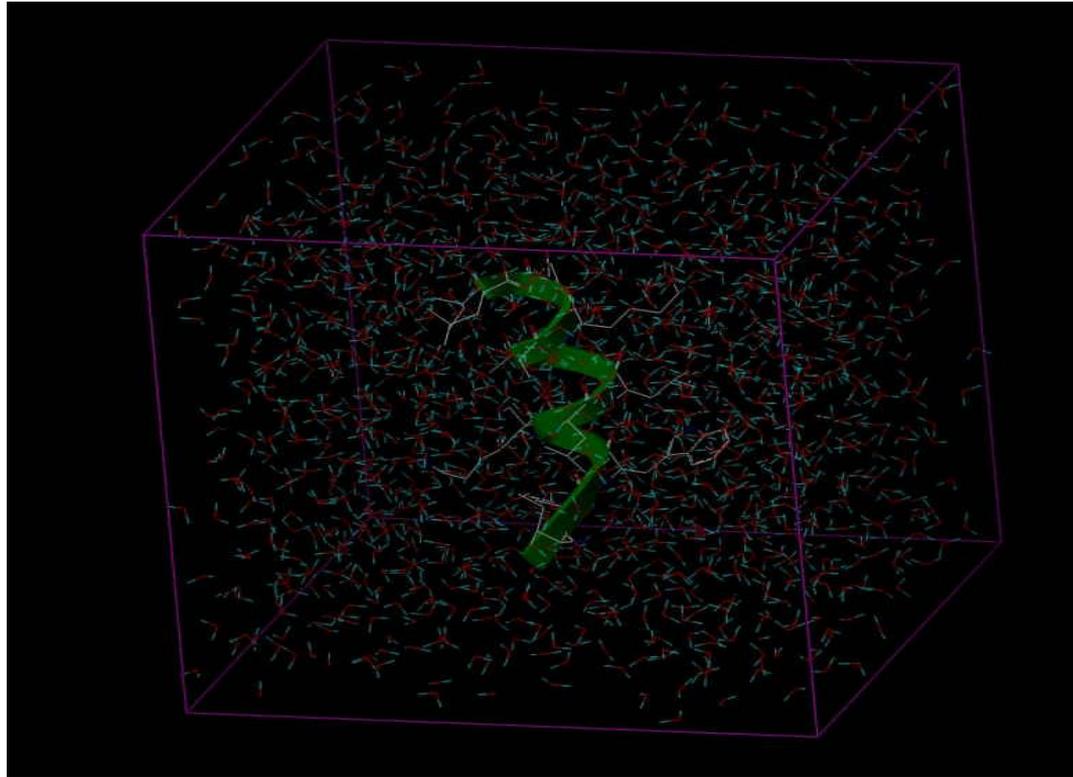


Dodecahedron.



# Dinâmica molecular: condições iniciais

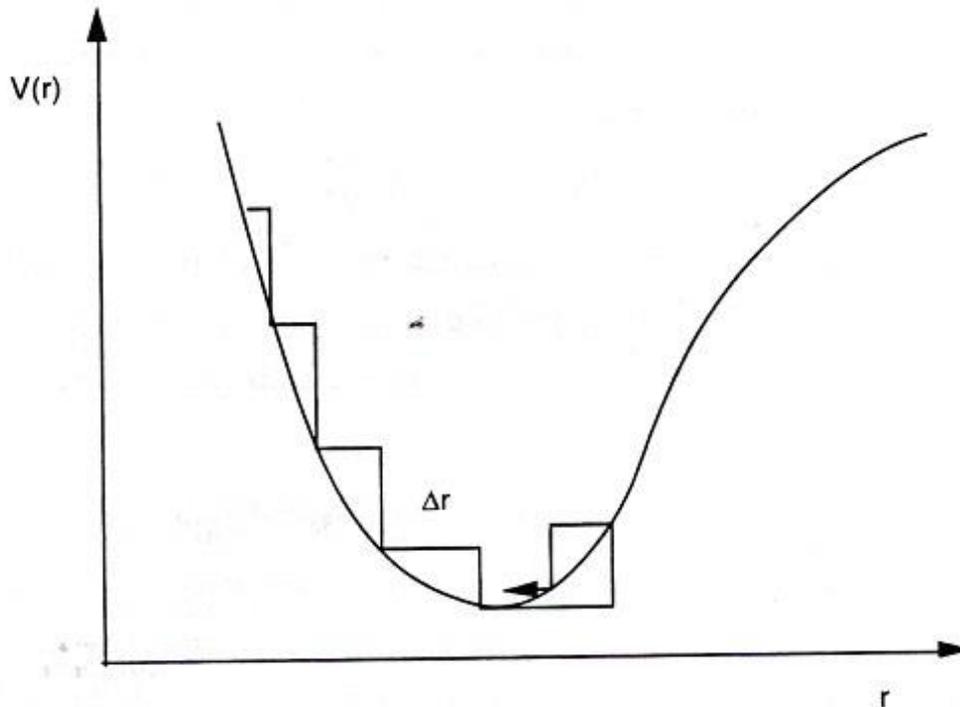
## 2) Sistema montado dentro de uma caixa (cúbica)



Adicionadas moléculas de água e aplicado modelo de condição periódica de contorno

