



Universidade Federal do Rio de Janeiro
FF-Departamento de Fármacos



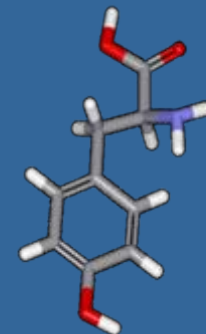
Curso: **MODELAGEM MOLECULAR**



Nelilma Correia Romeiro



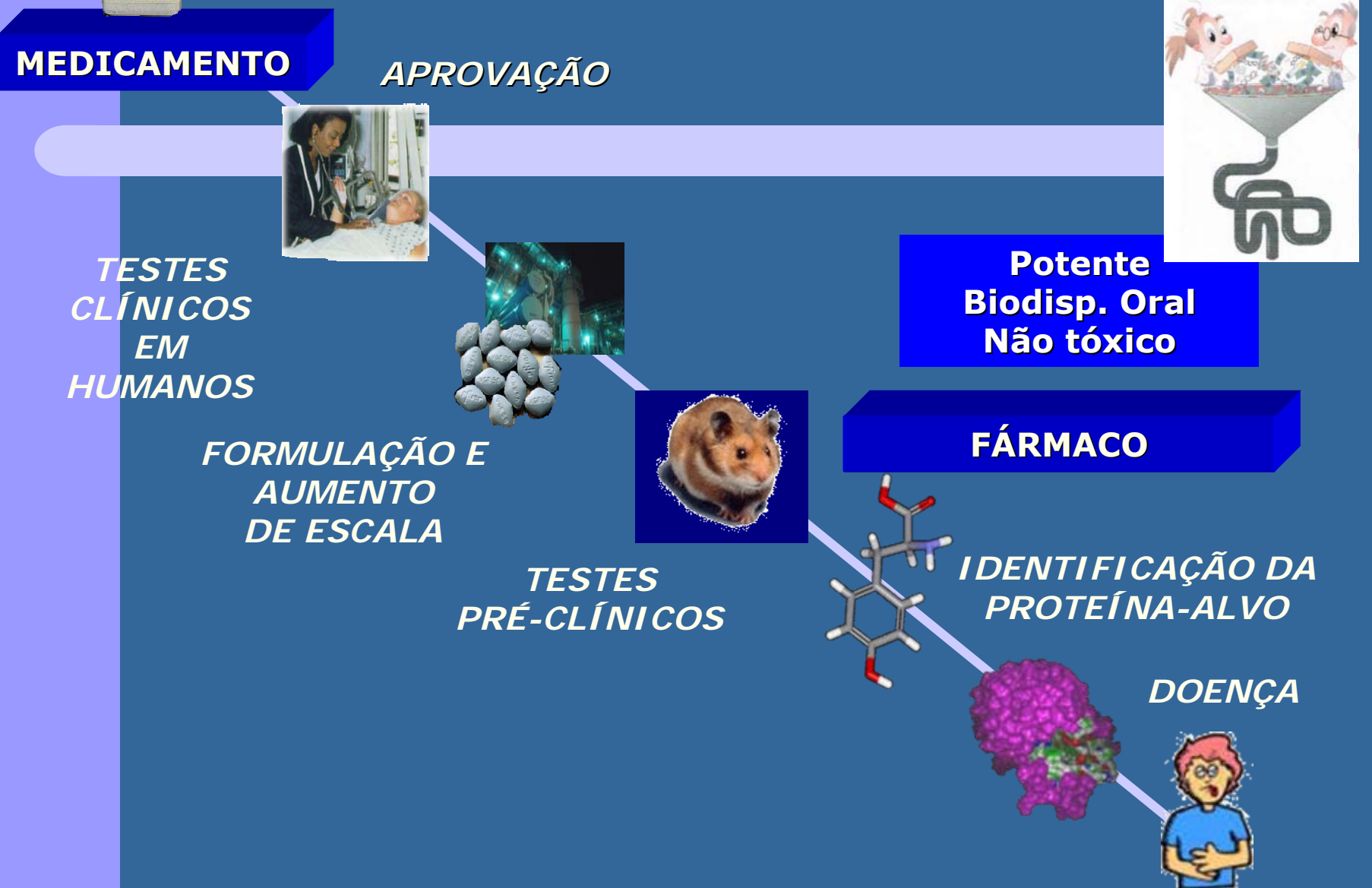
Fevereiro de 2007



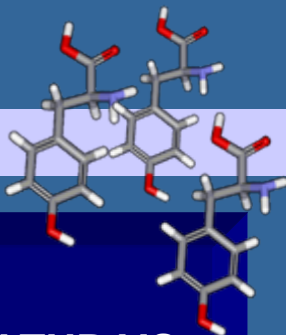
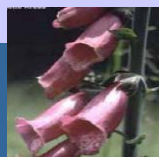
Módulo 1

- 1)- ASPECTOS GERAIS DA DESCOBERTA DE FÁRMACOS
- 2)- ENZIMAS E RECEPTORES; INTERAÇÕES INTERMOLECULARES COM LIGANTES-INIBIDORES
- 3)- MODELAGEM MOLECULAR: ASPECTOS GRÁFICOS
- 4)- MODELAGEM DIRETA: ESTUDOS DE *DOCKING*
- 5)- MODELAGEM INDIRETA: ESTUDOS DE QSAR

DESCOBERTA DE FÁRMACOS E O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS



PROCESSOS ENVOLVIDOS NA DESCOBERTA DOS FÁRMACOS



**PRODUTOS NATURAIS
MOLÉCULAS SINTÉTICAS**

PROTEÍNA-ALVO



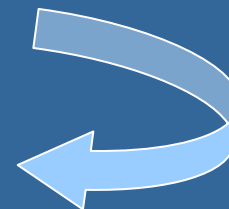
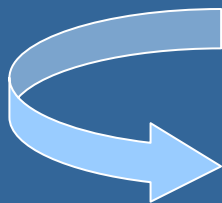
PLANEJAMENTO RACIONAL

**MÉTODOS CLÁSSICOS
MODELAGEM MOLECULAR**

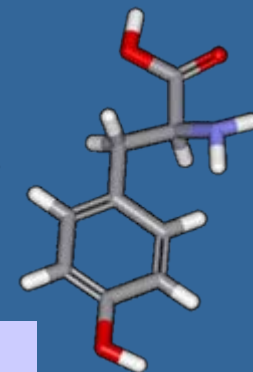
ENSAIOS BIOLÓGICOS



PROTÓTIPO DO FÁRMACO



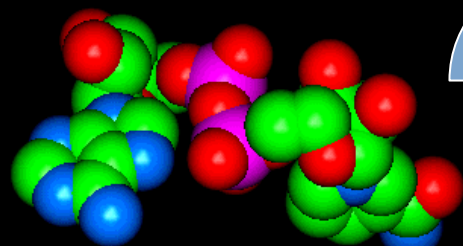
O QUE É A MODELAGEM MOLECULAR???



