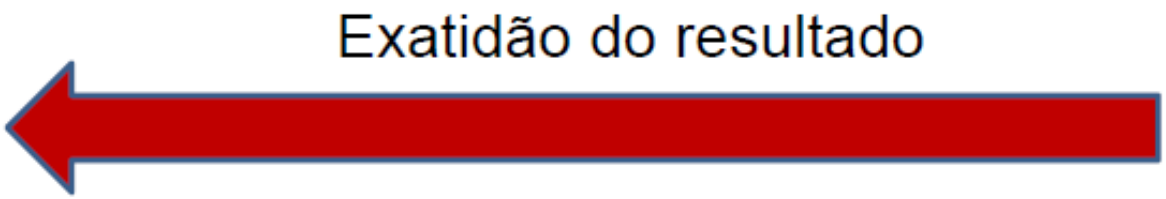
Universidade Federal de Ouro Preto
Instituto de Ciências Exatas e Biológicas
Departamento de Química

# Métodos de Química Computacional

Professora: Melissa Soares Caetano

# Mecânica Molecular




| Primeiros princípios | Semi empíricos | Mecânica Molecular |
| --- | --- | --- |
| Tentam se aproximar da equação de Schrodinger | Método que usa aproximações empíricas | Método puramente empírico, não trata os elétrons |

# Mecânica Molecular

## Refere-se ao uso da mecânica Newtoniana para modelar sistemas

**Trata a molécula como um conjunto de esferas ligadas por molas**

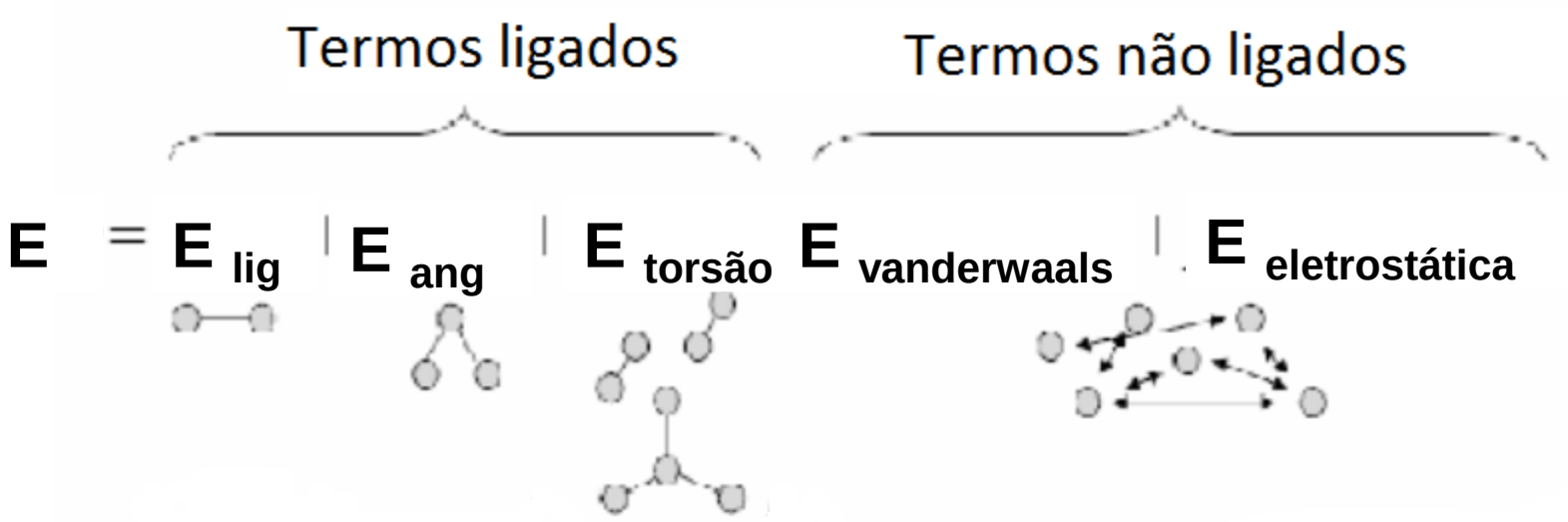
## Vantagens:

1) **Investiga grandes sistemas que são impossíveis por MQ;**
2) **Fácil entender**

## Desvantagens:

1) **Pode ser difícil definir os potenciais de interação;**
2) **Nenhuma informação sobre as propriedades eletrônicas**

# Energia total

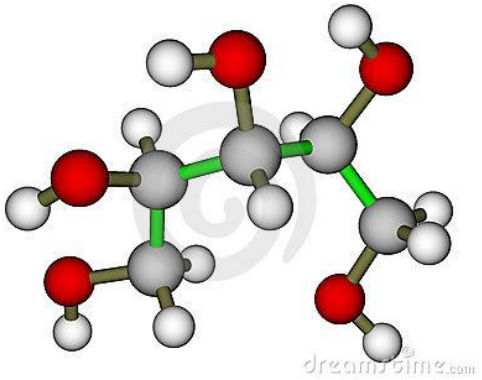


# Mecânica Molecular

## Cálculo da energia molecular depende da existência de parâmetros no campo de força

# Modelagem molecular

## Uso de diferentes teorias e programas de computador



## Criar modelos de estrutura molecular e prever propriedades = energia

# Docking - Planejamento Racional de novos fármacos

**Até década de 80, novos compostos bioativos eram descobertos por testes aleatórios sem conhecimento de interação da molécula ligante**

**Mecanismo de reconhecimento molecular receptor-ligante = aspecto central para descoberta e planejamento de novos compostos!**

## Uso de metodologias computacionais motivado :

1) Redução do tempo;
2) Custos menores.

Indústrias Farmacêuticas

**Docking**  Universidades

Empresas de biotecnologia

LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

- Depósito de 10 patentes
- 6 capítulos de livro e 2 livros
- Teses e dissertações ultrapassando a marca de centenas

# Docking = Ancoramento Molecular

➡ predição do modo de ligação de uma molécula ligante na região de ligação de um alvo molecular

➡ quantificação da afinidade de ligação receptor-ligante

Alvo molecular
Ou Receptor

Região de ligação
ou Sítio ativo

Ligante

# Tipos de ligantes

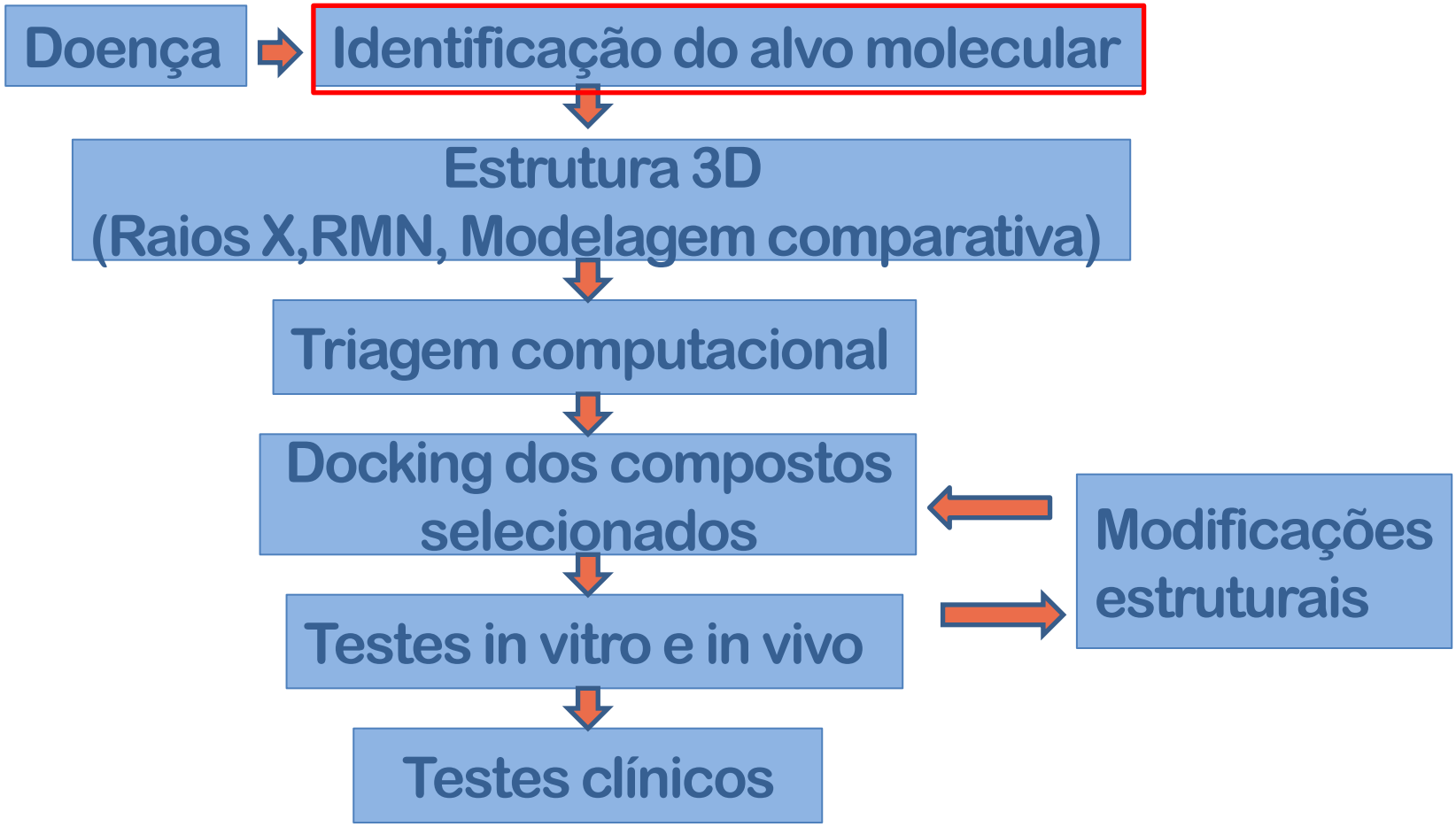
- ✓ Agonista natural = Chave original
- ✓ Agonista modificado = Chave modificada