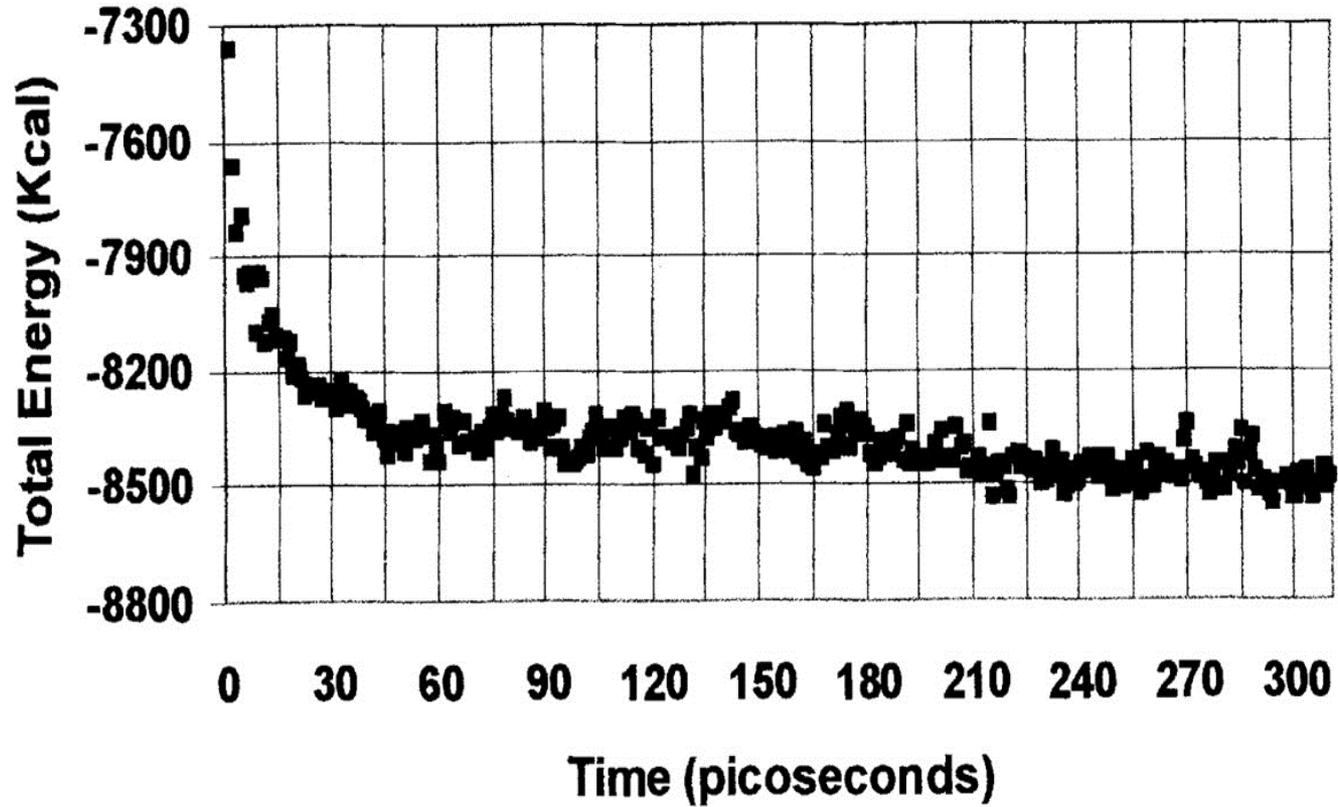
# Dinâmica molecular: minimização

## Evitar maus contatos entre átomos

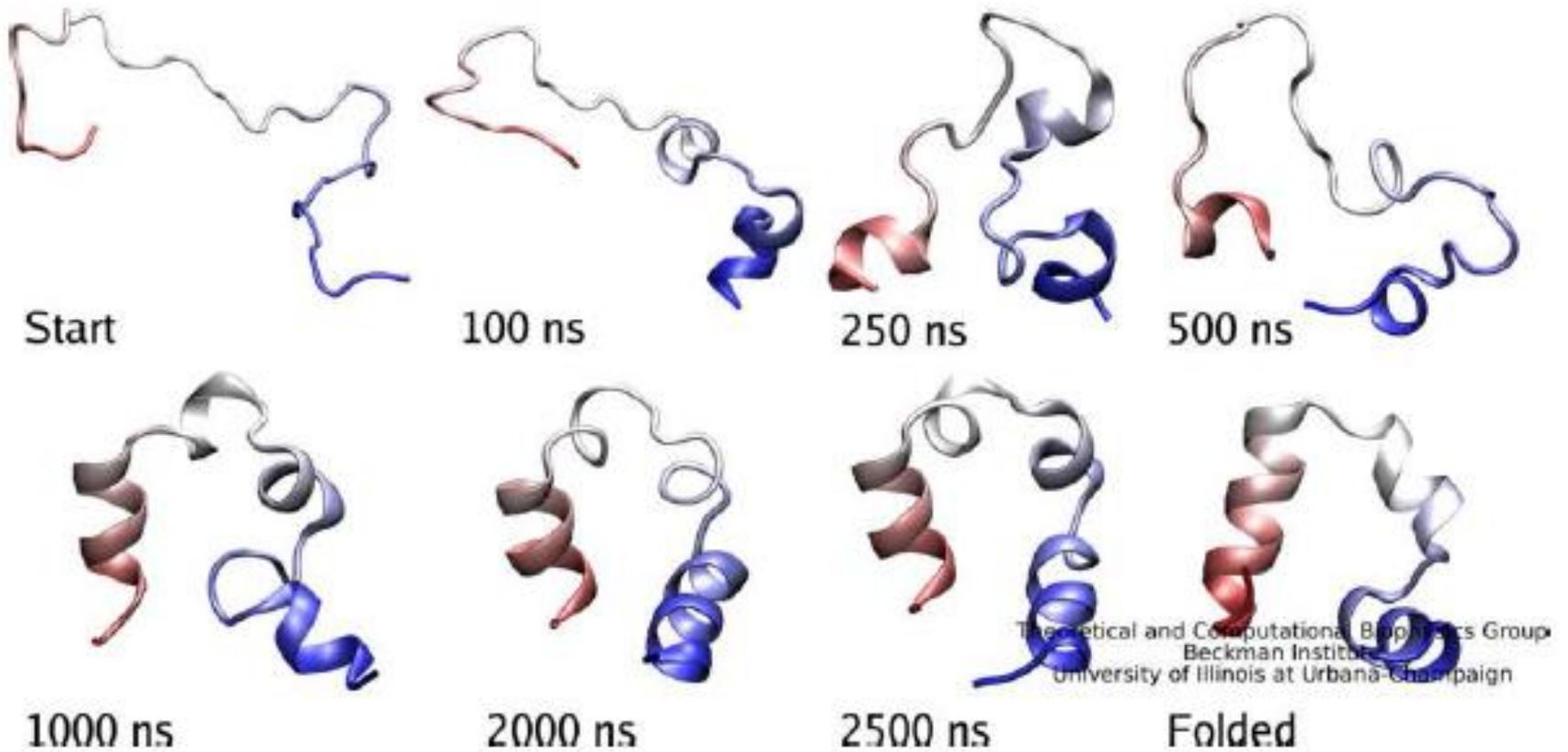


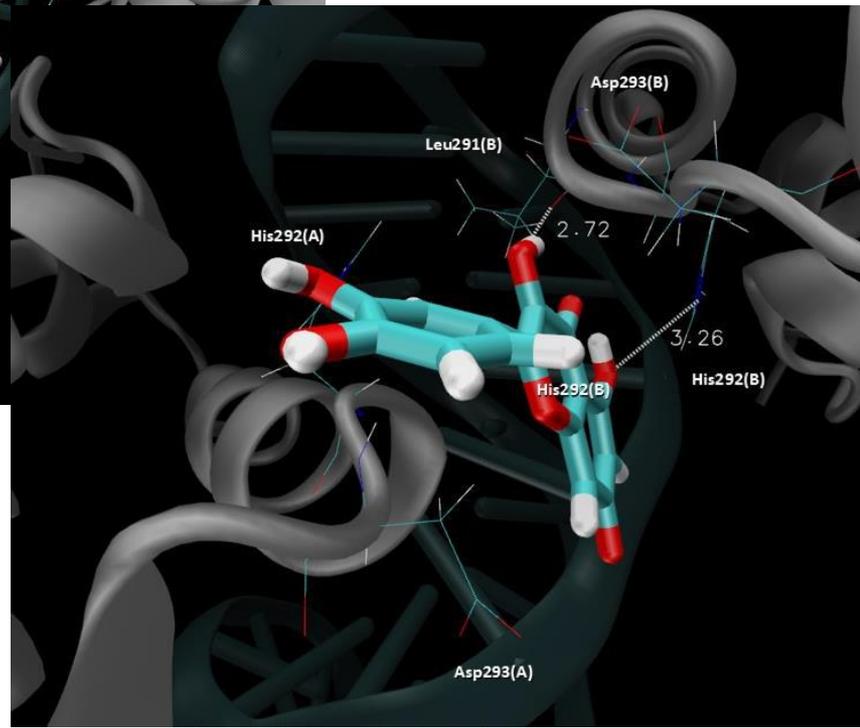