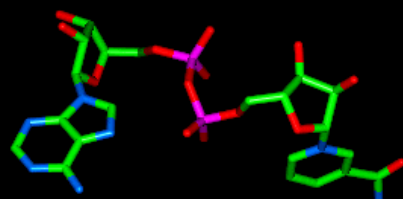
É O CONJUNTO DE TÉCNICAS USADAS PARA CRIAR MODELOS DE ESTRUTURAS E SIMULAR PROPRIEDADES UTILIZANDO LEIS CLÁSSICAS OU QUANTO-MECÂNICAS



MODELAGEM MOLECULAR: REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS



PREENCHIDO (CPK)

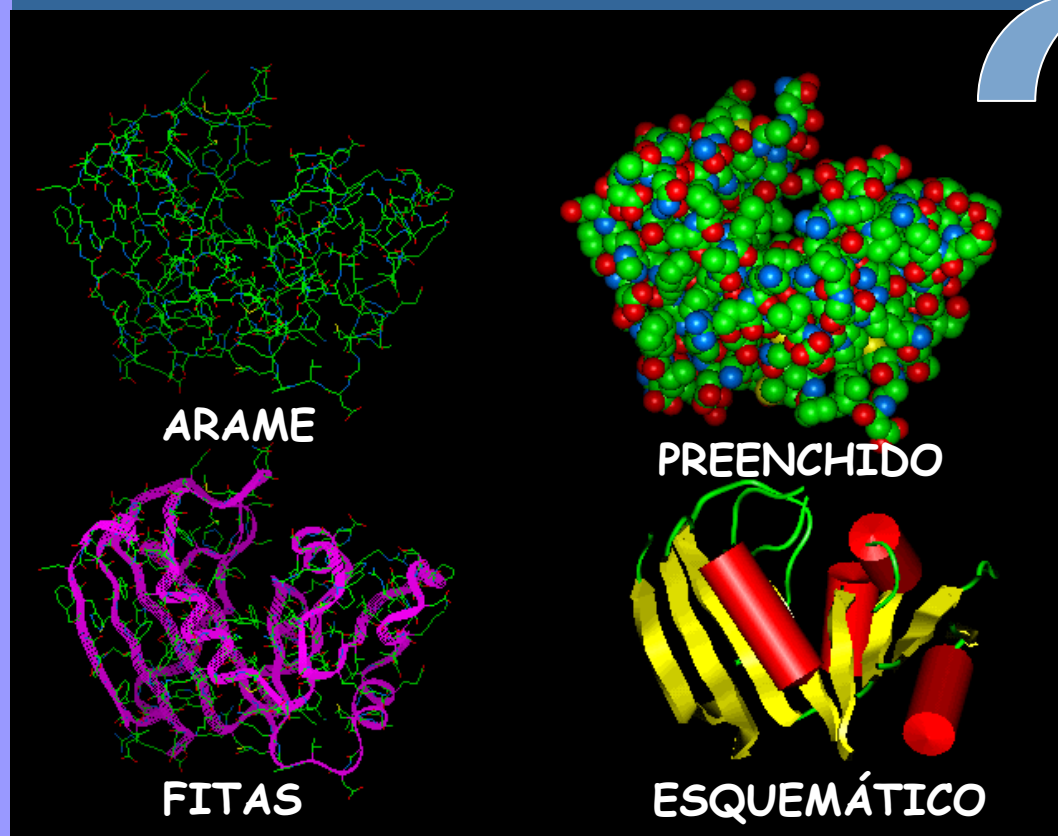


BOLA-PALITO

VISUALIZAÇÃO DO
VOLUME OCUPADO
PELOS ÁTOMOS NO
ESPAÇO

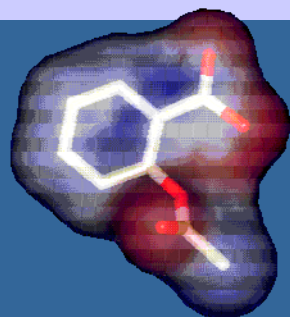
MICROMOLÉCULAS

MODELAGEM MOLECULAR: REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS



IDENTIFICAÇÃO
DE "CAVIDADES"
QUE PODEM SER
UTILIZADAS PARA O
PLANEJAMENTO DE
LIGANTES

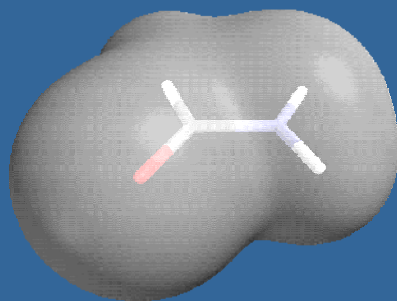
MODELAGEM MOLECULAR: REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS DE PROPRIEDADES



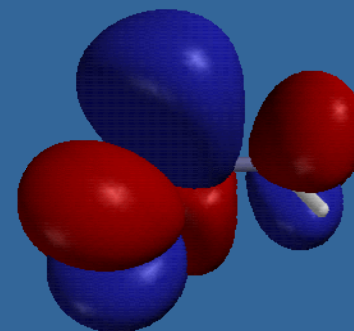
SUPERFÍCIE DE POTENCIAL
ELETROSTÁTICO



SUPERFÍCIE DE ACESSO
AO SOLVENTE



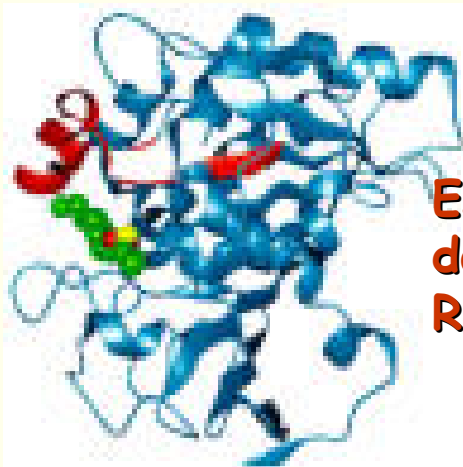
DENSIDADE
ELETRÔNICA



LUMO

ESTRATÉGIAS DE MODELAGEM MOLECULAR PARA O PLANEJAMENTO E OTIMIZAÇÃO DE FÁRMACOS

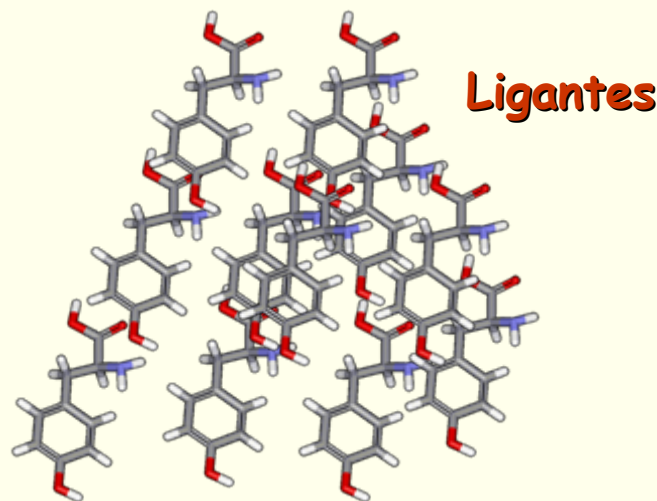
MODELAGEM DIRETA



Estrutura 3D
do
Receptor

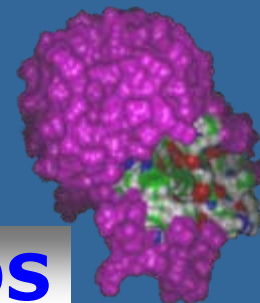
**SBDD: DOCKING
SCREENING VIRTUAL**

MODELAGEM INDIRETA



QSAR (2D, 3D, 4D, nD...)

MODELAGEM DIRETA: O BIORECEPTOR-ALVO
É CONHECIDO



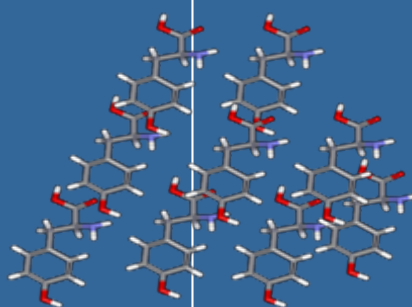
"DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS BASEADO NA ESTRUTURA"

**DOCKING
("SCREENING VIRTUAL")**

ESTRUTURA 3D DO RECEPTOR

CRISTALOGRAFIA DE RAIOS-X
MODELAGEM POR HOMOLOGIA

PESQUISA EM BIBLIOTECAS MOLECULARES



ENSAIOS BIOLÓGICOS

DESCOBERTA DE MOLÉCULAS BIOATIVAS

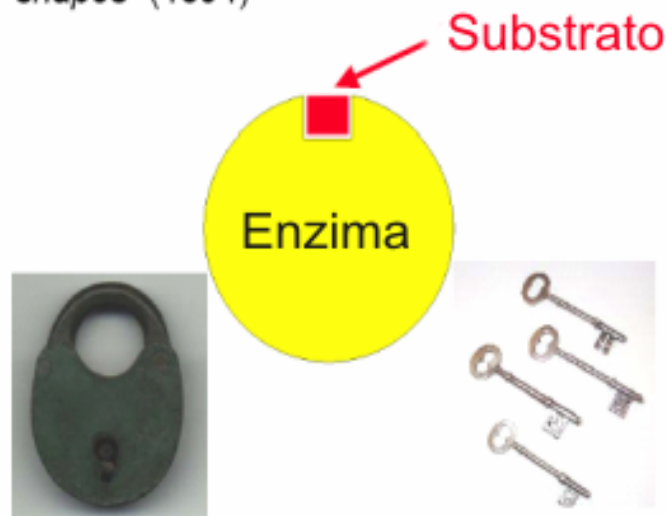
Princípio: Chave - Fechadura

Emil Fischer (1852 - 1919)



E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1894, 27, 2985.

