

Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos: Uma Introdução

Sant'Anna, Carlos M. R.*

Rev. Virtual Quim., 2009, 1 (1), 49-57. Data de publicação na Web: 2 de Fevereiro de 2009

<http://www.uff.br/rvq>

Molecular Modeling Methods in the Study and Design of Bioactive Compounds: An Introduction

Abstract: This paper presents an introduction to the main methods used in molecular modeling calculations applied in the design of bioactive compounds. An introductory description of the two approaches methods predominantly used in molecular modeling studies is presented: the classical approach, which includes molecular mechanics and molecular dynamics; and the quantum mechanical approach, which includes *ab initio* and semi-empirical methods. We discuss how these methods can be applied to determine the molecular structure and properties from these compounds and how to make the best choice according to the problem being addressed.

Keywords: bioactive compounds design, molecular modeling, classical methods, quantum mechanical methods

Resumo

Este trabalho apresenta uma introdução aos principais métodos usados em cálculos de modelagem molecular aplicados no planejamento de compostos bioativos. É feita uma descrição introdutória dos métodos das duas aproximações usadas predominantemente em estudos de modelagem molecular: a aproximação clássica, que inclui os métodos da mecânica molecular e da dinâmica molecular, e a aproximação quântica, que inclui os métodos *ab initio* e semi-empíricos. É discutido como estes métodos podem ser aplicados para determinação da estrutura molecular e de propriedades decorrentes destes compostos e qual a melhor escolha de acordo com o problema a ser abordado.

palavras-chave: planejamento de compostos bioativos, modelagem molecular, métodos clássicos, métodos quânticos

*Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, UFRRJ, Rodovia BR465, km 7, 23970-000, Seropédica, RJ
E-mail para correspondência: santanna@ufrrj.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20090007](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20090007)

Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos: Uma Introdução

Carlos Mauricio R. Sant'Anna

Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, UFRRJ
Rodovia BR465, km 7, 23970-000, Seropédica, RJ
santanna@ufrj.br

Recebido em 6 de dezembro de 2008

1. Introdução

2. Os Modelos

2.1. Métodos Clássicos

2.1.1. Mecânica Molecular

2.1.2. Dinâmica Molecular

2.2. Métodos Quânticos

2.2.1. Métodos *ab initio*

2.2.2. Métodos Semi-Empíricos

2.2.3. Funcional de Densidade

2.2.4. Análise Populacional

2.3. Métodos comparativos

3. Conclusões

1. Introdução

A aplicação de métodos computacionais no estudo e no planejamento de compostos bioativos tem se tornado uma prática rotineira nos dias atuais. Do ponto de vista do planejamento, é importante destacar que, quando se fala do uso da modelagem molecular, não se pretende chegar a uma molécula bioativa simplesmente através do uso de programas de computador. O processo de desenvolvimento dessas moléculas, devido à sua complexidade, envolve necessariamente o trabalho de uma equipe multidisciplinar, que emprega um grande conjunto de métodos computacionais de modo sistemático de forma a *facilitar e otimizar* o processo de desenvolvimento de compostos bioativos, em uma constante troca de informações com grupos de síntese química e avaliação da atividade destes compostos.

Esses métodos computacionais podem ser usados como ferramentas do *planejamento racional de compostos bioativos*, assim chamado porque é orientado por uma hipótese racional sobre o

mecanismo de ação destes compostos.¹ A ação das moléculas bioativas é um fenômeno bastante complexo, mas um dos paradigmas da química medicinal é que essas moléculas têm seus efeitos associados a interações ou até reações químicas com estruturas macromoleculares presentes no sistema vivo, proteínas, na sua grande maioria.¹ Caso estas proteínas sejam receptores celulares, as moléculas bioativas são classificadas como agonistas ou antagonistas de receptores; no caso das enzimas, estas moléculas atuam como inibidores enzimáticos.

O estabelecimento de interações intermoleculares é fundamental para que a molécula bioativa tenha seu efeito biológico ou farmacológico. Estas interações podem ser o principal determinante da ação da molécula bioativa ou podem ser complementadas por reações envolvendo aminoácidos da proteína-alvo, o que é característico das chamadas inibições enzimáticas irreversíveis. Neste último caso, o inibidor liga-se covalentemente à enzima, em geral no sítio responsável pela ação catalítica. Será usado, daqui em diante, o termo bioligante para designar

moléculas que têm sua atividade associada a algum tipo de interação com uma biomacromolécula.