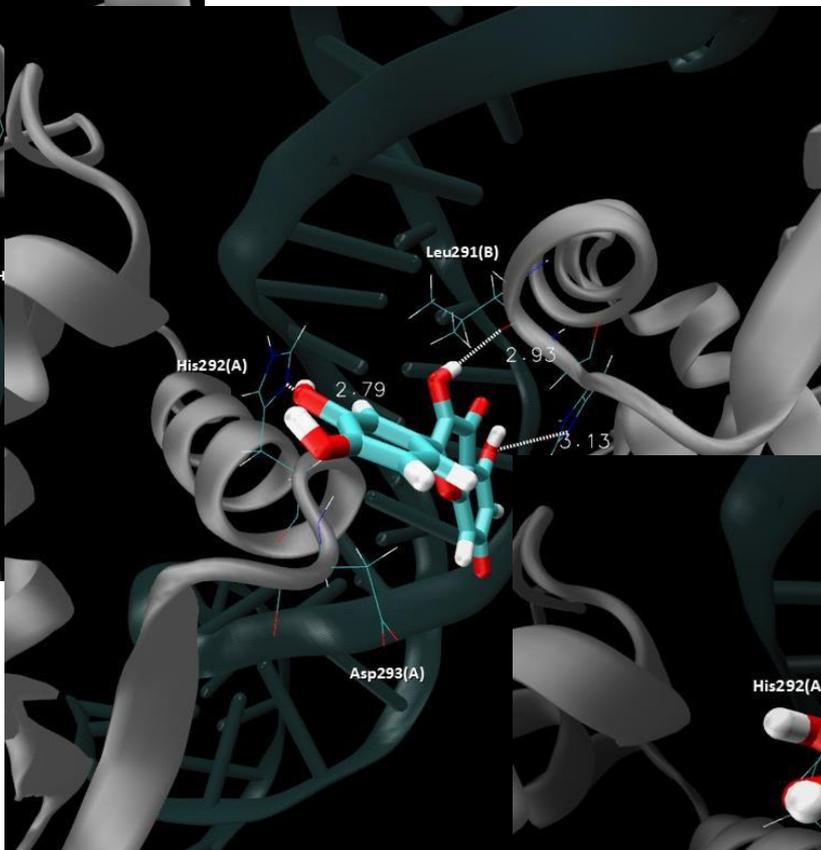
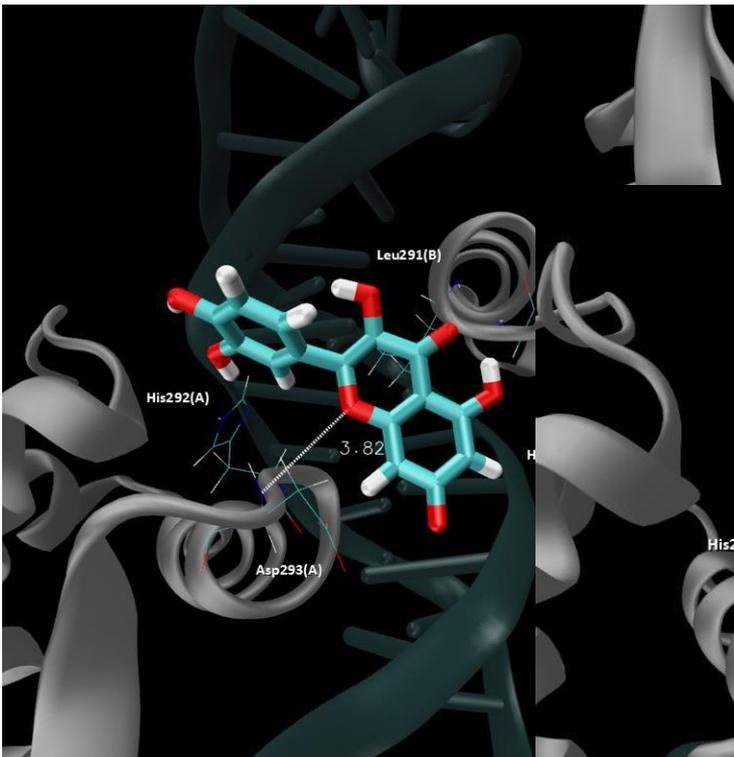
**As etapas são dirigidas simplesmente para a busca do mínimo mais próximo**