"The specificity of an enzyme (the lock) for its **substrate** (the key) arises from their geometrically complementary shapes" (1894)

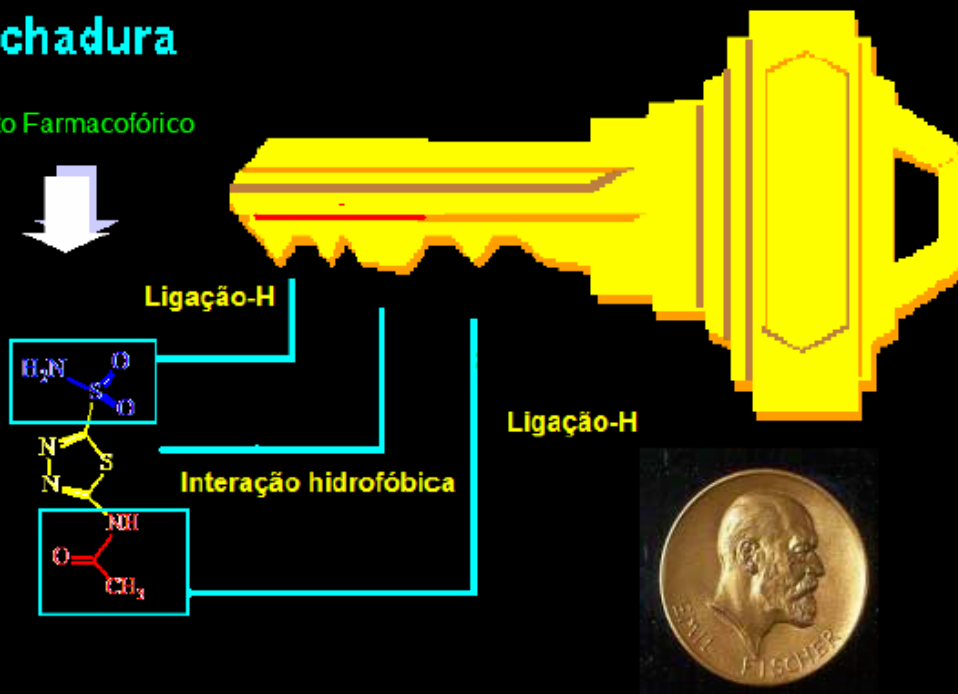


OBS: ATUALMENTE O CONCEITO EM USO É DE MAO-LUVA

INTERAÇÕES IMPORTANTES PARA A FORMAÇÃO DO COMPLEXO LIGANTE-RECEPTOR (INIBIDOR/ENZIMA)

Complementaridade do modelo Chave-fechadura

Grupamento Farmacofórico



Barreiro, E.J.

BASE TEÓRICA PARA FORMAÇÃO DO COMPLEXO LIGANTE-RECEPTOR:

A ENERGIA LIVRE DE GIBBS

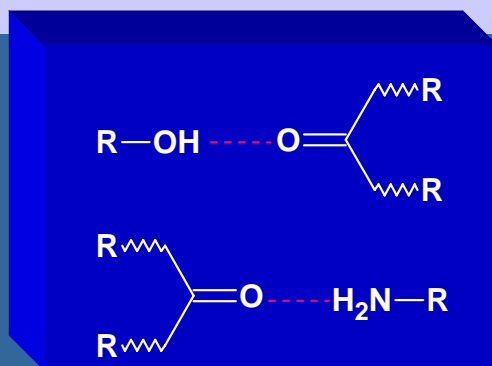
$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta H - T\Delta S = -RT \ln K_a$$

GOVERNA A
INTERAÇÃO
ENTRE O LIGANTE
(INIBIDOR) E O
RECEPTOR (ENZIMA)

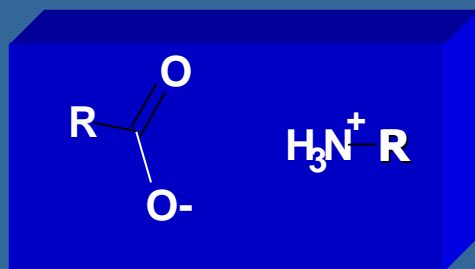
ΔH (INTERAÇÕES POR LIGAÇÃO HIDROGÊNIO,
HIDROFÓBICAS, CÁTION- π , etc. ALÉM DAS
ENERGIAS DE DESSOLVATAÇÃO

ΔS (ENERGIAS TRANSLACIONAL, ROTACIONAL,
CONFORMACIONAL E VIBRACIONAL)

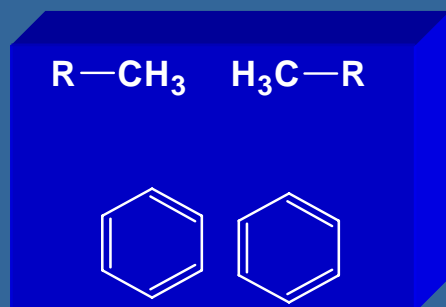
PRINCIPAIS INTERAÇÕES INTERMOLECULARES NÃO-COVALENTES E CONTRIBUIÇÃO PARA O ΔG



LIGAÇÃO HIDROGÊNIO
(0,5-7,0 kcal/mol)



INTERAÇÕES IÔNICAS
(5-10,0 kcal/mol)



**INTERAÇÕES
HIDROFÓBICAS**
(0,1-5,0 kcal/mol)

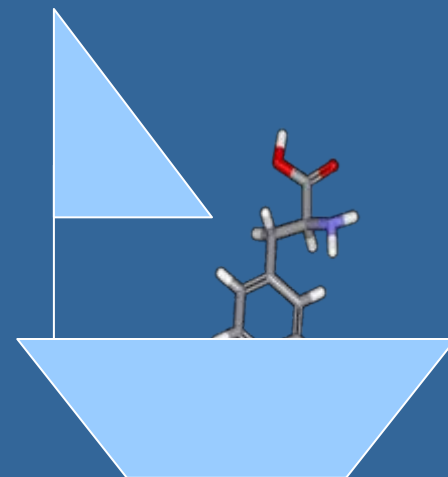
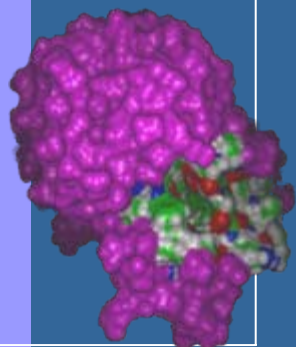


ELABORAÇÃO DE ESTUDOS DE MODELAGEM MOLECULAR BASEADOS NA ESTRUTURA DO RECEPTOR (SBDD)

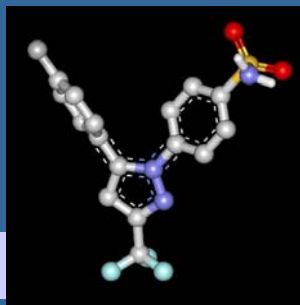
- 1- BOA RESOLUÇÃO DA ESTRUTURA CRISTALOGRÁFICA (~2,5 Å ou inferior)
- 2- ESTRUTURAS CRISTALOGRÁFICAS COM BOA SIMILARIDADE 3D (**MOD. POR HOMOLOGIA**)
- 3- "**DOCKING**" MANUAL OU AUTOMÁTICO