- ✓ Antagonista = Chave falsa

⇨ Apesar de ter acesso não abre a porta

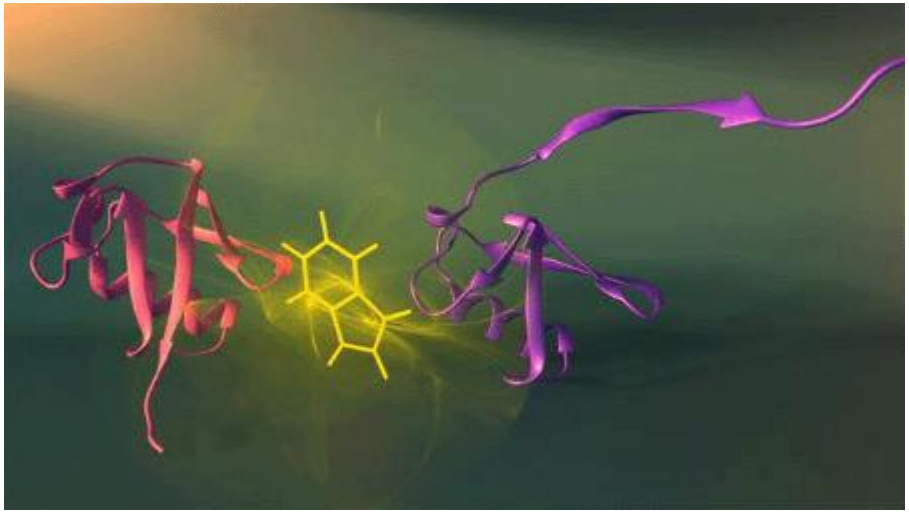
**Tanto “chave” quanto “fechadura” são flexíveis**