Para que as interações ou as reações que ocorrem durante a ação dos bioligantes aconteçam, deve haver complementaridade estrutural entre a molécula do bioligante e a biomacromolécula. Esta complementaridade permite o estabelecimento de interações mais ou menos específicas, como interações dipolo-dipolo e íon-íon, ligações hidrogênio e forças de dispersão, que contribuem para a energia de interação entre o bioligante e a biomacromolécula. É justamente neste ponto que a modelagem molecular pode dar sua contribuição para o desenvolvimento de bioligantes, pois através dela pode se ter uma descrição detalhada da estrutura, das interações intermoleculares e, se for o caso, das reações químicas entre o bioligante e a biomacromolécula.

Duas aproximações podem ser exploradas para o planejamento de compostos bioativos: os métodos independentes do receptor/enzima e os métodos dependentes do receptor/enzima (figura 1). No primeiro caso, as interações com a biomacromolécula são consideradas indiretamente, através de modelos de correlação entre a atividade de compostos conhecidos e suas estruturas ou variáveis associadas a essas estruturas (como é o caso dos campos moleculares). São os métodos que compõem uma importante área do planejamento de compostos bioativos, a das relações quantitativas estrutura-atividade, conhecidas em geral pela sigla QSAR.

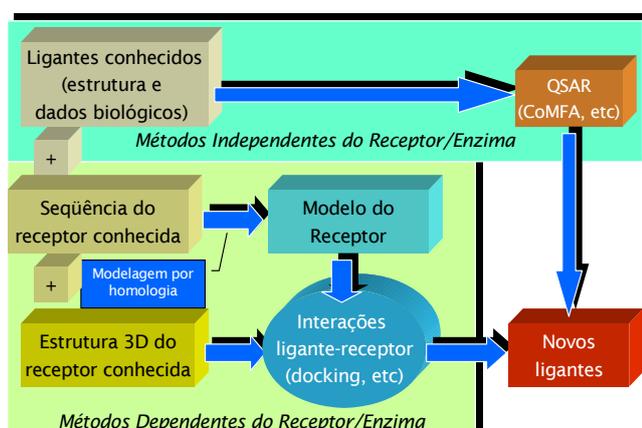


Figura 1. Descrição geral dos métodos para o planejamento de novos ligantes bioativos.

No segundo caso, as interações do bioligante com a biomacromolécula são consideradas explicitamente no processo de planejamento. Neste caso, a estrutura da biomacromolécula pode ser conhecida diretamente, através de dados experimentais (geralmente por cristalografia de raio-X) ou indiretamente, através de um procedimento de modelagem adequado (geralmente modelagem por homologia).

No entanto, dois fatores dificultam a descrição das interações bioligante/biomacromolécula: 1) a flexibilidade das estruturas da molécula do bioligante e da biomacromolécula, pois sofrem mudanças conformacionais durante a interação e 2) as moléculas de água que cercam o bioligante e a biomacromolécula devem ser deslocadas quando as duas moléculas vão interagir. Entretanto, esses dois fatores podem ser incluídos no modelo, mas representam uma carga computacional adicional elevada, que deve ser considerada na análise da relação custo/benefício da adoção dos vários modelos disponíveis.

O tema é amplo e não seria possível uma descrição de todos os aspectos da modelagem de compostos bioativos em um único artigo. A questão mais geral das definições, em língua portuguesa, dos termos usados no planejamento de fármacos por métodos computacionais já foi abordada em outro artigo.² Abordaremos nesta revisão uma descrição, em nível introdutório, dos métodos de modelagem de estruturas moleculares, que são a base para o desenvolvimento dos vários modelos para o planejamento de compostos bioativos.

2. Os Modelos

As duas aproximações que têm sido usadas predominantemente em estudos de modelagem molecular são a aproximação clássica, que inclui os métodos da mecânica molecular e da dinâmica molecular, e a aproximação quântica, que inclui os métodos *ab initio* e semi-empíricos. De modo geral, a escolha entre estas aproximações depende das propriedades que se deseja avaliar, da precisão desejada e da capacidade computacional disponível para a realização dos cálculos.