PROGRAMAS DE **DOCKING**:
FLEX, FlexE
DOCK
AUTODOCK
GOLD

DOCKING: ATRACAMENTO MOLECULAR



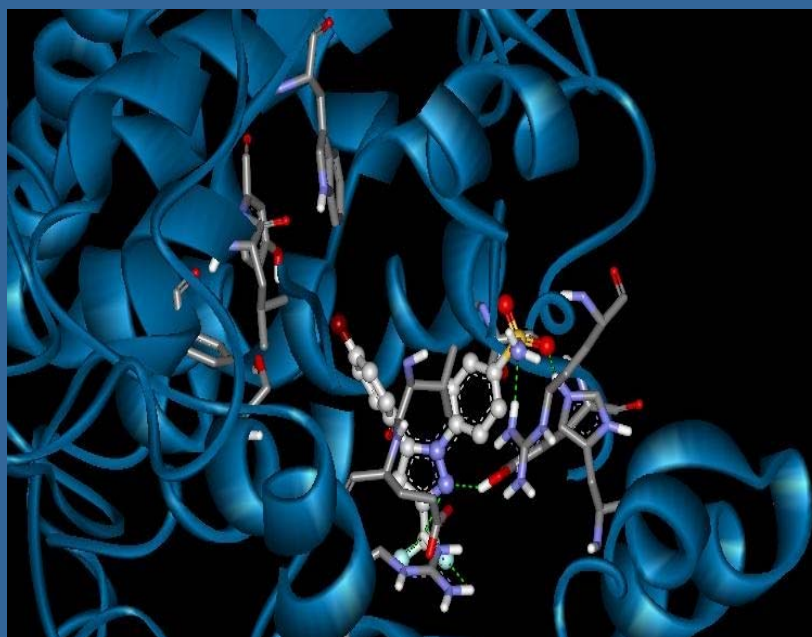
DOCKING: ATRACAMENTO MOLECULAR



LIGANTE/INIBIDOR



RECEPTOR/ENZIMA



COMPLEXO LIGANTE-RECEPTOR

Docking - Aplicações

- Otimização do protótipo

- *Screening* Virtual:

Pesquisa por compostos ativos **in silico**

- **Vantagens:**

Custo

Teste do composto virtual antes da síntese

- **Desvantagem:**

Validação experimental

EXEMPLOS DE DOCKING: PROGRAMA FLEXX

Assinalamento de cargas

CONSTRUÇÃO
DO
LIGANTE

PROTEIN DATA BANK (PDB)

DOWNLOAD DA
ESTRUTURA PROTÉICA
OU OBTIDA POR HOMOLOGIA

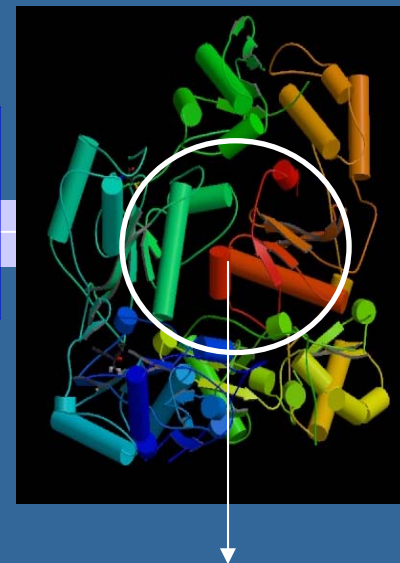
Preparação da proteína e
Assinalamento de cargas

"ANCORAMENTO" DOS
LIGANTES
NO SÍTIO

SELEÇÃO DA
ESTRUTURA
DE
REFERÊNCIA*

DETERMINAÇÃO
DO SÍTIO DE
LIGAÇÃO

PONTUAÇÃO DE ENERGIA ("SCORE")
ENERGIA LIVRE TEÓRICA

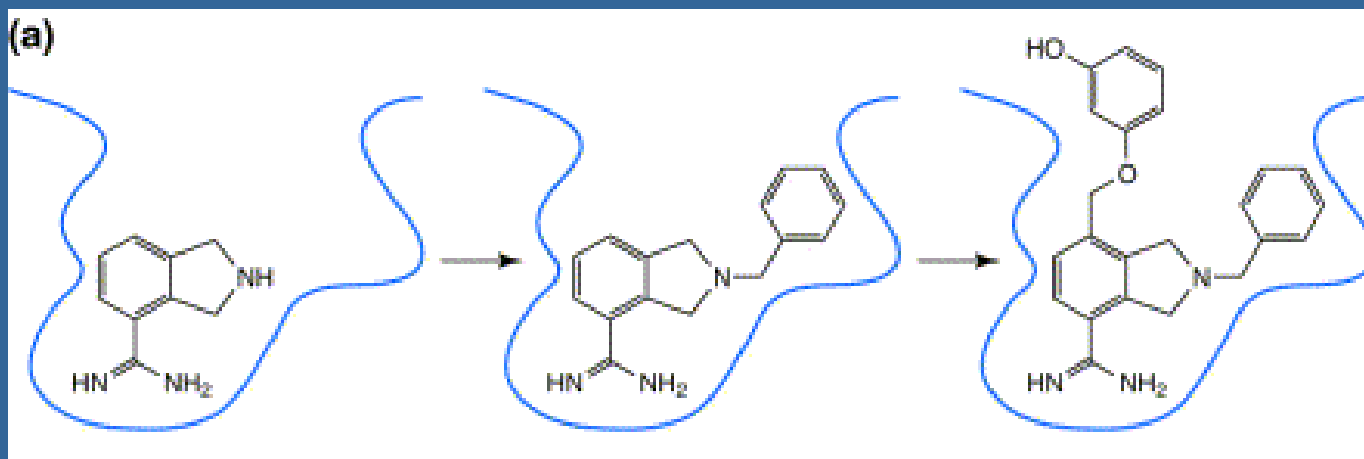


M. Rarey, B. Kramer, T. Lengauer, G. A. Klebe, *J. Mol. Biol.*, 1996, 261, 470.

PROTEIN DATA BANK (PDB): <http://www.rcsb.org/pdb>

DOCKING COM O FlexX: RÍGIDO

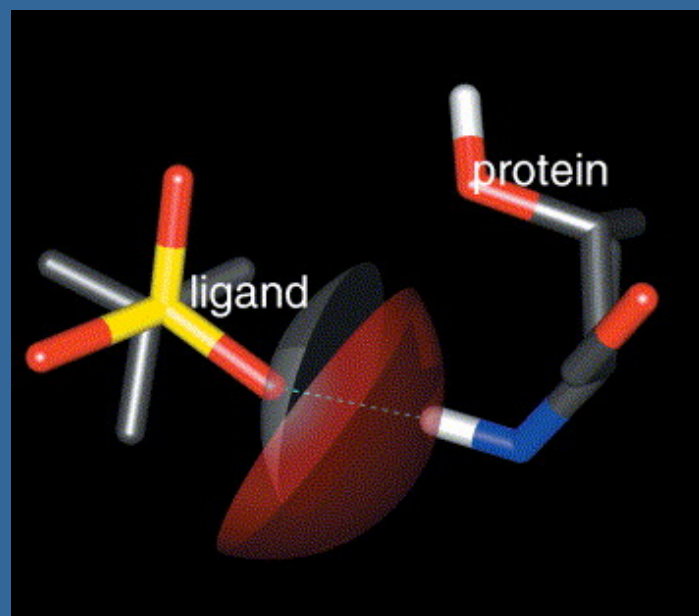
ANCORAMENTO DOS LIGANTES NO SÍTIO ATIVO



“MÉTODO BASEADO EM INSERÇÃO DE FRAGMENTOS”