# Etapas do desenho racional de novos compostos usando docking



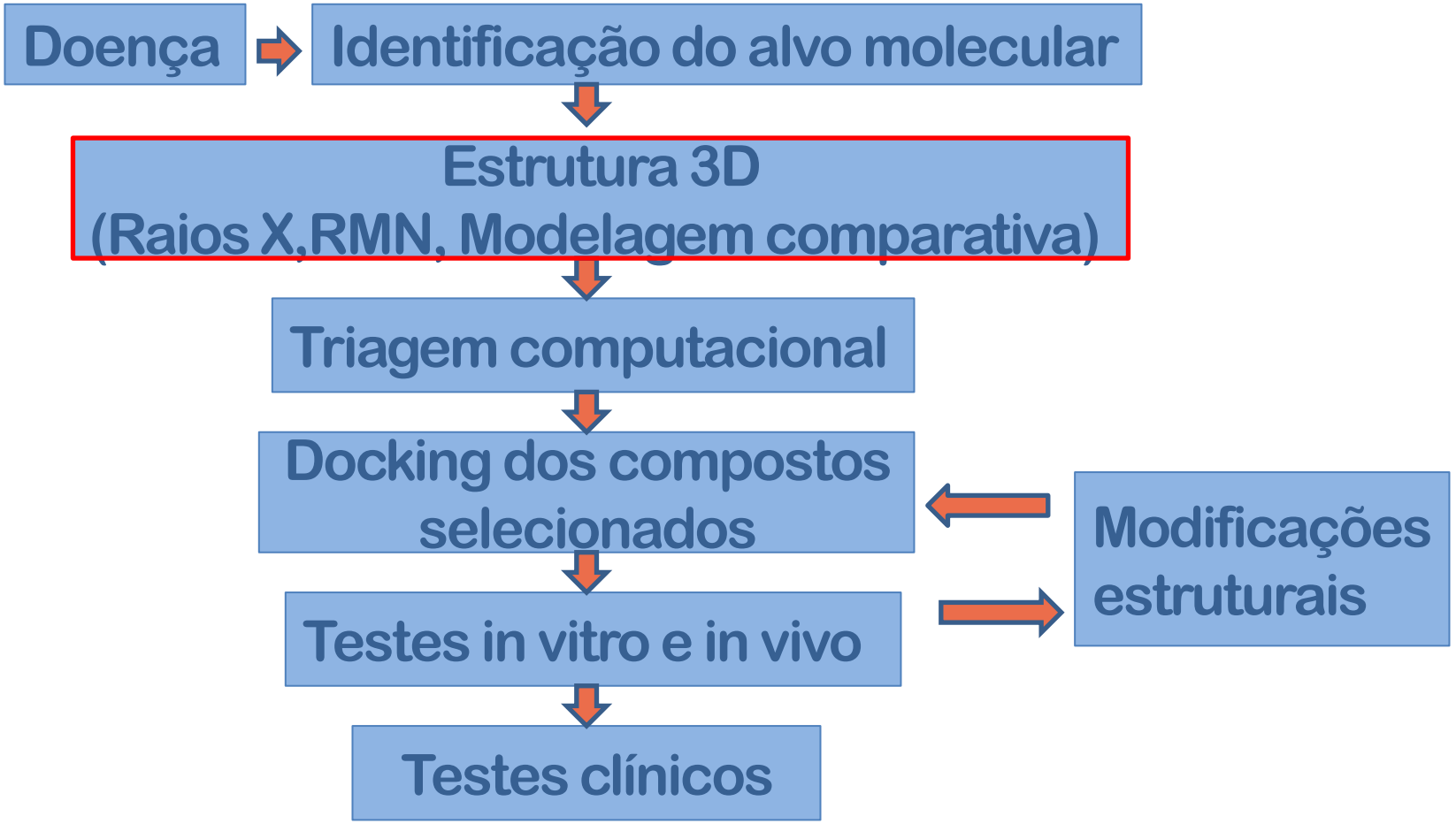
# Identificação do alvo molecular

## Proteína relacionada a doença para qual se deseja tratamento



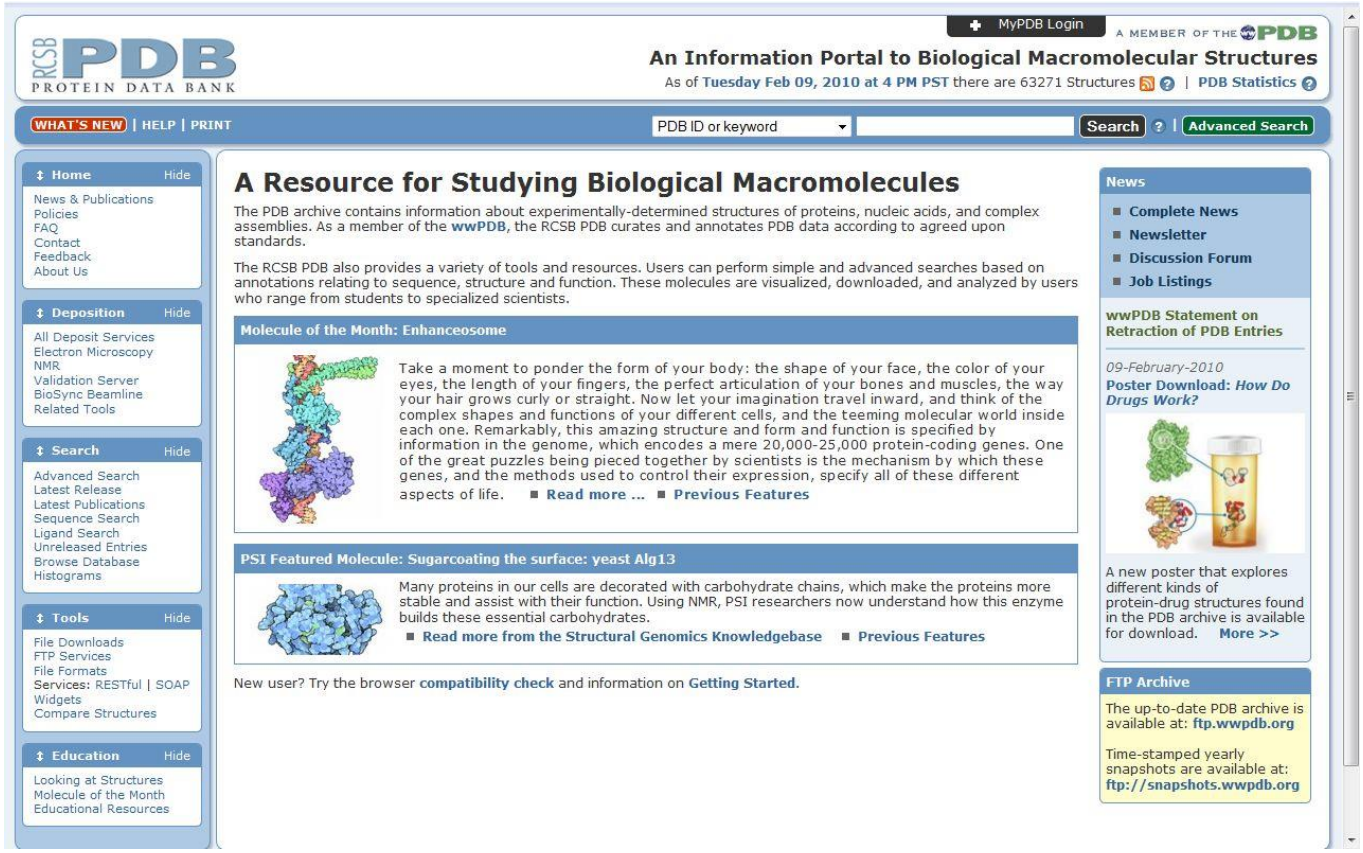
## Função pode ser ativada ou bloqueada

# Etapas do desenho racional de novos compostos

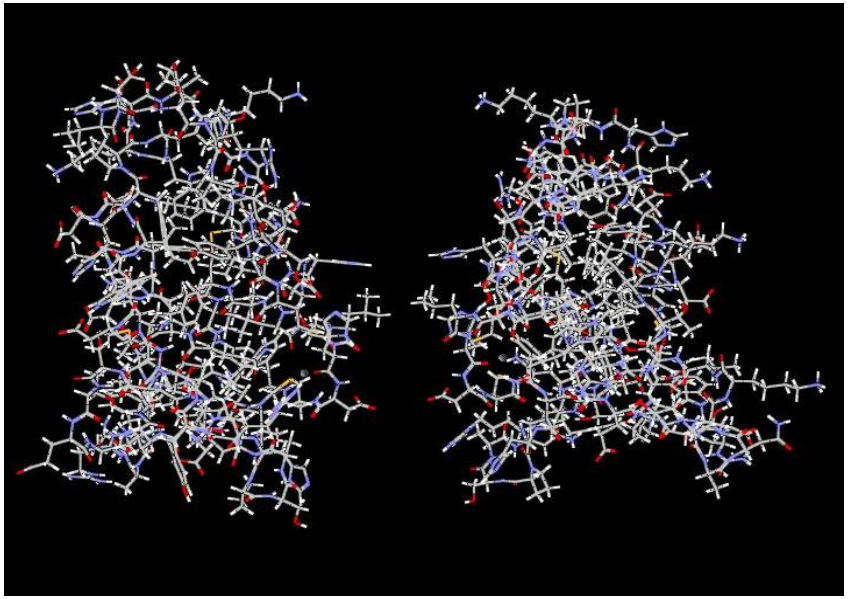