2.1. Métodos Clássicos

2.1.1. Mecânica Molecular

Na mecânica molecular, as moléculas são descritas como um conjunto de “átomos conectados”, ao invés de núcleos e elétrons, como acontece nos métodos quânticos. O modelo da mecânica molecular é justificável porque os parâmetros associados a conjuntos de átomos permanecem razoavelmente constantes entre estruturas diferentes, desde que o tipo e a hibridação dos átomos envolvidos sejam os mesmos.³ De fato, tabelas de distâncias e ângulos “normais” ou “naturais” de ligação, determinados experimentalmente, são facilmente encontradas na literatura de química. O que se faz no modelo da mecânica molecular é desenvolver o chamado campo de força, um conjunto de funções de energia que determinam penalidades energéticas para o afastamento da estrutura desses valores “normais”.³ A minimização de energia é um processo no qual através de um algoritmo matemático adequado busca-se reduzir em conjunto essas penalidades, ou seja, a energia, a um mínimo.

Um exemplo de umas das funções do campo de força é o termo de energia para o estiramento de ligações químicas; na região próxima ao mínimo, que é de maior interesse para a maioria dos estudos de modelagem molecular, uma simples função quadrática como a equação 1.1, é bastante adequada (figura 2):

$$E = \sum k_b (r - r_0)^2 \quad (1.1)$$

onde k_b é a constante de força associada a uma “mola” que representa a ligação química entre dois átomos e r_0 é a distância padrão para essa ligação química; o somatório inclui todos os pares de átomos quimicamente ligados do sistema molecular.

Vários outros termos precisam ser incluídos para uma descrição adequada da estrutura através deste modelo; os campos de força modernos têm dezenas de termos, incluindo termos que combinam duas ou mais funções (termos cruzados) e termos para interações eletrostáticas e de van der Waals entre átomos não ligados. Muitos campos de força estão disponíveis atualmente, diferindo principalmente quanto ao tipo de sistema mais adequado para serem usados e o número e tipo de funções de energia que compõe o campo; alguns exemplos de campos de força são o MM (MM2 e versões posteriores),⁴ e AMBER⁵ entre muitos outros.

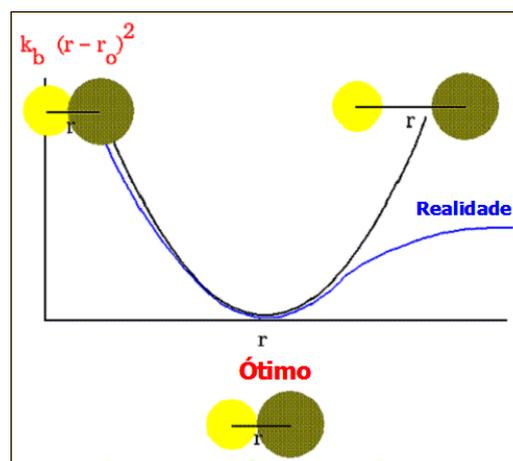


Figura 2. Energia em função da distância de ligação descrita pelo modelo da mecânica molecular em comparação com o comportamento real.

2.1.2. Dinâmica Molecular

Em sistemas reais, a energia cinética dos átomos permite que colisões intermoleculares e que mudanças conformacionais aconteçam a todo momento. Um modelo de trabalho que considera apenas a conformação de menor energia encontrada em um processo de minimização de energia de uma molécula bioativa tem limitações, visto que na temperatura da biofase a energia cinética disponível permitiria que muitas outras conformações fossem facilmente alcançadas.

A resolução das equações de movimento da dinâmica molecular representa a evolução no tempo dos movimentos moleculares, chamada trajetória, que pode ser usada para o estudo de propriedades que dependem do tempo, tais como a difusão, o dobramento de cadeias moleculares (como acontece no enovelamento de proteínas) e a distribuição de moléculas de solvente ao redor de um soluto, entre outros. Em um cálculo de dinâmica molecular, as moléculas, que têm uma certa energia cinética, podem superar barreiras de energia potencial, o que permite a exploração da superfície de energia potencial (SEP) na busca de outras conformações (ou distribuições, no caso de conjuntos de moléculas) estáveis.