M. Rarey, B. Kramer, T. Lengauer, G. A. Klebe, *J. Mol. Biol.*, 1996, 261, 470.

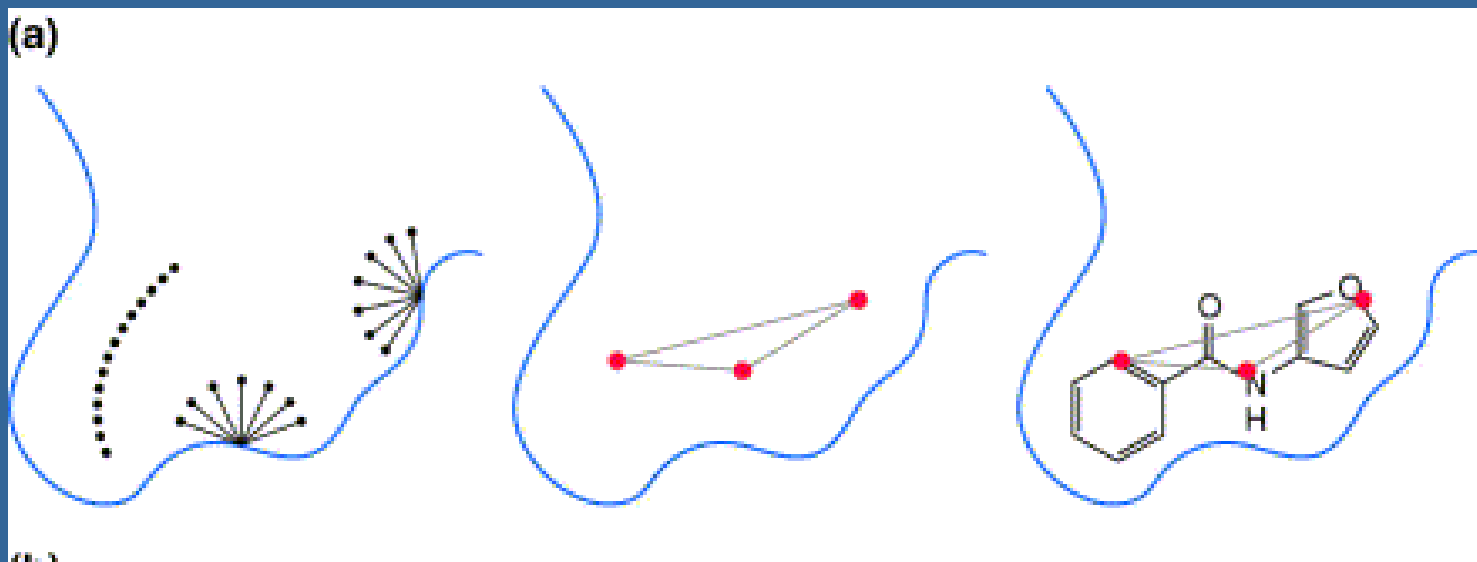
ALGORITMO DO FLE_xX: "POSING" BASEADO EM GEOMETRIAS EXPERIMENTAIS



Exemplo: Geometria ideal para interação por ligação hidrogênio

M. Rarey, B. Kramer, T. Lengauer, G. A. Klebe, *J. Mol. Biol.*, 1996, 261, 470.

ALGORITMO DO FLE_xX: "POSING" BASEADO EM GEOMETRIAS EXPERIMENTAIS



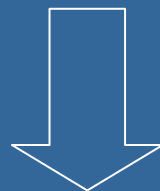
"IDENTIFICAÇÃO DE TRIÂNGULOS ENTRE
ÁTOMOS QUE APRESENTAM A GEOMETRIA
IDEAL PARA INTERAGIR"

M. Rarey, B. Kramer, T. Lengauer, G. A. Klebe, *J. Mol. Biol.*, 1996, 261, 470.

CÁLCULO DA ENERGIA LIVRE PELO FLEXX

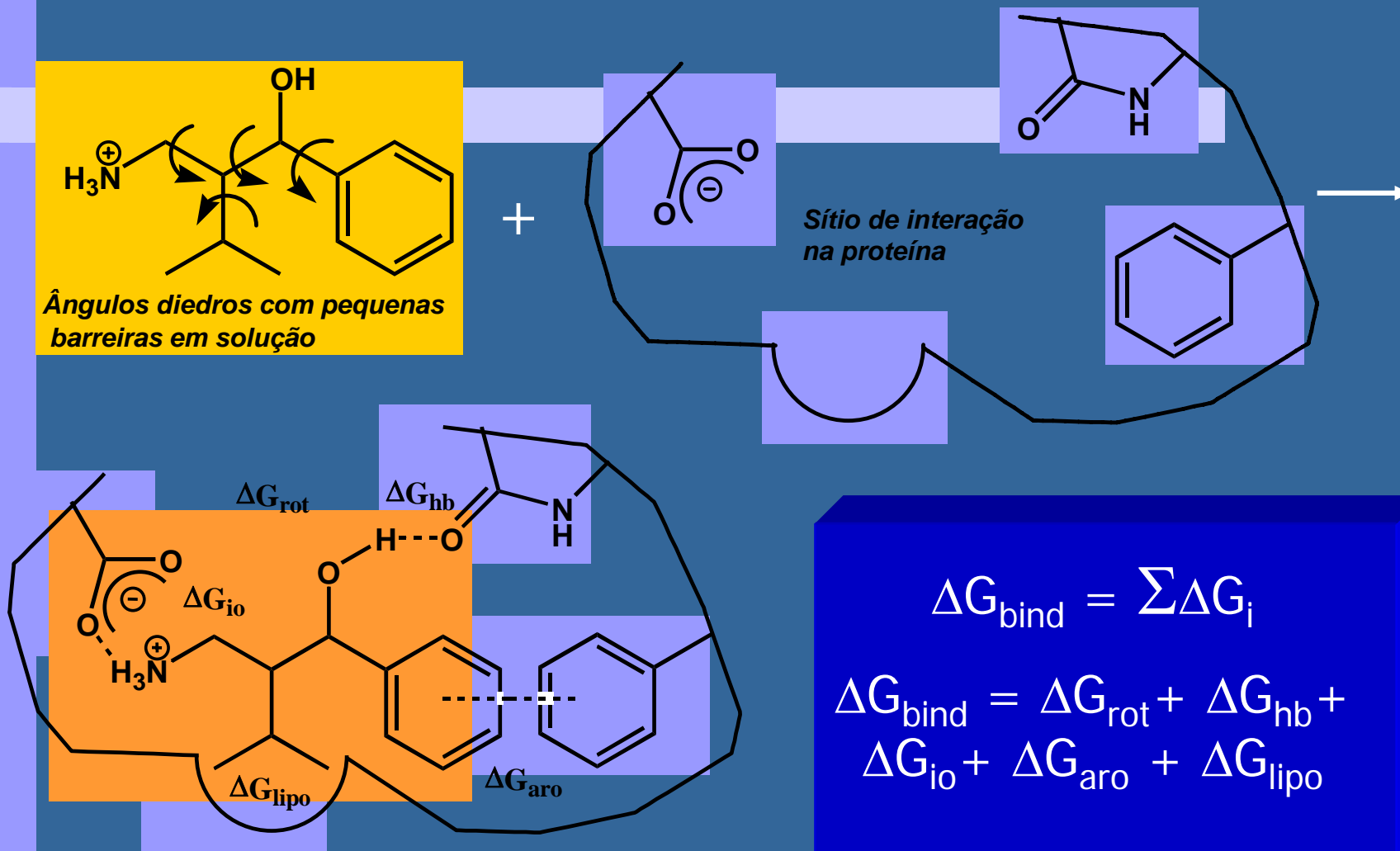
$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta G_{\text{match}} + \Delta G_{\text{lipo}} + \Delta G_{\text{ambig}} + \Delta G_{\text{clash}} + \Delta G_{\text{rot}}$$

ΔG_{bind} = Energia de Ligação



EQUIVALE AO "SCORE TOTAL"

CÁLCULO DA ENERGIA LIVRE PELO FLExx



DOCKING COM O FlexE: INTRODUÇÃO DA FLEXIBILIDADE CONFORMACIONAL

FlexE utiliza um conjunto de estruturas 3D da proteína durante o processo de "docking". Este conjunto pode conter:

- i. Diferentes estados conformacionais da mesma estrutura;
- ii. Diferentes estados de protonação da mesma estrutura;
- iii. Diferentes estruturas resultantes de mutações pontuais.