# Dinâmica molecular



# Dinâmica molecular





# Cluster de computadores



# Método híbrido: QM/MM

Visualizar processos reativos ou calcular  
propriedades eletrônicas

Tratar sistema quanticamente



Apenas a região envolvida no processo em  
estudo

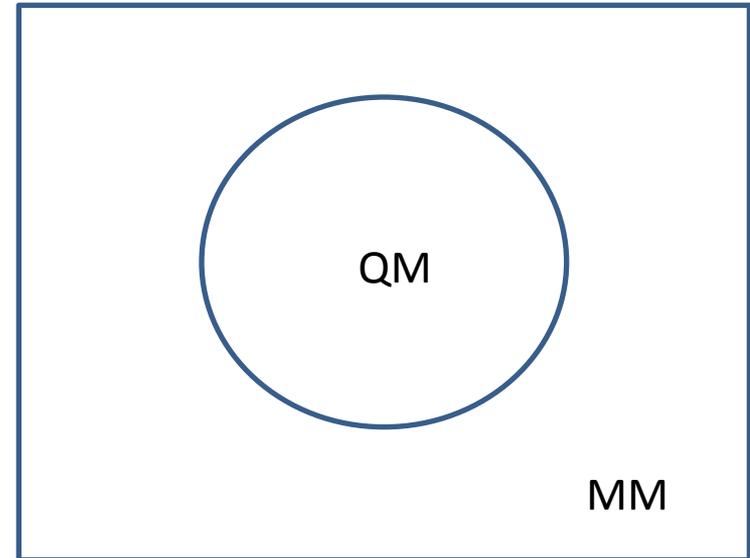
Considerar ambiente em que está imerso  
como perturbação