Os cálculos de dinâmica molecular baseiam-se na resolução da equação do movimento de Newton para cada átomo i do sistema molecular,

$$F_i = m_i a_i \quad (1.2)$$

onde F_i é a força que causa a aceleração a_i em um átomo de massa m_i . A força pode ser obtida diretamente da derivada da energia potencial E com relação às coordenadas r_i dos átomos.⁶

O tratamento clássico só permite a resolução destas equações para sistemas com até duas partículas independentes. A resolução para sistemas maiores é feita com o uso de métodos numéricos. Se a posição no tempo t é $r(t)$, a posição após um intervalo de tempo curto Δt pode ser obtida pela seguinte série de Taylor:

$$r(t + \Delta t) = r(t) + \frac{dr}{dt} \Delta t + \frac{d^2r}{dt^2} \frac{\Delta t^2}{2} + \dots \quad (1.3)$$

A solução numérica então depende do conhecimento da posição $r(t)$, da velocidade dr/dt e da aceleração d^2r/dt^2 para cada átomo, além de aproximações para as contribuições de termos de maior ordem. O intervalo de tempo Δt de cada etapa da trajetória é um parâmetro de grande importância em um cálculo de dinâmica molecular. Primeiramente, Δt deve ser pequeno o suficiente para que a aceleração possa ser considerada constante neste intervalo; todavia, intervalos muito pequenos fariam com que os tempos de cálculo da trajetória completa se tornassem proibitivos. Na prática, o Δt usado é da ordem de 0,5 a 1 fs (1 fs = 10^{-15} s).

O tempo da trajetória avaliada é em geral curto, visto que a simulação de dinâmica é um processo computacionalmente bastante custoso. Para sistemas na faixa dos milhares de átomos, a maior parte das simulações se restringe às centenas de picossegundos (1 ps = 10^{-12} s), a menos que computadores com elevada capacidade de processamento sejam utilizados. Para sistemas menores, a trajetória pode em alguns casos alcançar a faixa dos nanossegundos.

Há programas de domínio público para cálculos de dinâmica molecular como, por exemplo, o Tinker⁷ e o GROMACS⁸.

2.2. Métodos Quânticos

O fenômeno de emissão de elétrons por superfícies metálicas ao serem iluminadas (o efeito fotoelétrico) foi explicado por Einstein ao considerar a luz incidente não como uma onda, mas como um conjunto de partículas discretas, cada uma com uma

energia proporcional à frequência da luz, de acordo com uma proposta anterior de Planck. Como ondas poderiam ter comportamento de partículas, de Broglie raciocinou que o elétron, até então considerado uma partícula, deveria ter também um *comportamento ondulatório*.⁹

Após esses trabalhos pioneiros, Schrödinger concluiu que só seria possível determinar corretamente a energia em um sistema atômico com a inclusão do comportamento ondulatório proposto por de Broglie para todas as partículas (núcleos e elétrons) que constituem esse sistema. Inicialmente, Schrödinger definiu uma função de onda, Ψ , que depende das coordenadas R de todos os núcleos e das coordenadas r de todos os elétrons do sistema. Em seguida, definiu o equivalente quanto-mecânico da equação clássica que determina a energia total E de um sistema como a soma das energias cinética T e potencial V :

$$[\hat{T} + \hat{V}]\Psi(R, r) = E\Psi(R, r) \quad (1.4)$$

Essa equação significa que, ao se aplicar os operadores energias cinética e potencial (que formam o operador Hamiltoniano) na função de onda, é obtida como resposta a própria função de onda multiplicada pela energia total do sistema.⁹ A resolução desta equação é bastante complicada e uma série de aproximações são necessárias para que ela possa ser aplicada para sistemas de interesse prático.