FlexE ainda permite, para cada proteína do conjunto, a inclusão independente de:

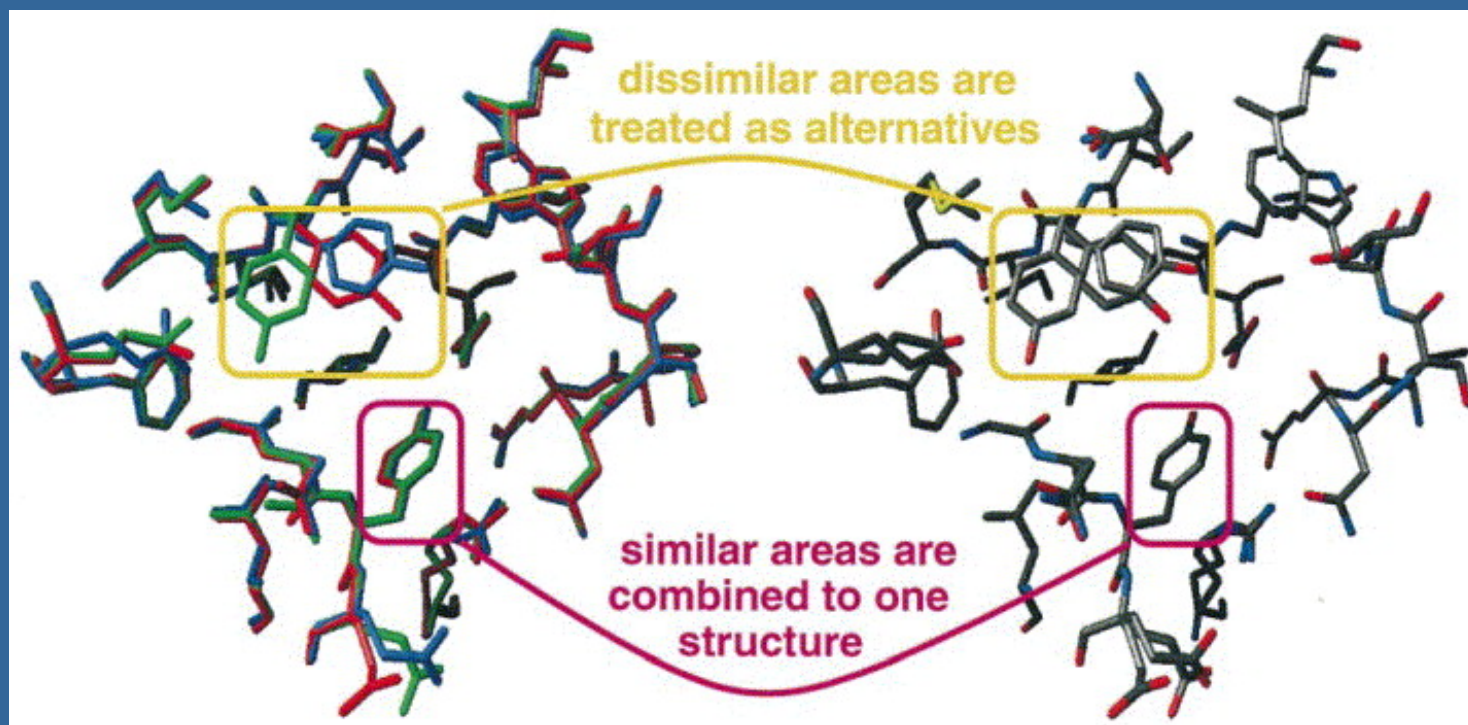
- i. Metais, águas cristalográficas e co-fatores;
- ii. Conformações alternativas para H's polares.

Todos esse elementos podem ser recombinaados durante o procedimento de "docking" para que se produzam novas estruturas válidas.

Claussen et al., 2001, J. Mol. Biol. 308, 377

Carlos mauricio R. Sant"Anna, 2006

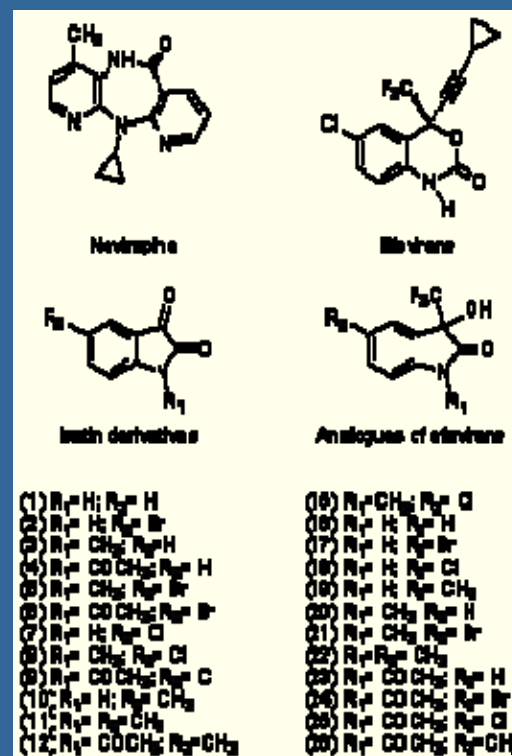
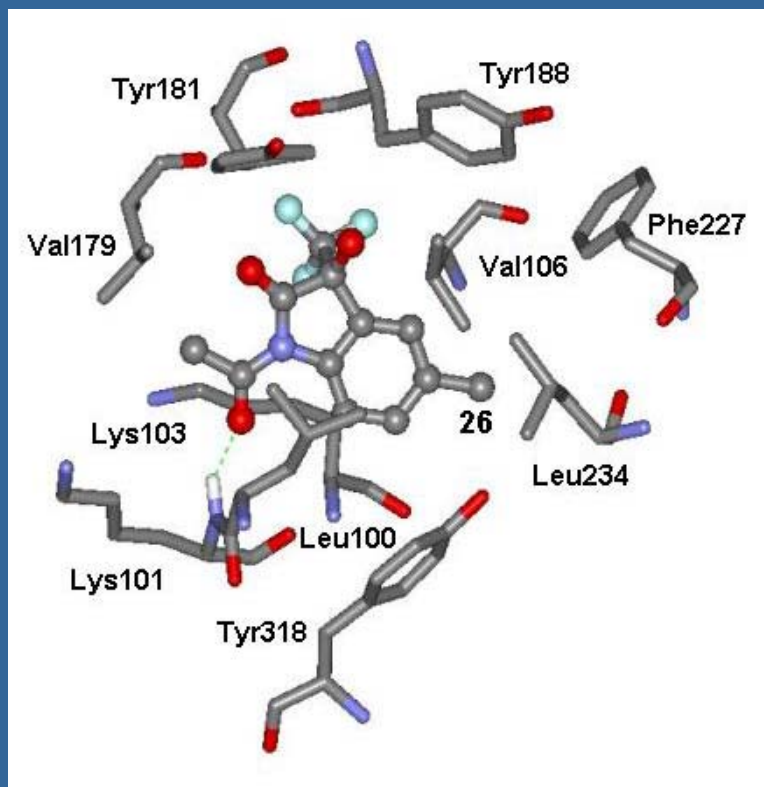
CRIAÇÃO DE "ENSEMBLES" DE PROTEÍNAS



Claussen *et al.*, 2001, J. Mol. Biol. 308, 377

EXEMPLO: DOCKING COM O FlexX

Desenho, Síntese e Avaliação Biológica de Novos Derivados de Isatina com Atividade Anti Transcriptase Reversa de HIV-1