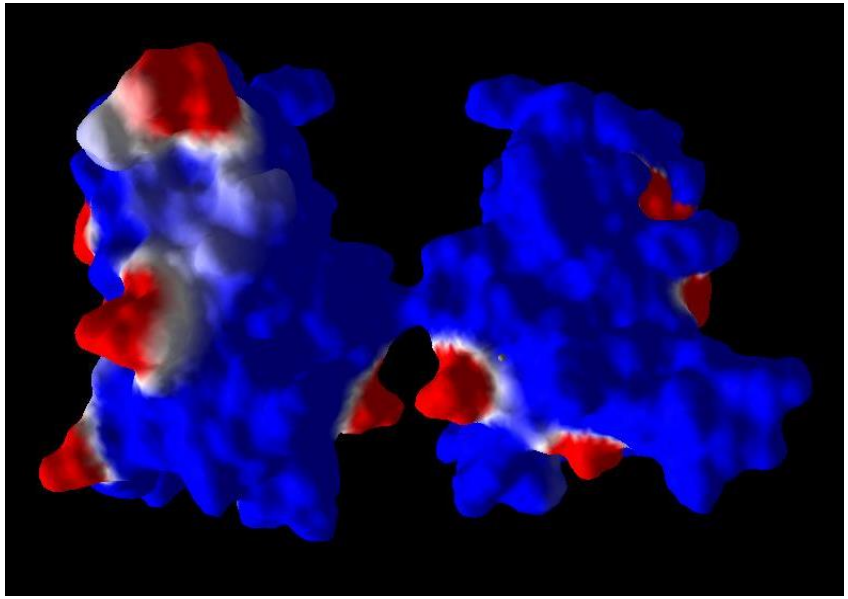
# Estrutura 3D

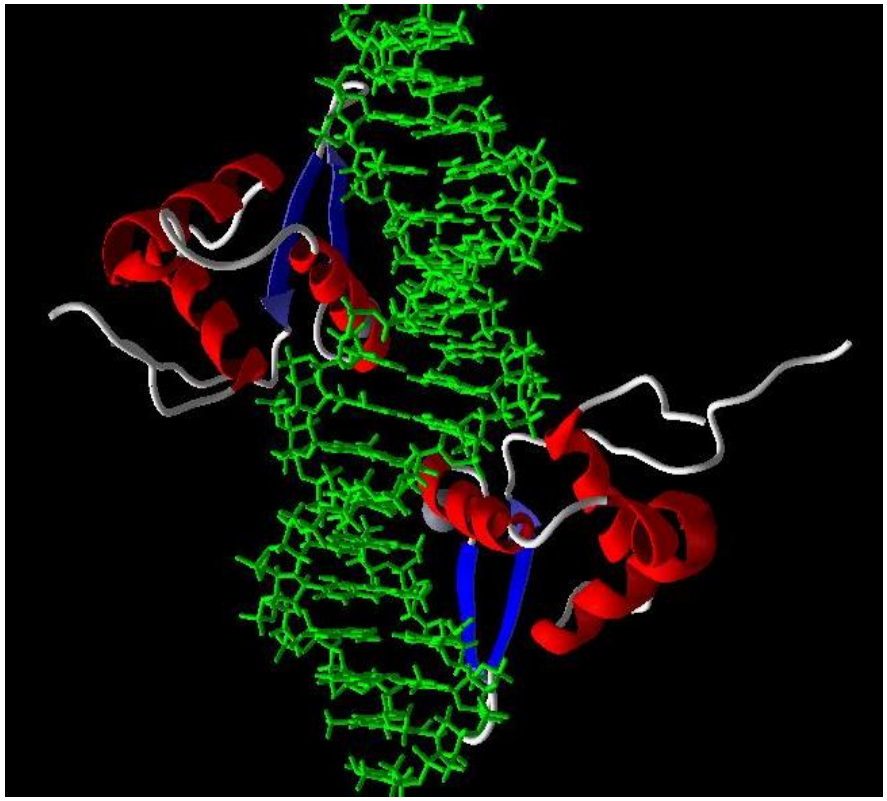
## Bancos de acesso público



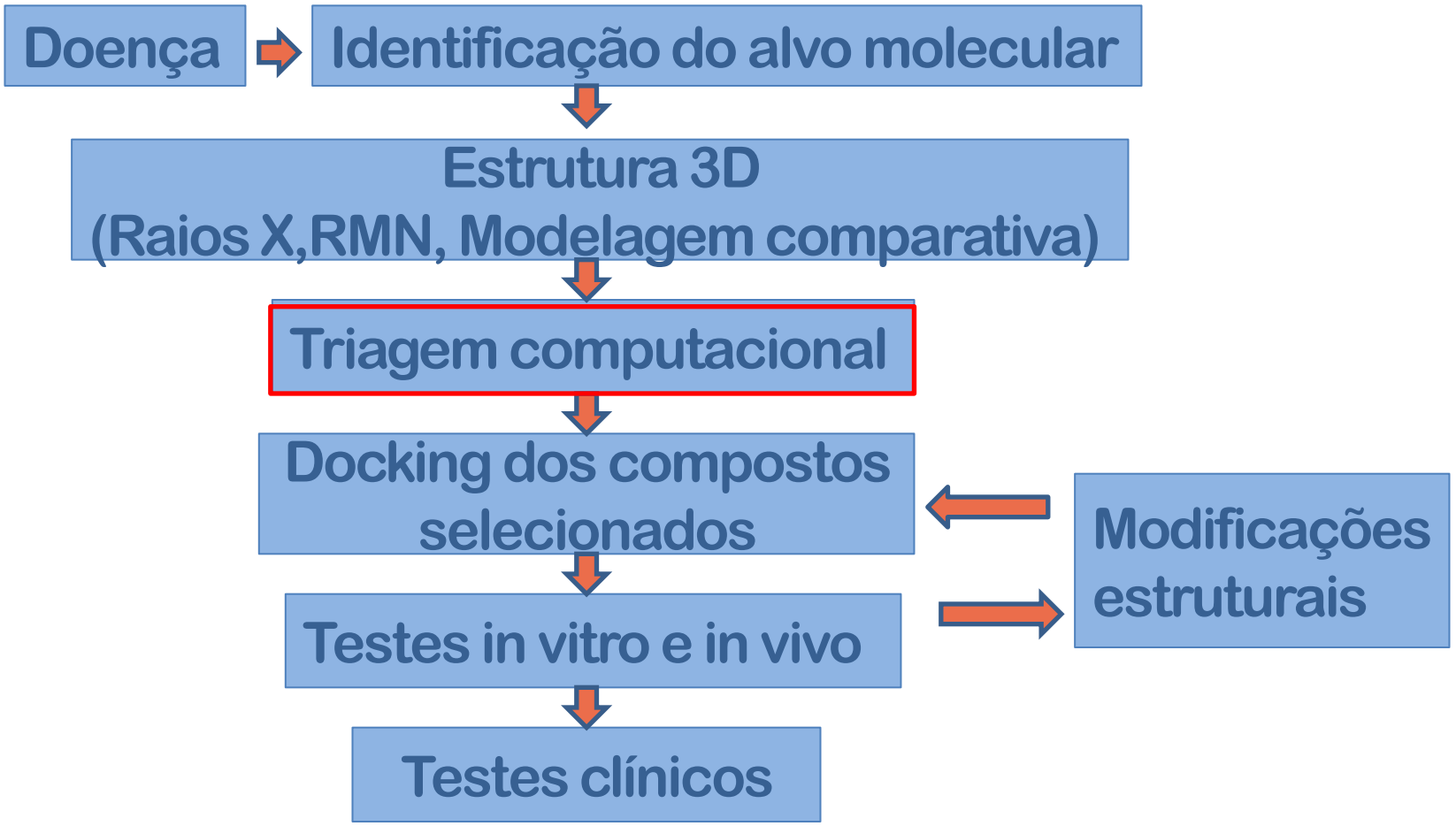
# Visualização do alvo molecular







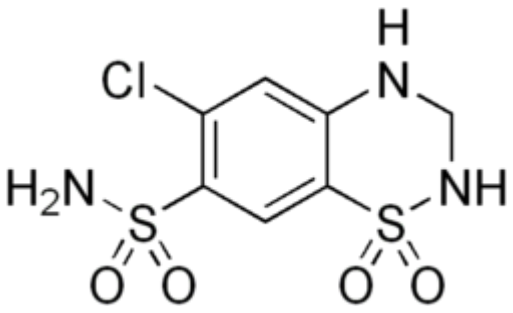
# Etapas do desenho racional de novos compostos



# Triagem computacional

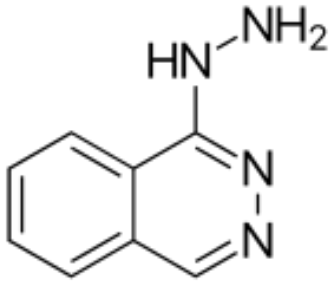
## Possíveis tratamentos anti-hipertensivos