A aproximação de Born-Oppenheimer separa o movimento nuclear do movimento eletrônico, visto que a massa nuclear é várias vezes maior que a massa dos elétrons. Assim, os núcleos são assumidos em determinadas posições do espaço (coordenadas R fixas) e a equação de Schrödinger é resolvida apenas para os elétrons, descritos por uma função de onda puramente eletrônica, na presença do potencial produzido pelos núcleos "congelados". A melhor função de onda é obtida de tal forma que a energia seja um mínimo. A energia obtida assim é a energia eletrônica do sistema, calculada através de uma série de equações, chamadas *equações de Hartree-Fock*, onde se assume que cada elétron se move no campo médio produzido pelos demais elétrons e pelos núcleos.⁹

A energia eletrônica assim obtida, somada à energia de repulsão internuclear, produz a energia total. Na prática, as posições dos núcleos são modificadas por meio de algum algoritmo

adequado, resolvendo-se a equação de Schrödinger para os elétrons a cada conjunto de posições nucleares. As energias totais correspondentes a cada conjunto são comparadas até que a energia não varie entre duas estruturas consecutivas, dentro de um limite pré-determinado. Além disso, a primeira e a segunda derivadas da energia em função dos parâmetros da estrutura podem ser calculadas para se verificar se a energia da estrutura é um mínimo real da SEP.

Uma aproximação para representar a função de onda eletrônica em sistemas moleculares é usar uma combinação linear de funções de onda de um elétron estendidas por toda a molécula,

$$\Psi_M = \sum_i c_i \psi_{Ai} \quad (1.5)$$

onde Ψ_M é a função de onda molecular, ψ_{Ai} são funções de onda atômicas e c_i são coeficientes que permitem que se atribua “pesos” adequados para a participação de cada função atômica na função de onda molecular. Estas funções são chamadas de *orbitais moleculares (OM)*. A distribuição eletrônica em uma molécula segue os mesmos princípios da distribuição em átomos, ou seja, cada OM pode conter no máximo 2 elétrons, com *spins* opostos (princípio de Pauli).

Para sistemas de camada fechada, a questão do spin eletrônico não precisa ser considerada na resolução da equação de Schrödinger, já que os spins dos elétrons emparelhados nos OM duplamente ocupados se anulam mutuamente. Para sistemas com elétrons desemparelhados, como é o caso dos radicais livres, é necessário tratar de alguma forma a questão do spin. A forma mais comum é dividir os OM em 2 grupos, chamados alfa e beta, que são ocupados separadamente por elétrons com apenas um determinado spin. Para um sistema com um elétron desemparelhado, por exemplo, o número de orbitais alfa ocupados é uma unidade maior do que o número de orbitais beta. Esse método é chamado de UHF (do inglês *Unrestricted Hartree-Fock*).

A teoria de Hartree-Fock, onde cada elétron é considerado imerso no campo médio dos outros elétrons, não permite que os elétrons evitem um ao outro. Em sistemas reais, os movimentos eletrônicos são correlacionados numa certa extensão, de modo a minimizar a repulsão intereletrônica. A repulsão entre os elétrons pode ser incluída através de

métodos pós-Hartree-Fock, como os baseados na teoria da perturbação de Møller-Plesset (MPn).¹⁰

2.2.1. Métodos *ab initio*

Os programas quanto-mecânicos *ab initio* não incluem aproximações além das discutidas até aqui e representam os orbitais através dos chamados conjuntos de base.^{10,11} Um *conjunto de base mínimo* contém apenas um número de funções necessário para acomodar todos os elétrons de um átomo, por exemplo, uma função 1s para os átomos de hidrogênio e hélio, funções 1s e 2s para o lítio e o berílio e assim por diante. O maior problema do conjunto de base mínimo é a impossibilidade de se expandir ou contrair os orbitais para que se ajustem ao ambiente molecular.

Uma maior flexibilidade na descrição dos elétrons é conseguida com os chamados *conjuntos de base de valência dividida*, nos quais as funções que representam os elétrons de valência são divididas em dois componentes, um mais interno e compacto e outro mais externo e difuso. A introdução de funções de número quântico secundário maior (funções do tipo *p* para átomos de hidrogênio e funções do tipo *d* para os demais) nos chamados *conjuntos de base de polarização* permite que pequenos deslocamentos do centro de carga eletrônica em relação às posições nucleares sejam possíveis. Os *conjuntos de base contendo funções difusas* representam melhor sistemas aniônicos e estados excitados. Estes conjuntos são obtidos pela adição de orbitais *s* e *p* muito difusos para melhorar a descrição de pares de elétrons de alta energia.