Boechat *et al.*, 2007, *Medicinal Chemistry*, in press

EXEMPLO: DOCKING COM O FlexX

Desenho, Síntese e Avaliação Biológica de Novos Derivados de Isatina com Atividade Anti Transcriptase Reversa de HIV-1

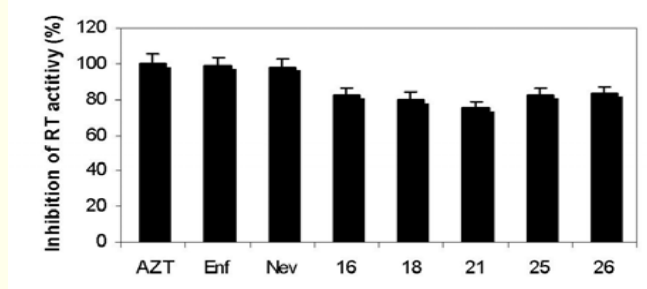


Figure 3 Inhibition of the RNA-dependent DNA-polymerase (RDDP) activity of HIV-1 RT by the elected compounds in a concentration of 50 μ M. The RDDP activity was analyzed in the presence of 1 μ M of Efavirenz and Nevirapine.

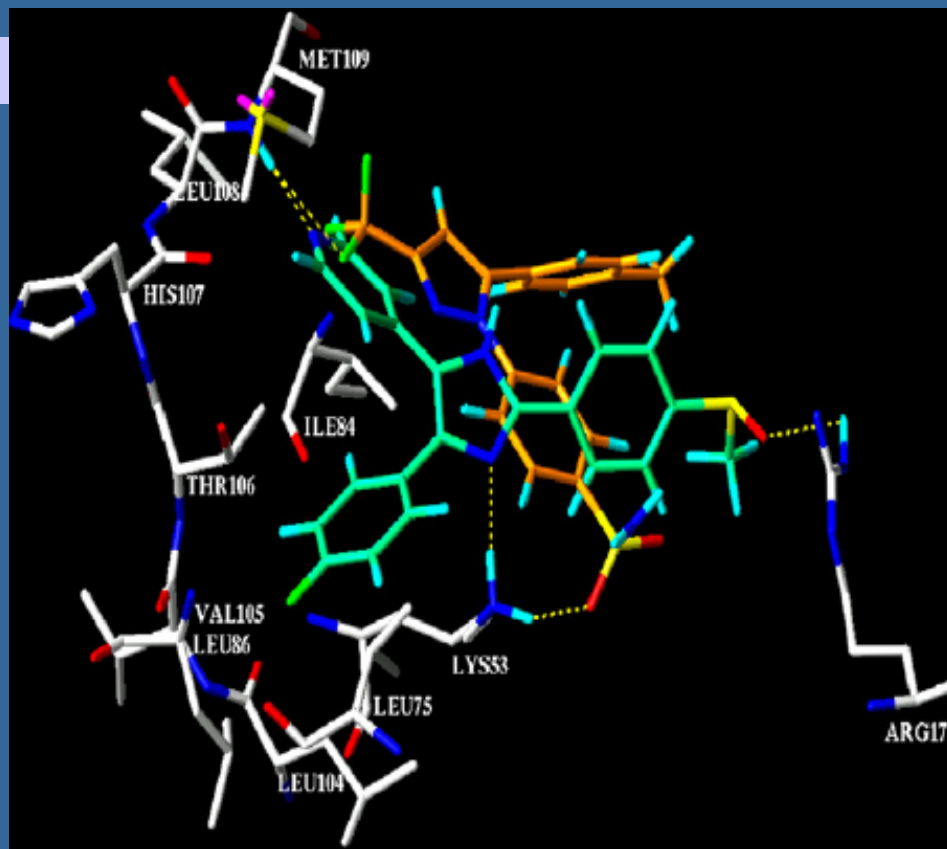
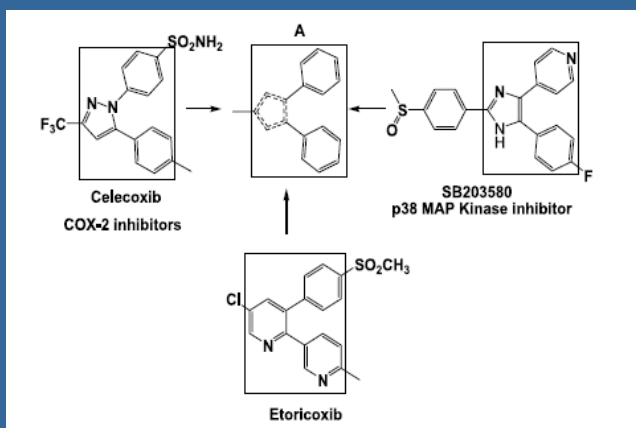
Table 6 Cytotoxicity of compounds in Vero cells (CC_{50}) and anti-HIV-1 reverse transcriptase activity (RT)^a

Compounds	^b RT IC ₅₀ (μ M)	^c CC ₅₀ (μ M)
16	6.07 \pm 1.3	>650 μ M
18	7.10 \pm 2.3	>700 μ M
21	3.61 \pm 0.8	>250 μ M
25	3.41 \pm 1.1	>360 μ M
26	8.37 \pm 2.3	>650 μ M
Nev	0.50 \pm 0.09	
Enf	0.04 \pm 0.003	

Nevirapine (Nev) and Efavirenz (Enf) were used as reference compounds. ^aData represent mean values for three separate experiments. ^bEffective concentration of the compound required to inhibit the HIV-1 recombinant RT activity by 50%. ^cEffective concentration of compound required to reduce the viability of Vero cells by 50%.