Tratar classicamente



# Método híbrido: QM/MM

**Combinação:**  
**Mecânica quântica (QM)**  
**e**  
**Mecânica molecular**  
**(MM)**

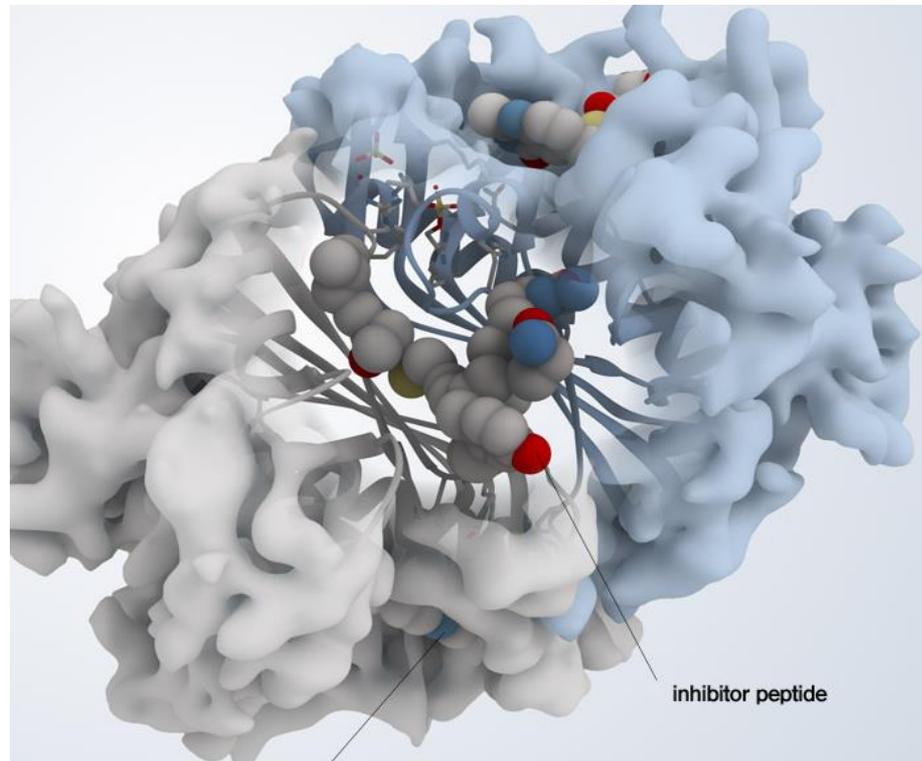


**Método Oniom**

# Método híbrido: QM/MM

QM/MM convencional:

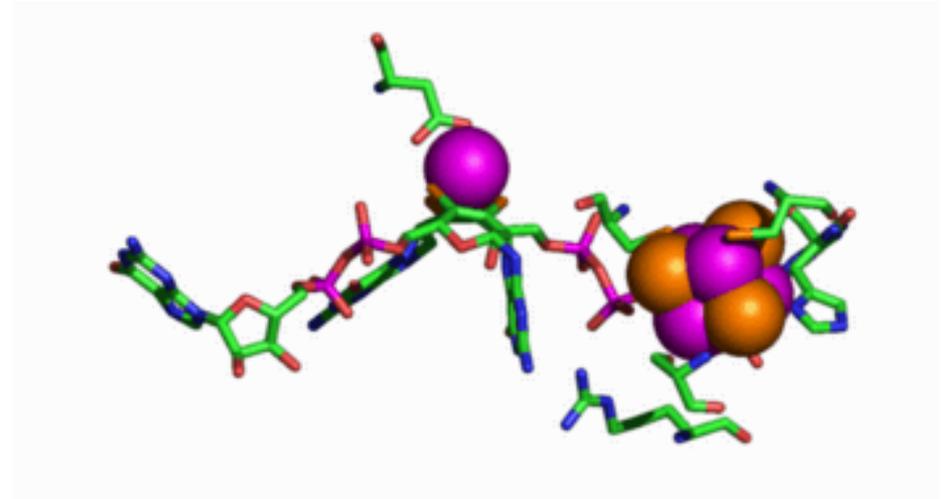
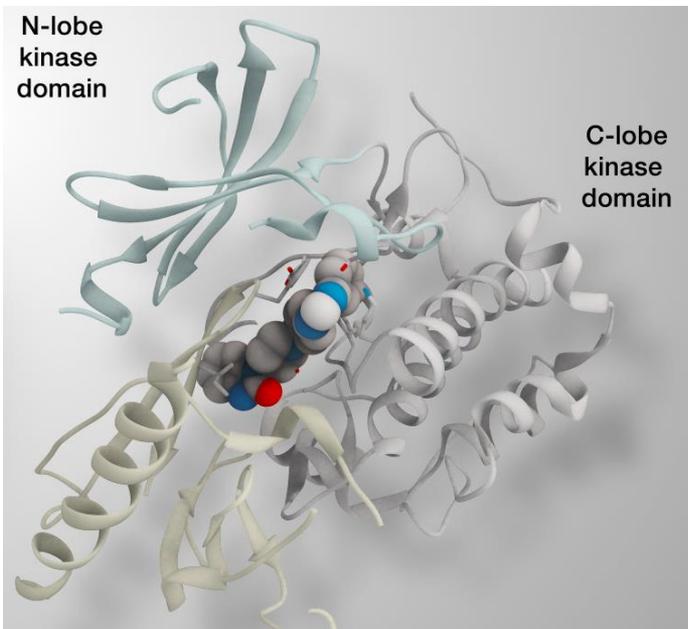
➔ Tratamento quântico e clássico se dão  
ao mesmo tempo



# Método híbrido: QM/MM

## QM/MM sequencial:

➔ Primeiro método puramente clássico a todo sistema e depois tratamento quântico na região de interesse



# Método híbrido: QM/MM



**Vantagem: diminuição do custo computacional**

**Risco: separação entre parte clássica e parte quântica**



# QSAR – Relação quantitativa de estrutura e atividade

Busca por relações quantitativas entre a estrutura química, e a resposta biológica.

Prevê o comportamento de novas moléculas utilizando relações derivadas da análise de propriedades estruturais de moléculas previamente testadas.