Há programas gratuitos que permitem cálculos *ab initio* com essas e outras funções de base, como o GAMESS.¹²

2.2.2. Métodos Semi-Empíricos

A equação de Schrödinger é uma equação diferencial e sua resolução envolve a avaliação de um grande número de integrais. No caso de cálculos com métodos *ab initio*, o número de integrais cresce aproximadamente com a quarta potência do número de funções de base, chegando a alguns milhões mesmo para moléculas pequenas. Nos métodos quânticos semi-empíricos, a negligência de um grande número dessas integrais foi a solução adotada para economizar tempo de máquina e também reduzir a quantidade de memória

necessária nos cálculos. Um grande esforço foi dedicado na busca de métodos para a introdução de parâmetros empíricos ou previamente calculados na resolução da equação de Schrödinger que permitissem a eliminação do cálculo de algumas dessas integrais.¹³

Após os trabalhos pioneiros de Pople e colaboradores, Dewar e colaboradores desenvolveram uma série de programas com o objetivo de tornar acessíveis cálculos semi-empíricos de orbitais moleculares aos não especialistas. Além disso, os programas deveriam fornecer informações estruturais quimicamente precisas com um custo razoável de tempo de cálculo. Sem dúvida, os métodos semi-empíricos de maior uso até hoje foram o AM1 (*Austin Model 1* ou Modelo Austin 1)¹⁴ e o PM3 (*Parametric Method 3* ou Método Paramétrico 3)¹⁵. Ambos os métodos incorporam aproximações semelhantes, mas diferem nas suas parametrizações.

Os métodos semi-empíricos têm aplicação limitada a sistemas que contêm elementos para os quais foram desenvolvidos parâmetros correspondentes. No caso do método AM1, estes elementos são H, Na, K, Rb, Zn, Hg, B, Al, C, Si, Ge, Sn, N, P, O, S, F, Cl, Br e I; o método PM3 tem parâmetros para os mesmos elementos (exceto o B) e para outros elementos que não estão contidos no AM1: Be, Mg, Cd, Ga, In, Tl, As, Sb, Bi, Se e Te. A parametrização para estes métodos foi desenvolvida para reproduzir uma série de dados experimentais, incluindo geometrias de equilíbrio, calores de formação, momentos de dipolo e energias de ionização. Alguns destes métodos estão presentes em pacotes de programas de domínio público, como o popular programa de cálculo de orbitais moleculares MOPAC,¹⁶ e em muitos pacotes comerciais. Recentemente, foram apresentadas duas novas parametrizações do modelo semi-empírico, o RM1 (Recife Model 1)¹⁷ e o PM6 (*Parametric Method 6*)¹⁸, que disponibiliza parâmetros para 70 elementos da tabela periódica, incluindo metais de transição.

2.2.3. Funcional de Densidade

Um modelo alternativo ao baseado em orbitais moleculares é o modelo do funcional de densidade (DFT). Nestes modelos, considera-se que a energia de um conjunto de elétrons sob influência de um campo externo é um funcional único da densidade eletrônica. Esta dependência aparece em dois

termos da energia eletrônica, chamados funcional de troca e funcional de correlação.¹⁹ Como a energia é expressa como uma função de uma única "variável", a densidade eletrônica (que é função das 3 coordenadas cartesianas), as equações que resultam da aplicação deste modelo são mais simples do que as resultantes da teoria de Hartree-Fock, onde as "variáveis" são o conjunto de funções de onda de um elétron (que são funções de $3N$ variáveis, onde N é o número de átomos do sistema).

Alguns funcionais foram desenvolvidos a partir da mecânica quântica fundamental e outros a partir da parametrização de funções que melhor reproduzem resultados experimentais. Desse modo, pode-se dizer que há versões *ab initio* e semi-empíricas do modelo DFT. Atualmente, um dos modelos mais utilizados é o modelo do funcional de troca híbrido de 3 parâmetros de Becke e do funcional de correlação de Lee-Yang-Parr (B3LYP), devido à qualidade dos seus resultados, particularmente para moléculas orgânicas.