### Diuréticos



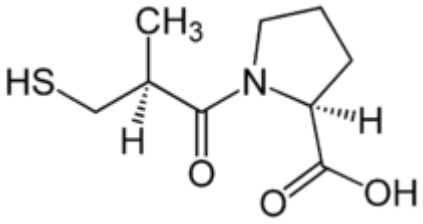

Tiazidas

### Vasodilatadores

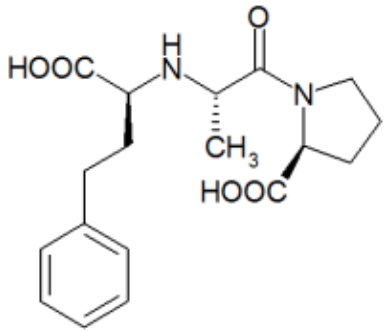



Hidralazina

### Inibidores da enzima conversora de angiostensina

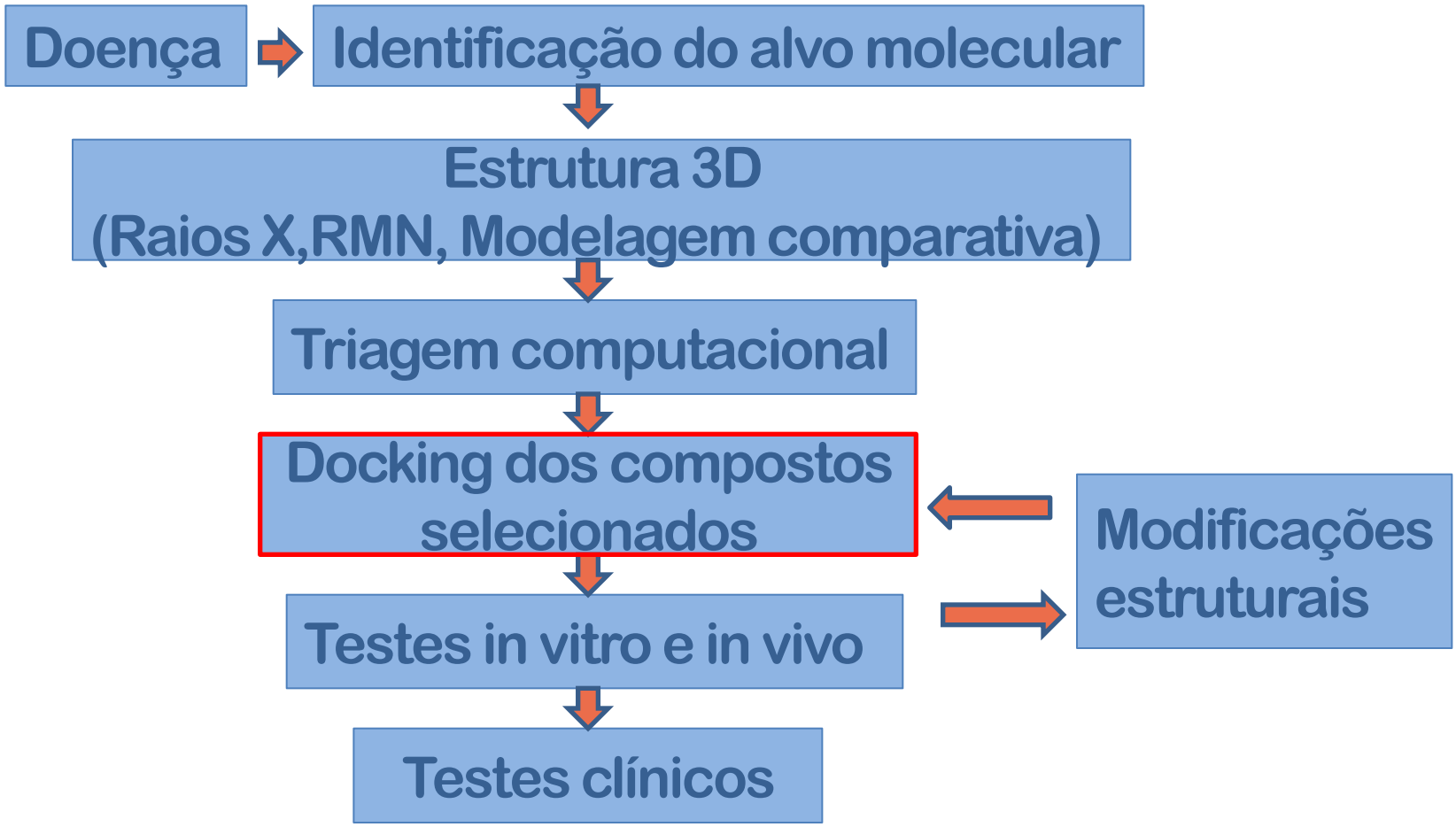



Captopril




Enalapril

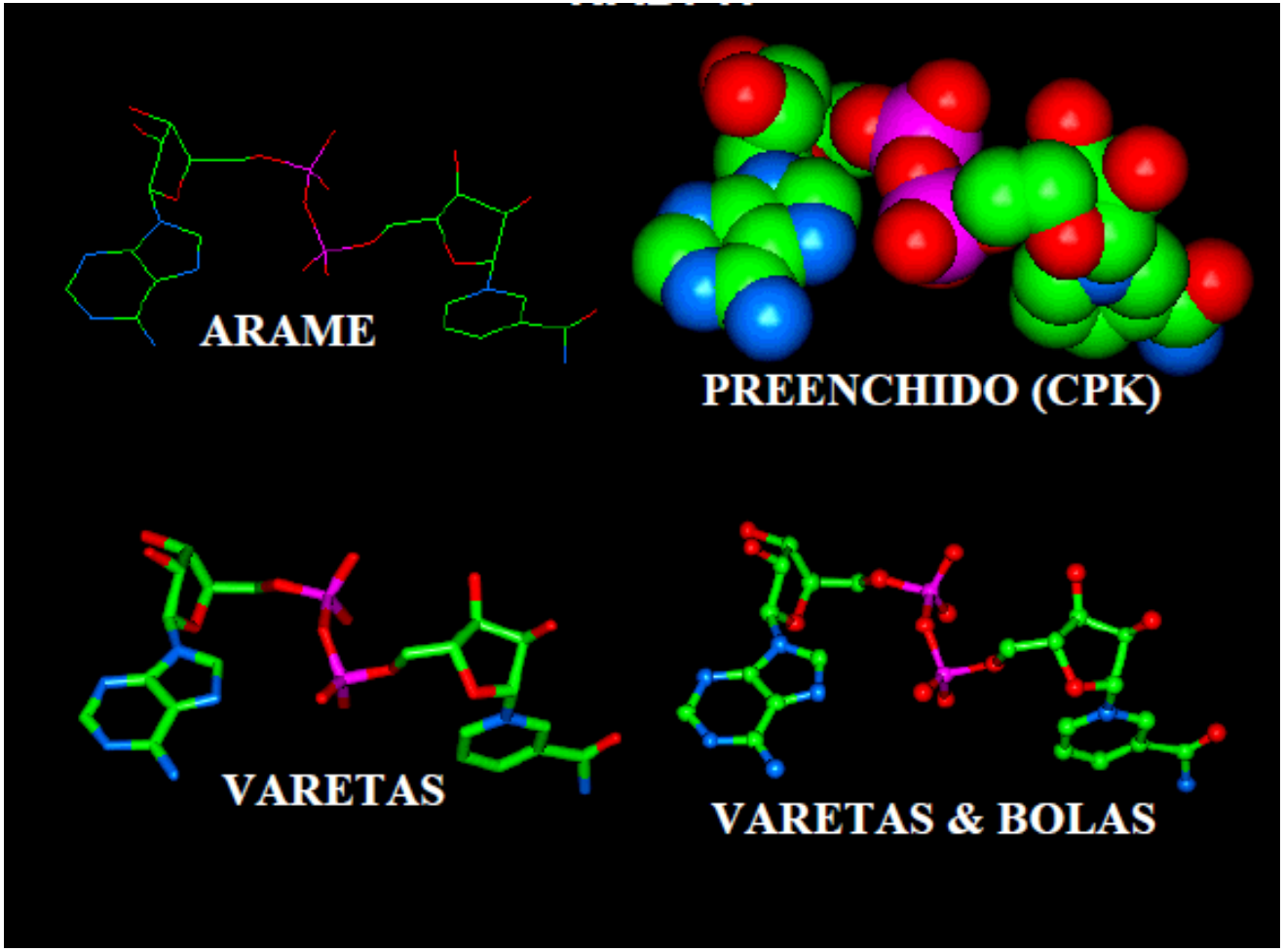
# Etapas do desenho racional de novos compostos