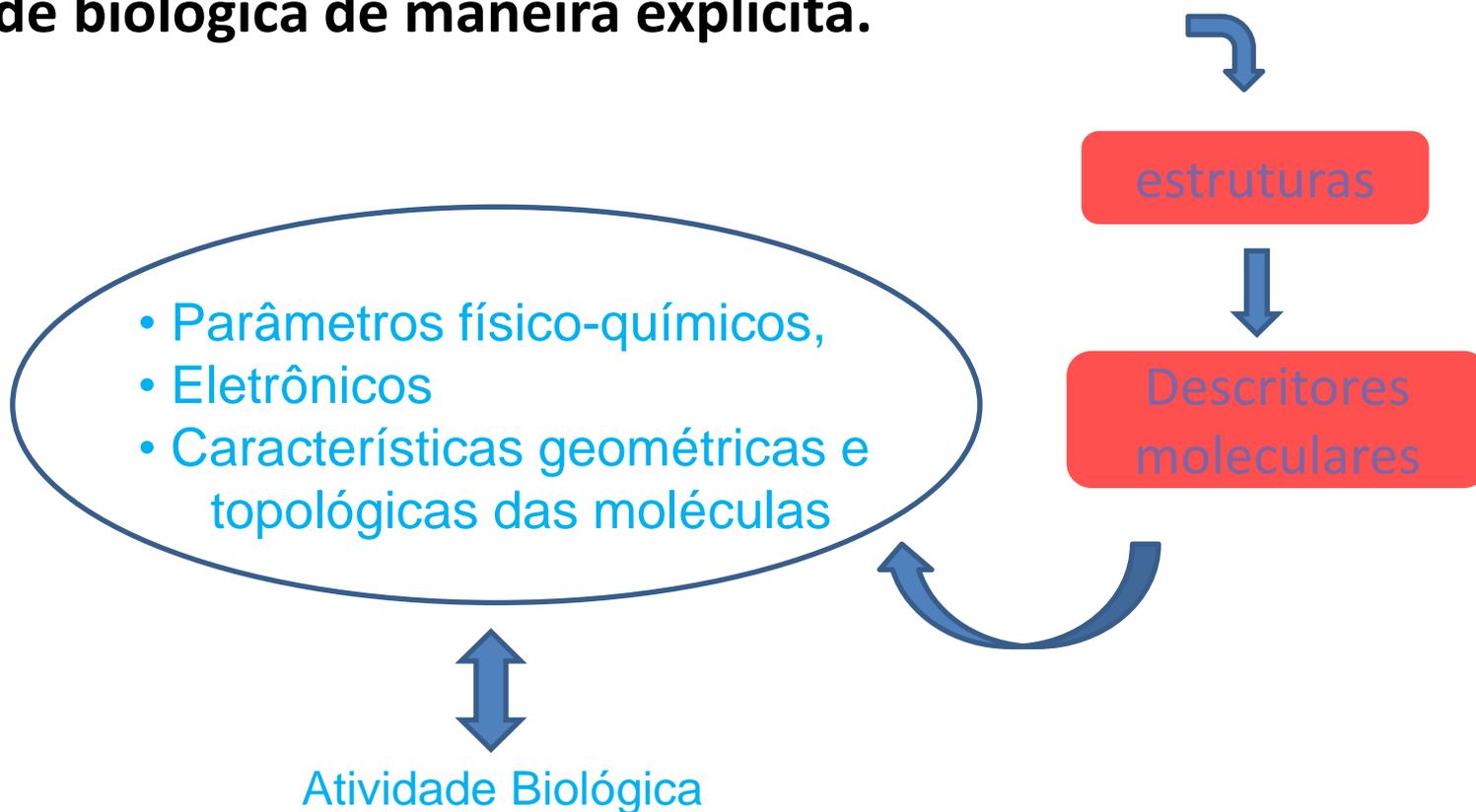


Se a correlação é verdadeira deverá existir uma equação que a quantifica.

$$y = k_1 x + k_2$$

# QSAR

As estruturas químicas não contém a informação relacionada com a atividade biológica de maneira explícita.



# Escolha do conjunto

- Denificação do conjunto de moléculas com atividade biológica conhecida.
- **As moléculas devem ser similares estruturalmente.**
- **As atividades devem apresentar uma boa faixa de variação e se distribuir uniformemente pelo conjunto.**
- **O conjunto deve ter um numero razoável de moléculas (pelo menos 20).**

# Descritores

Cada contribuição para a atividade é representada por um descritor estrutural, e a atividade biológica de um conjunto de compostos é ajustada em um modelo multilinear.

Os principais descritores seriam baseados nas propriedades:

## 1) HIDROFOBICIDADE

O caráter hidrofóbico é crucial para atravessar membranas celulares e pode ser importante na interação com o receptor.

## 2) EFEITOS ELETRÔNICOS

Ionização e polaridade do fármaco afetam a passagem através de membranas e interação com o receptor.

## 3) FATORES ESTÉRICOS

O volume, o tamanho e a forma do fármaco pode interferir na interação com o receptor.