2.2.4. Análise Populacional

Além da energia e da estrutura molecular, os métodos quânticos permitem que outras quantidades úteis na análise do comportamento de bioligantes sejam obtidas. Os métodos de análise populacional fazem a "partição" da densidade eletrônica (DE) entre os átomos de um sistema. A DE define qual a fração dos elétrons que permanecem nos átomos após o estabelecimento das ligações químicas da estrutura molecular. Logo, a diferença entre a DE do átomo na molécula e o número de elétrons do átomo isolado define o que se considera a carga deste átomo na molécula. Há métodos alternativos para calcular a DE, que levam a resultados que concordam qualitativamente. Exemplos, na aproximação LCAO, são as *análises populacionais de Mulliken* e de *Löwdin*.²⁰

O potencial eletrostático $\phi(r)$ é definido como o trabalho para trazer uma carga unitária positiva do infinito até um determinado ponto do espaço. Mapas tridimensionais que representam a distribuição do potencial eletrostático na superfície molecular através de diferenças de cores são um recurso comum em pacotes de programas de modelagem molecular (Figura 3). Neste procedimento, define-se uma grade de pontos ao

redor da molécula, situada a uma distância adequada, que pode ser na superfície de van der Waals. O potencial eletrostático é então calculado, determinando-se a distribuição da energia de interação de uma carga pontual positiva com cada ponto da grade associada com a superfície molecular.

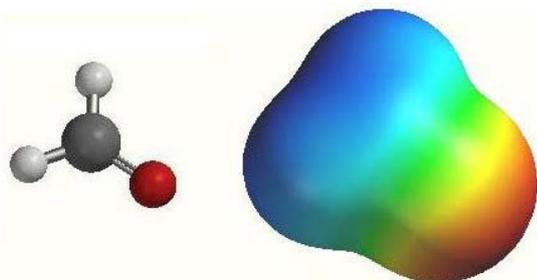


Figura 3. Formaldeído, otimizado com o método HF/3-21G* (esquerda), e sua superfície de potencial eletrostático (direita).

2.3. Métodos comparativos

Além dos métodos de modelagem baseados na avaliação da energia, métodos de modelagem por comparação com estruturas conhecidas têm aplicações importantes para o estudo de compostos bioativos. É o caso da *modelagem de proteínas por homologia*, visto que em muitos casos somente a seqüência primária de um receptor ou de uma enzima é conhecida. A modelagem do receptor/enzima permite que estudos de interação com os bioligantes sejam aplicados da mesma forma que no caso de estruturas tridimensionais 'reais' de proteínas.

Estes métodos utilizam um algoritmo de reconhecimento de moldes adequados em um banco de dados de estruturas tridimensionais de proteínas, que depende do reconhecimento da similaridade entre as estruturas. Então, a partir de um ou mais moldes, os resíduos de aminoácidos da proteína em estudo são montados para se criar um modelo primário da estrutura, que é posteriormente otimizado por um método de mecânica molecular, em geral. Naturalmente, quanto mais resíduos forem idênticos entre o molde e o modelo, melhor será a qualidade do modelo final.

Este procedimento pode ser feito em sítios de domínio público disponíveis na Internet, como o servidor Swiss-Model,^{21,22} ou através de programas específicos.

3. Conclusões

O número de programas que permitem o uso da modelagem molecular no estudo e no planejamento de compostos bioativos continua aumentando todos os anos. Contudo, quase todos dependem da determinação da estrutura e da energia moleculares e, portanto, têm um ou mais dos métodos discutidos nesse trabalho como ponto de partida.

Como escolher o melhor método de modelagem para um determinado problema? De modo simples, a escolha de um ou de outro método depende da consideração de três fatores principais: as quantidades que se deseja determinar, a precisão desejada (necessária) e a capacidade de cálculo disponível. Por exemplo, um estudo conformacional simples pode normalmente ser feito com um modelo de mecânica molecular, que é bastante rápido e apresenta resultados de boa qualidade, mas quando se está interessado em quantidades eletrônicas, como a densidade eletrônica ou a energia dos orbitais, ou então no estudo de reações químicas, onde ligações são quebradas e formadas, a escolha obrigatoriamente passa por um método quântico. Mas a precisão com que se quer que essas quantidades sejam obtidas determina qual o método quântico de escolha. Métodos semi-empíricos, em geral, produzem resultados menos precisos do que os métodos *ab initio*, por exemplo. Contudo, o uso de métodos mais sofisticados, necessariamente computacionalmente mais custosos, pode ser inviável dependendo do tamanho do sistema molecular e das características do equipamento disponível, como a memória e a velocidade do processador.