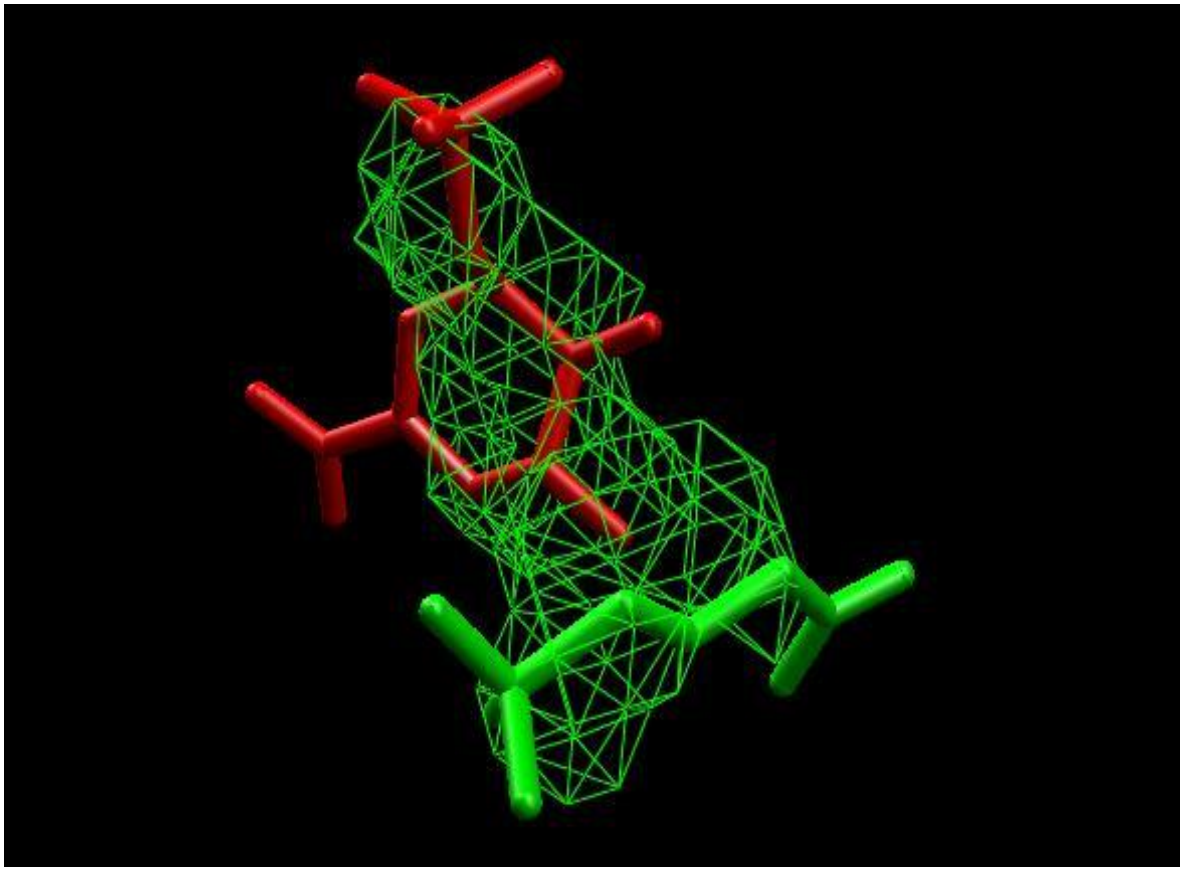
# Docking

**Identificar :**
**1) conformação do ligante**
**2) afinidade de ligação receptor-ligante**

# Visualização do ligante



# Sítio de ligação do ligante

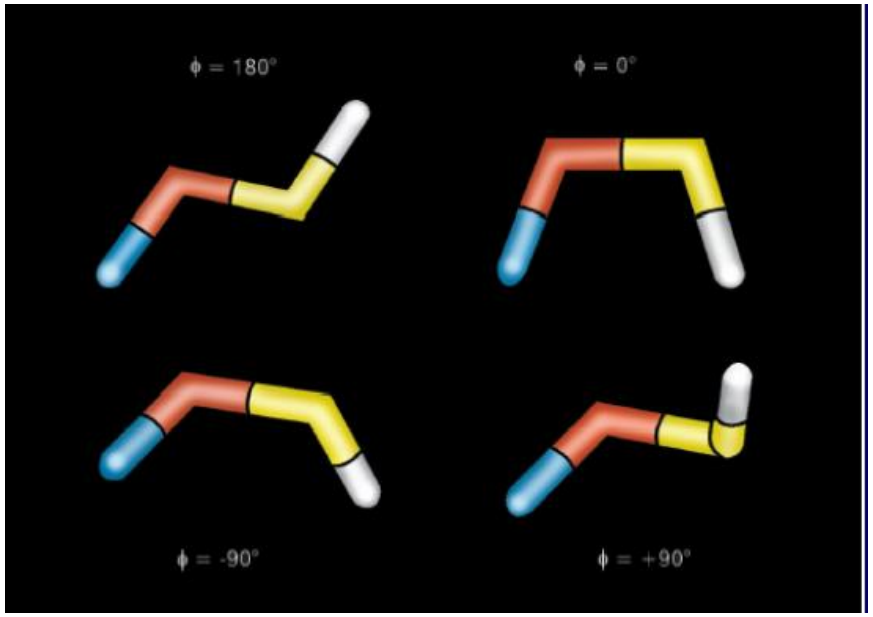


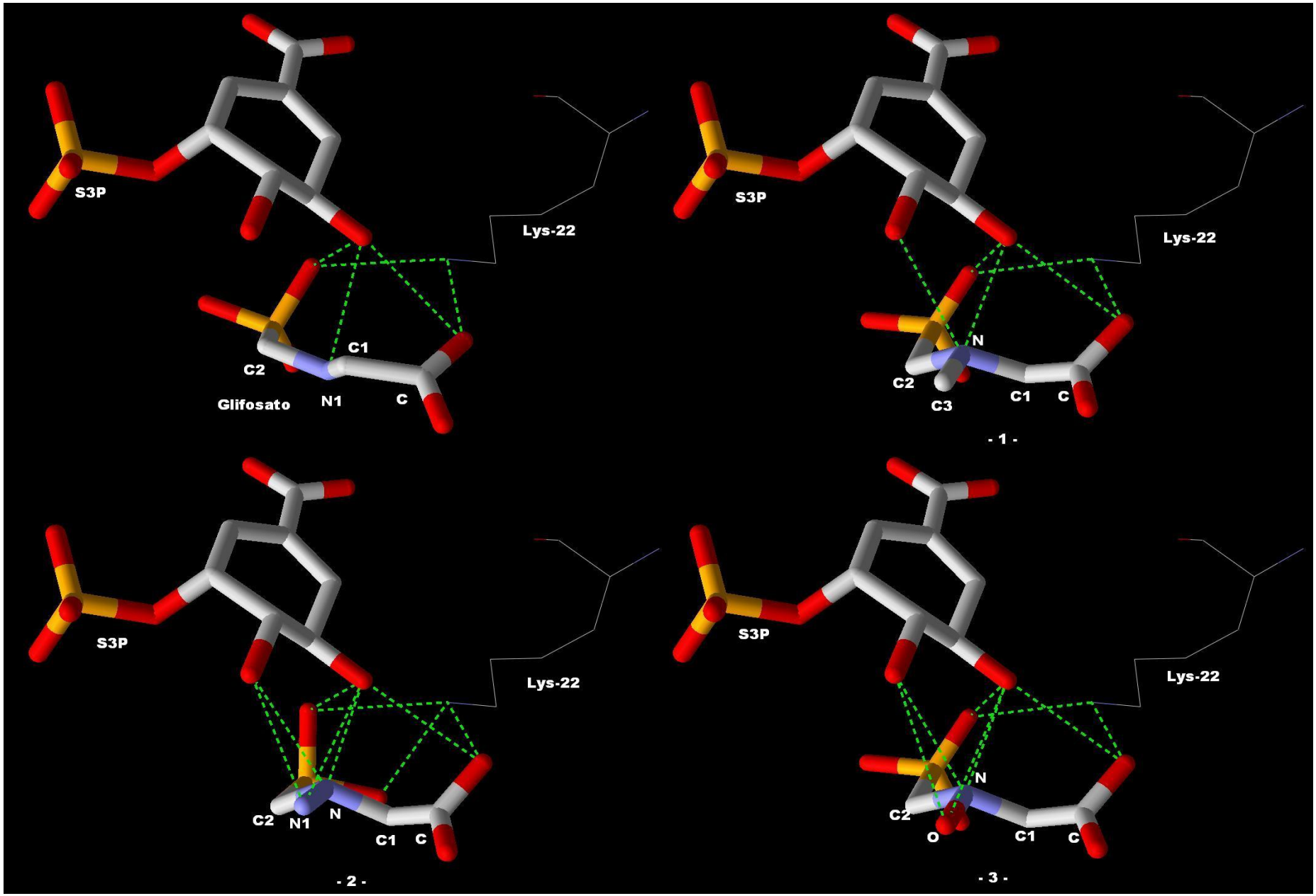
# Análise conformacional

**Nem sempre molécula desenhada inicialmente estará em sua conformação de menor energia**

⬇

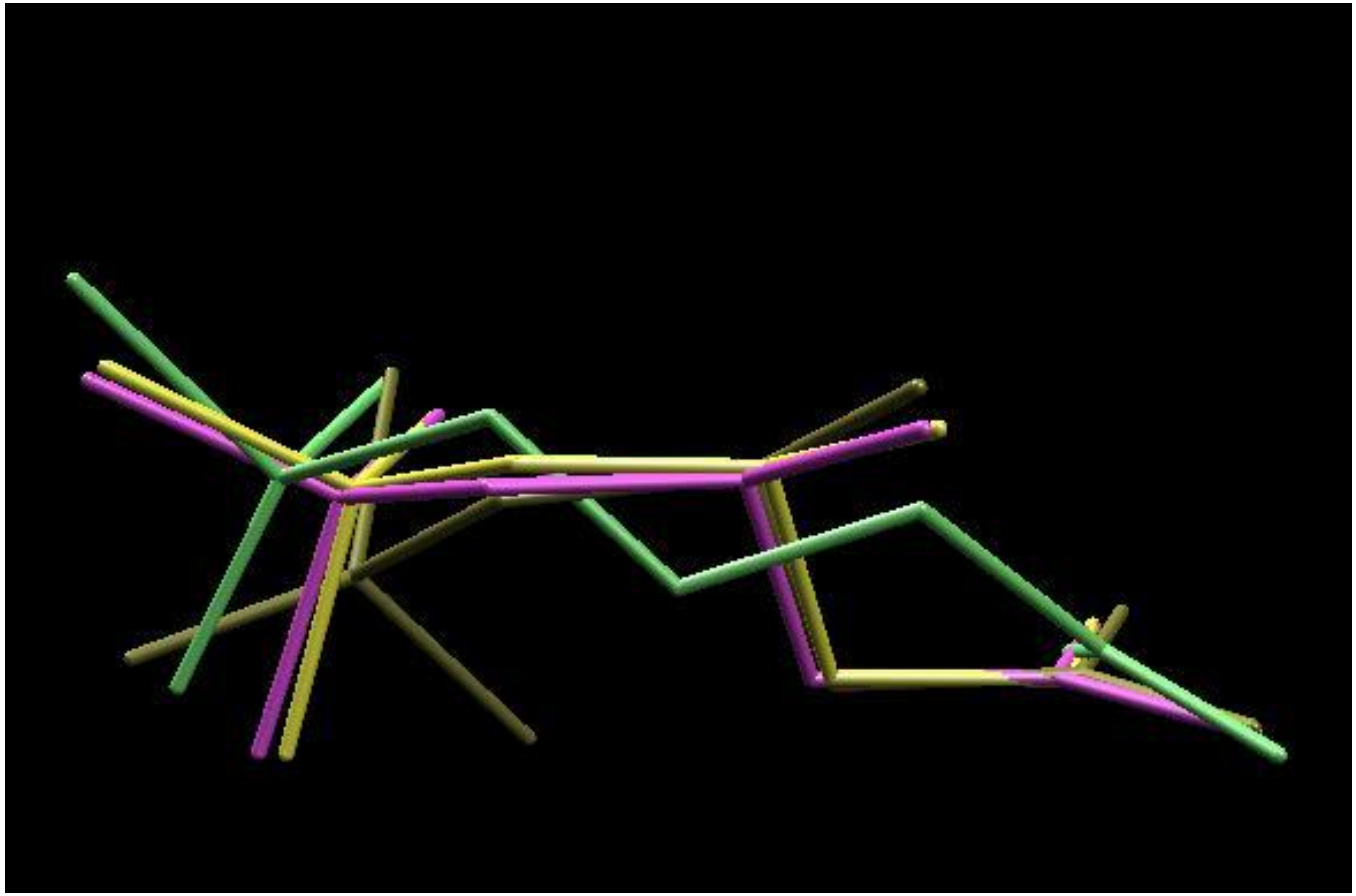
**Pesquisa necessária para encontrar conformação bioativa**