# Descritores

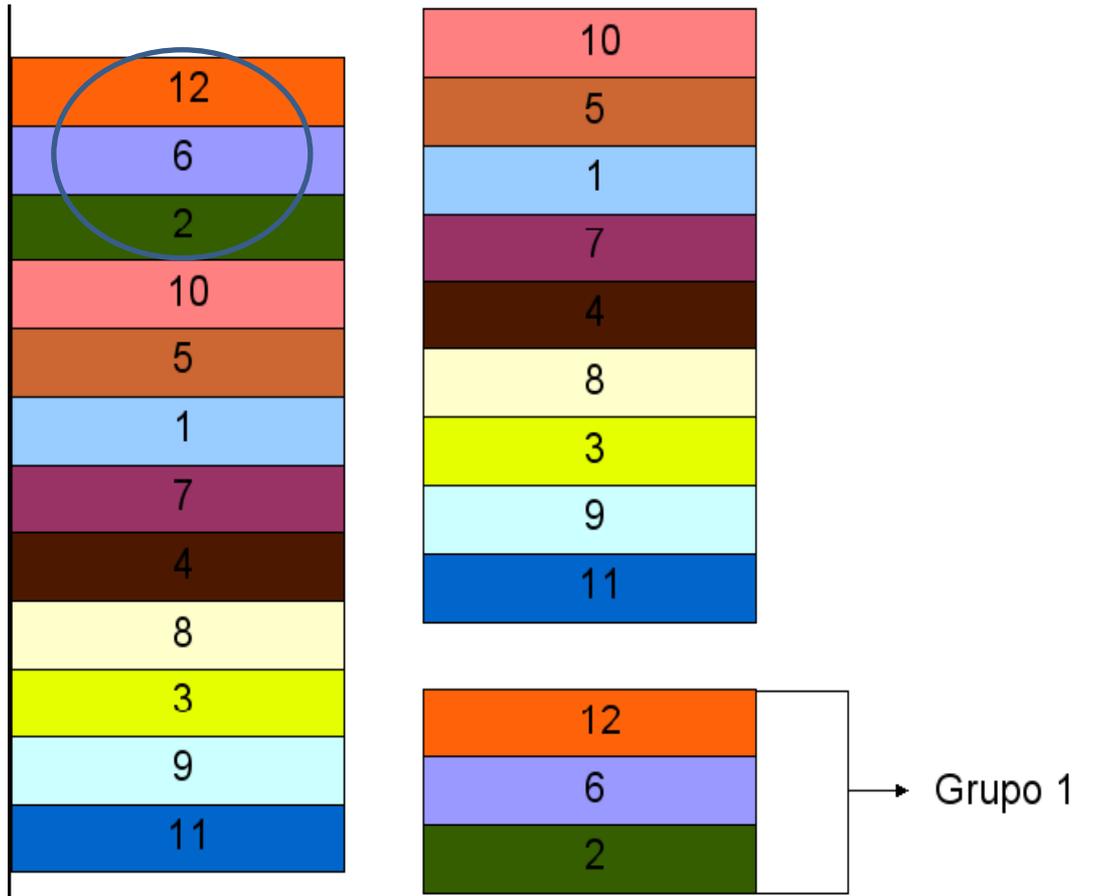
Os principais descritores usados em QSAR são:

- **Descritores Constitucionais**
  - Massa molecular, número total de átomos na molécula, número de átomos de identidades diferentes, números totais de ligações simples, duplas, triplas ou aromáticas.
- **Descritores Eletrônicos**
  - Cargas atômicas, momentos de dipolo, energias dos orbitais de fronteira, potencial de ionização, afinidade eletrônica, eletronegatividade, energia eletrônica, calor de formação, polarizabilidade, refratividade molar.
- **Descritores Geométricos**
  - Áreas de van der Waals, volume molecular.
- **Descritores Topológicos**
  - Índice de Wiener, Balaban, Schultz, Kier e Hall, Galvez
- **Descritores de Lipofilia e Solubilidade**
  - $\log P$ ,  $\log S$