Essa escolha pode ser facilitada quando estão disponíveis dados experimentais de sistemas similares ao que se deseja estudar. A comparação destes dados com os resultados obtidos por métodos diferentes serve para mostrar o quão adequado é cada método, comparando-se a precisão com o tempo necessário para se obter os resultados. É comum em estudos de compostos bioativos que grandes coleções de estruturas precisem ser avaliadas e uma precisão excessiva pode comprometer um projeto de planejamento de novos bioligantes por causa do tempo envolvido nos cálculos. Muitas vezes, o maior desafio em um estudo de modelagem molecular aplicado no planejamento de compostos bioativos não é o uso dos seus métodos variados, mas sim desenvolver um

modelo de trabalho simples, capaz de levar a resultados com rapidez e qualidade suficiente.

Referências Bibliográficas

- ¹ Barreiro, E. J. e Fraga, C. A. M.; *Química Medicinal, As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, 2001.
- ² Sant'Anna, C. M. R., *Quim. Nova* **2002**, *25*, 505. [[CrossRef](#)]
- ³ Burkert, U. e Allinger, N. L. *Molecular Mechanics*. ACS Monograph no 177, American Chemical Society, Washington, 1982.
- ⁴ Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127 [[CrossRef](#)]; Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551 [[CrossRef](#)]; Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8566 [[CrossRef](#)]; Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8576 [[CrossRef](#)]; Allinger, N. L.; Chen, K.; Lii, J.-H. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 642 [[CrossRef](#)]; Nevins, N.; Chen, K.; Allinger, N. L. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 669 [[CrossRef](#)].
- ⁵ Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Case, D. A.; Singh, U. C.; Ghio, C.; Alagona, G.; Profeta, S.; Weiner, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 765 [[CrossRef](#)].
- ⁶ Leach, A. R. *Molecular Modelling, Principles and Applications*. Longman, Edinburgh, 1998.
- ⁷ Ponder, J. W. Tinker – Software Tools for Molecular Design, 2004.
- ⁸ Van Der Spoel, D.; Lindahl, E.; Hess, B.; Groenhof, G.; Mark, A. E.; Berendsen, H. J. *J. Comput. Chem.* **2005**, *26*, 1701 [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- ⁹ House, J. E. *Fundamentals of Quantum Chemistry*, Elsevier, San Diego, 2004.
- ¹⁰ Levine, I. N. *Quantum Chemistry*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, 1991.
- ¹¹ Clark, T. A. *A Handbook of Computational Chemistry*, Wiley, New York, 1985.
- ¹² Guest, M. F.; Bush, I. J.; van Dam, H. J. J.; Sherwood, P.; Thomas, J. M. H.; van Lenthe, J. H.; Havenith, R. W. A.; Kendrick, J. *Mol. Phys.* **2005**, *103*, 719 [[CrossRef](#)].
- ¹³ Young, D. C. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*, John Wiley & Sons, Inc, New York, 2001.
- ¹⁴ Dewar, M.J.S.; Zoebisch, E.F.; Healy, E.F.; Stewart, J.J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902 [[CrossRef](#)].
- ¹⁵ Stewart, J. J. P. *J. Comp. Chem.* **1989**, *10*, 209 [[CrossRef](#)].
- ¹⁶ Stewart, J. J. P. *MOPAC: A Semiempirical Molecular Orbital Program*. ESCOM, Leiden, 1990.
- ¹⁷ Rocha, G.B.; Freire, R.O.; Simas, A.; Stewart, J.J.P. *J. Comp. Chem.* **2006**, *27*, 1101 [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- ¹⁸ Stewart, J. J. P. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 1173 [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- ¹⁹ Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864 [[CrossRef](#)].
- ²⁰ Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc, New York, 1999.
- ²¹ Guex, N.; Peitsch, M. C. *Electrophoresis* **1997**, *18*, 2714 [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- ²² Schwede T.; Kopp J.; Guex N.; Peitsch, M.C. *Nucleic Acids Res.* **2003**, *31*, 3381 [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].