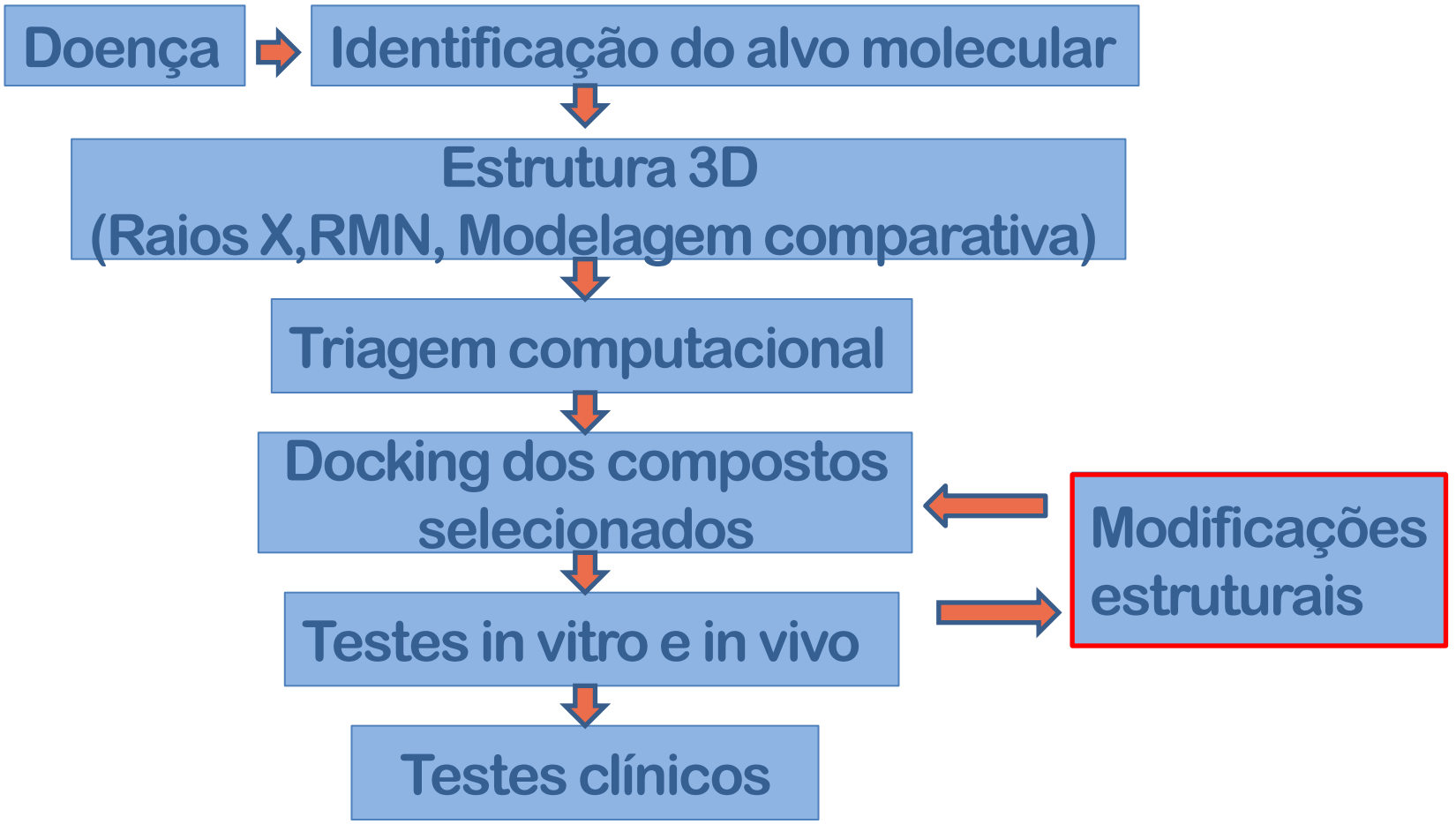



CAETANO, M.S. et al *Current Bioactive Compounds*, 2008

# Diferença conformacional

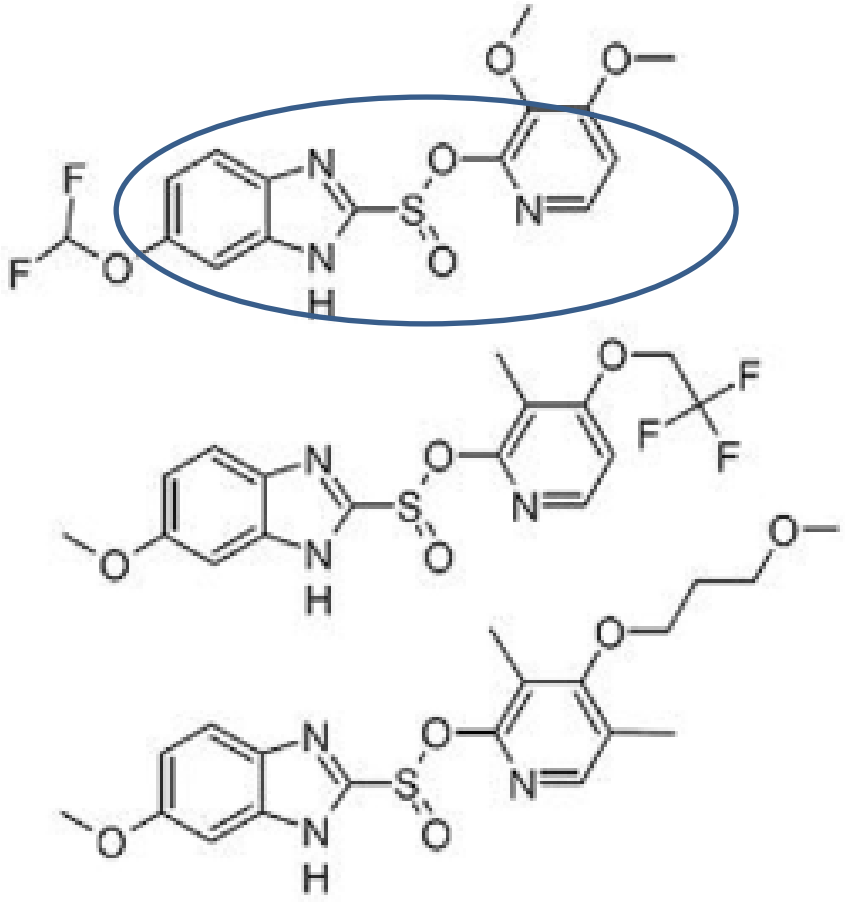


# Etapas do desenho racional de novos compostos

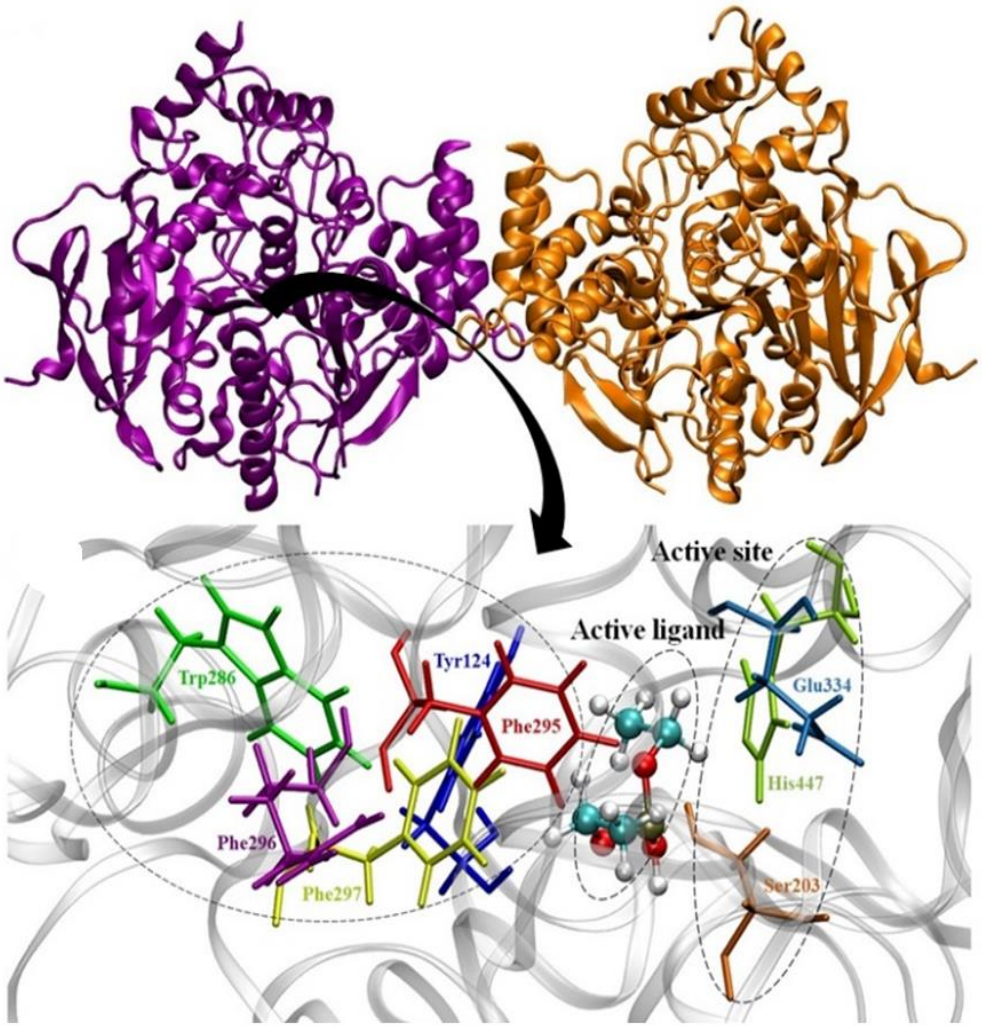


# Modificações estruturais

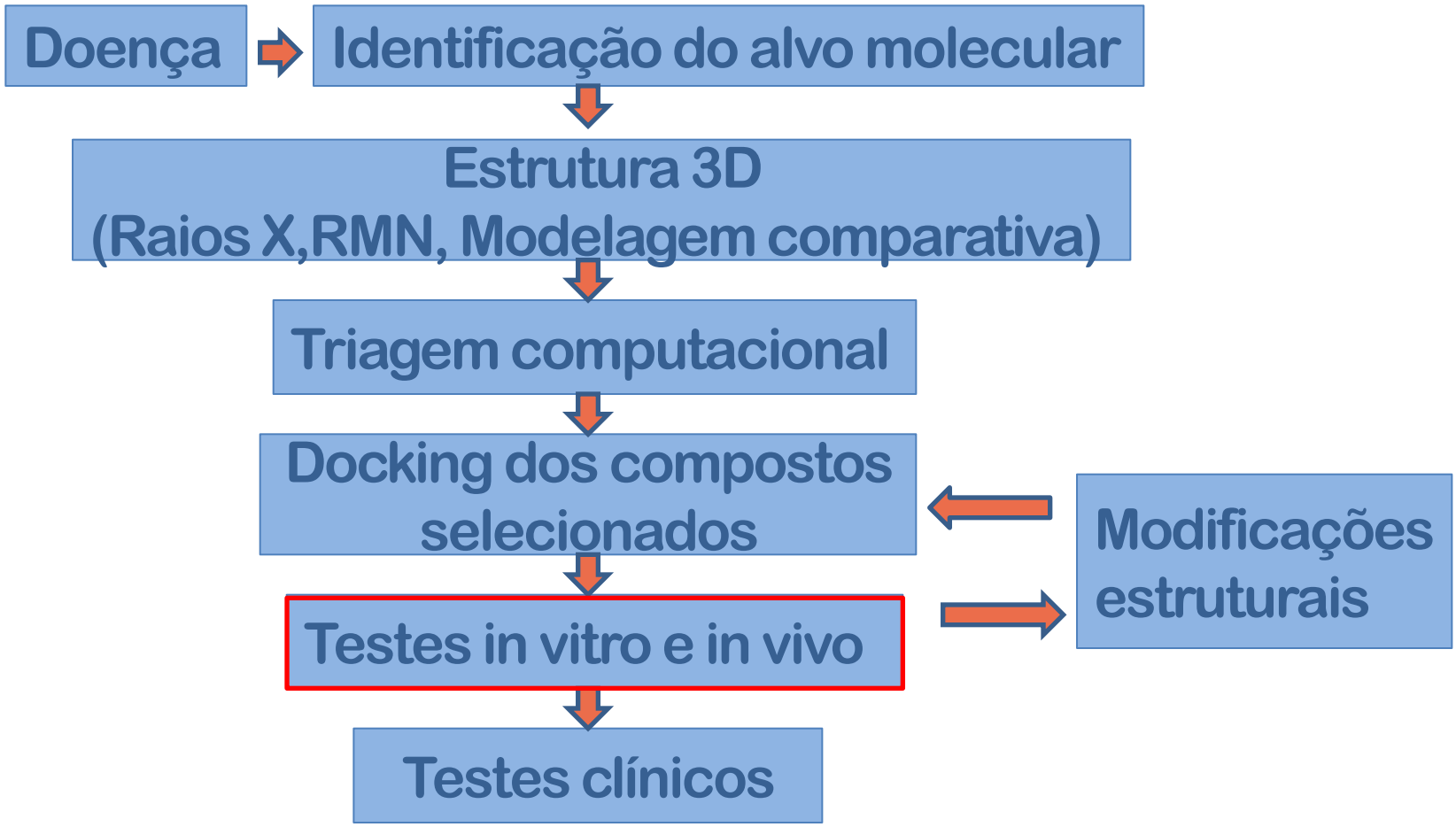