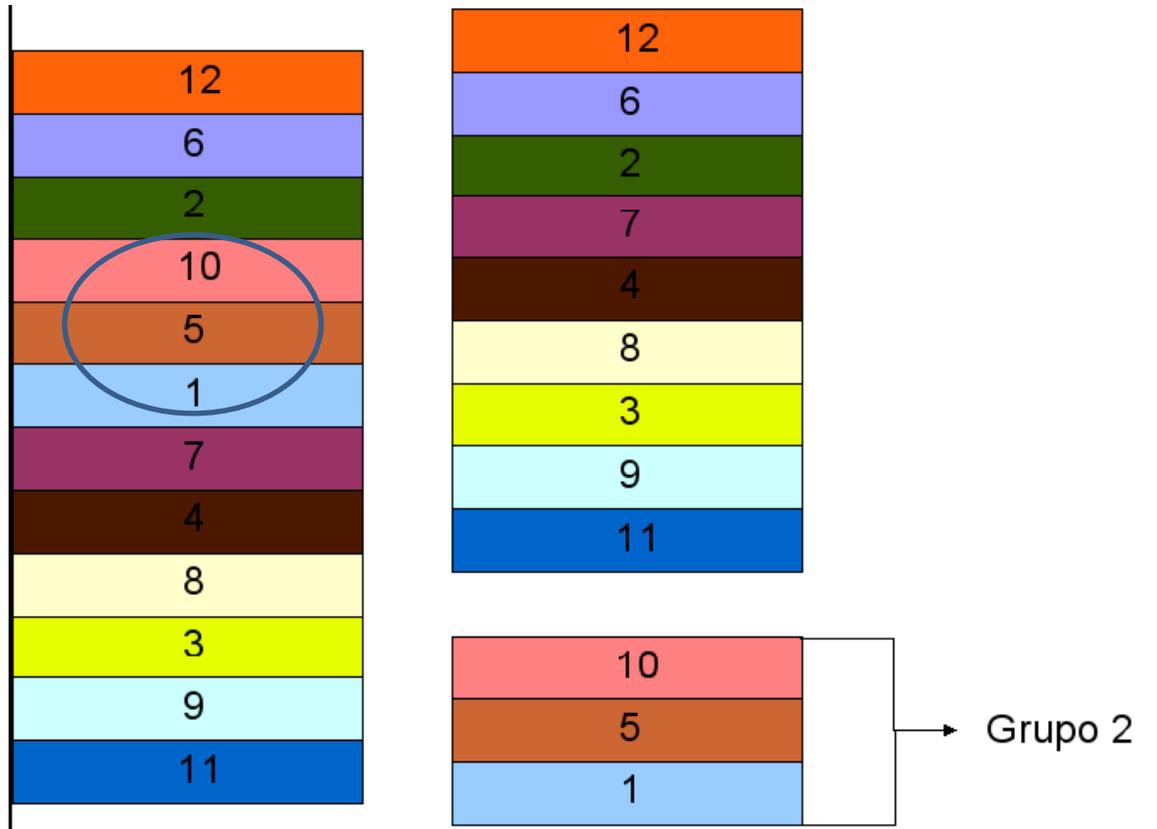
## Exemplo de tabela usada em QSAR

Composto	$E_{\text{HOMO}}$	$\alpha_w$	$E_T$	SeaC2C2aa	$\text{p}iC_{50}(\text{obs})$	$\text{p}iC_{50}(\text{pred})$
4	-0,214	39,000	-1405,710	11,938	7,070	6,761
9	-0,215	47,319	-1445,020	12,137	7,700	7,179
10	-0,217	37,740	-1366,390	11,619	6,000	6,280
11	-0,213	50,826	-1520,040	14,159	7,520	8,125
12	-0,214	42,003	-1598,670	12,465	7,400	7,253
13	-0,214	44,465	-1598,670	12,465	6,210	7,485
14	-0,211	30,463	-1559,330	14,306	6,670	7,364
15	-0,214	39,024	-1483,130	10,451	7,700	6,681
16	-0,214	39,031	-1483,130	10,451	6,210	6,761
17	-0,218	38,296	-1421,740	7,604	4,780	5,936
18	-0,222	33,891	-1415,700	3,940	4,300	4,831
19	-0,222	34,629	-1399,660	5,626	4,770	4,894
20	-0,215	36,725	-1726,460	8,111	7,000	6,462
22	-0,217	38,019	-1742,500	3,972	5,600	6,044
23	-0,215	49,411	-1880,110	10,300	8,000	7,659
24	-0,217	51,029	-1880,110	10,301	7,300	7,625
25	-0,206	45,101	-1537,280	10,149	7,700	8,389
26	-0,212	44,565	-1520,230	9,817	7,040	7,333
27	-0,213	44,845	-1520,230	7,868	7,300	6,979
28	-0,213	40,498	-1520,230	7,866	6,260	6,772
29	-0,214	42,056	-1445,020	10,123	6,960	6,834
30	-0,214	42,880	-1445,030	8,095	7,400	6,636
31	-0,214	41,426	-1445,030	8,143	7,150	6,568
32	-0,214	47,645	-1636,770	7,896	6,890	7,239
33	-0,214	43,005	-1636,770	9,366	7,300	7,047
35	-0,217	41,587	-1865,300	7,441	7,700	6,539
36	-0,212	37,662	-1504,940	5,911	6,790	6,416
37	-0,216	39,381	-1504,940	18,471	7,150	7,411
38	-0,216	38,968	-1504,940	16,427	8,000	6,889
39	-0,219	44,985	-2324,890	16,505	8,000	8,402

# Validação cruzada



# Validação cruzada



# Validação cruzada

Parâmetros estatísticos calculados na validação cruzada

$$q^2 = 1 - \frac{PRESS_{cv}}{\sum_{i=1}^{i=I} (y(i) - \bar{y})^2}$$

$$r^2 = 1 - \frac{PRESS_{cal}}{\sum_{i=1}^{i=I} (y(i) - \bar{y})^2}$$

$$RMSECV = \sqrt{\frac{PRESS_{cv}}{I}}$$

$$RMSEC = \sqrt{\frac{PRESS_{cal}}{I}}$$

$$SPRESS = \sqrt{\frac{PRESS_{cv}}{I - n_{VL} - 1}}$$

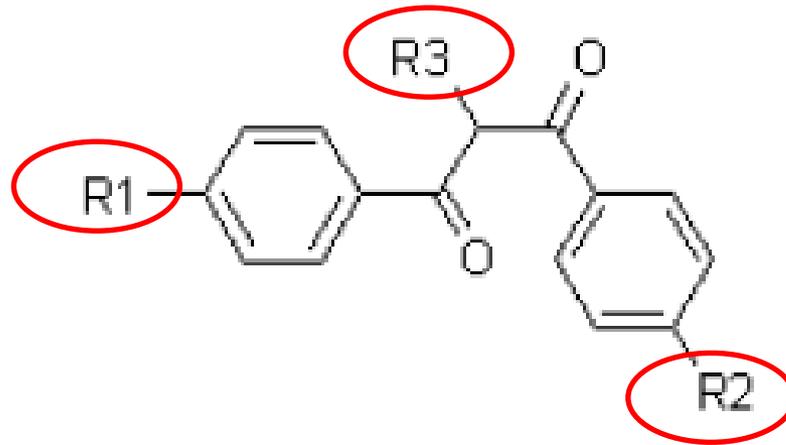
# Validação cruzada

- Dentre os parâmetros mostrados, os mais usados em QSAR são:  $r^2$  e  $q^2$
- Bons modelos de QSAR são aqueles que apresentam os seguintes valores de  $r^2$  e  $q^2$ 
  - $r^2 > 0;6$
  - $q^2 > 0;5$
- Um modelo robusto não pode apresentar uma diferença entre  $r^2$  e  $q^2$  maior que 0,3.

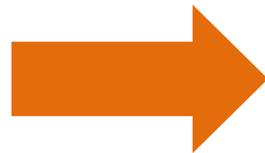
# Y randomization

X	y
1	12
2	6
3	2
4	10
5	5
6	1
7	7
8	4
9	8
10	3
11	9
12	11

# Interpretação físico química



Descritores  
estéricos



Maior substituinte;  
**Menor/Maior**  
**Atividade**