## Identificação de grupos farmacofóricos



# Interação fármaco-receptor



# Etapas do desenho racional de novos compostos



# Testes *in vitro* e *in vivo*

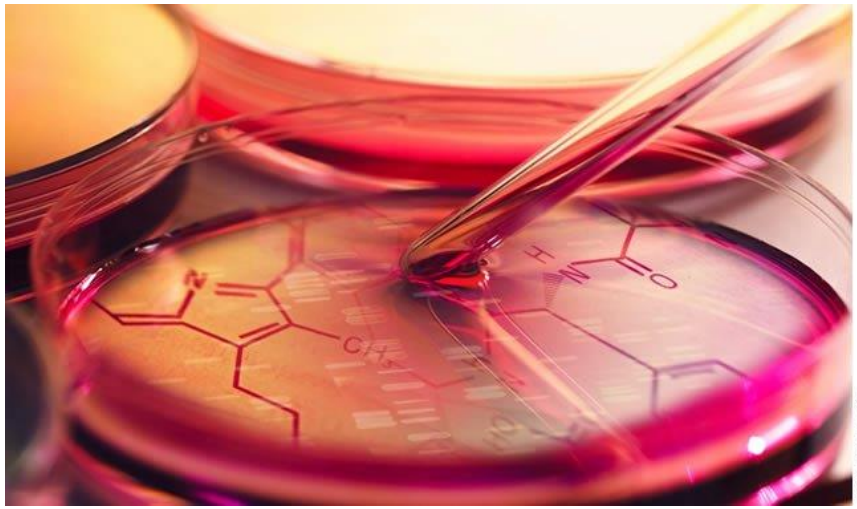


Foto Divulgação

# Etapas do desenho racional de novos compostos