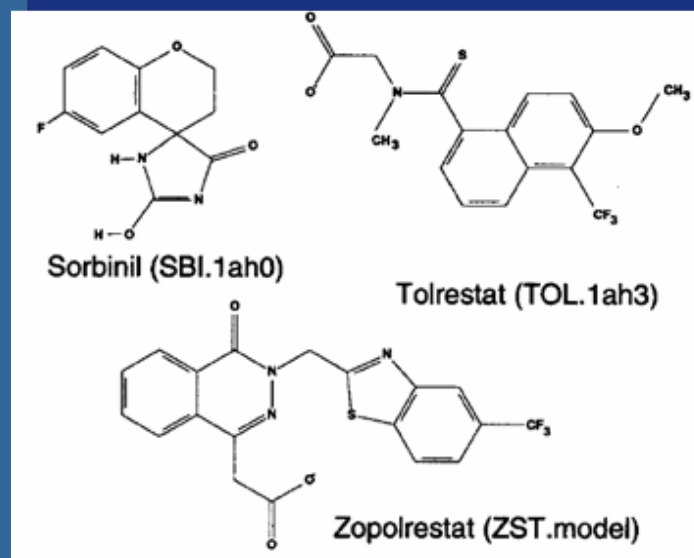
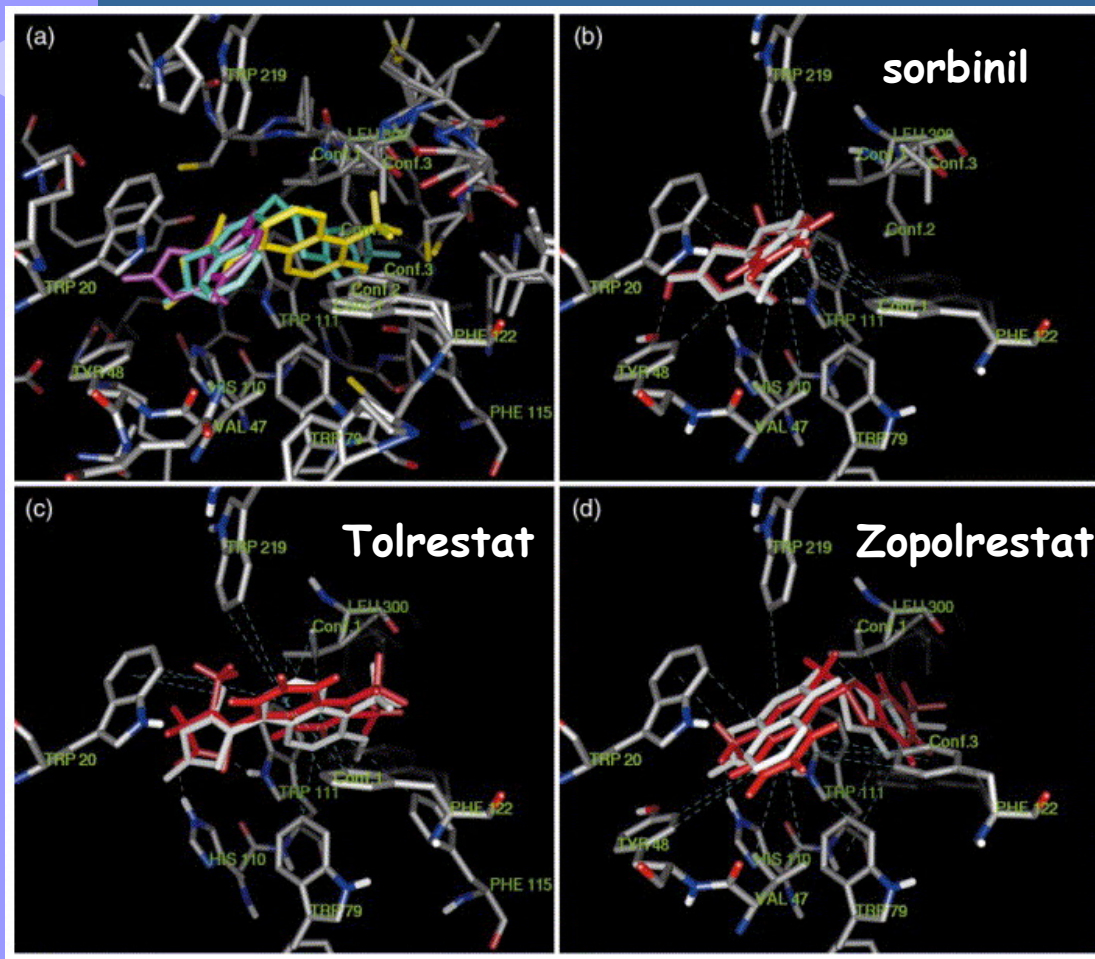
EXEMPLO: DOCKING COM O FlexX

Base Molecular da Inibição da P38 α MAP QUINASE pelos "coxibs"



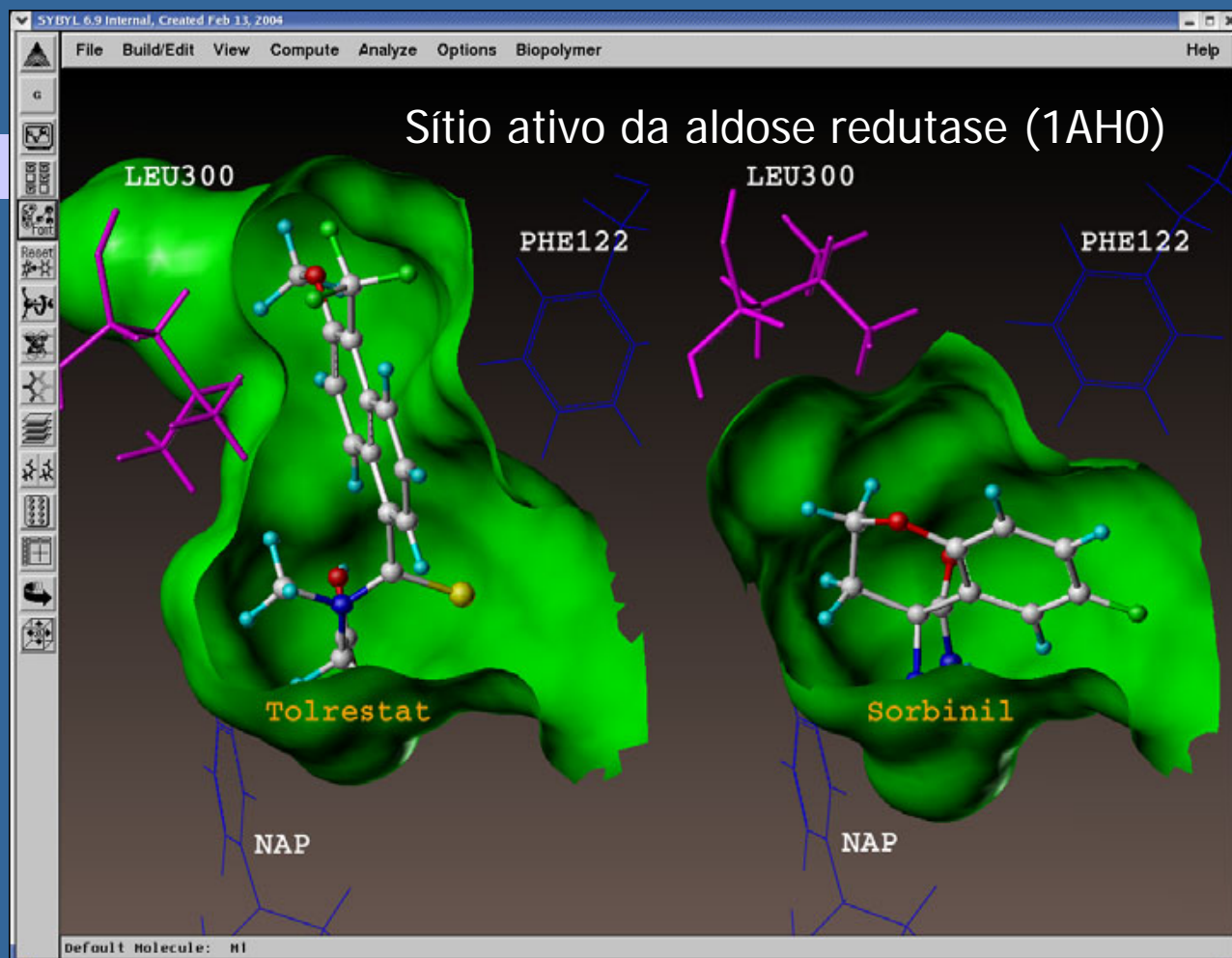
➤ da Silva, G.M.S., Lima, L.M.; Fraga, C.A.M.; Sant'Anna, C.M.R. & Barreiro, E.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3506-3509.

EXEMPLO: DOCKING COM O FlexE DE INIBIDORES DA ALDOSE REDUTASE



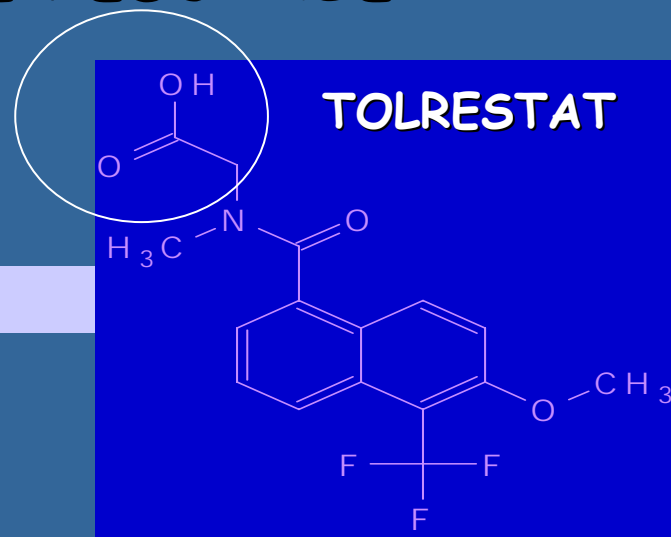
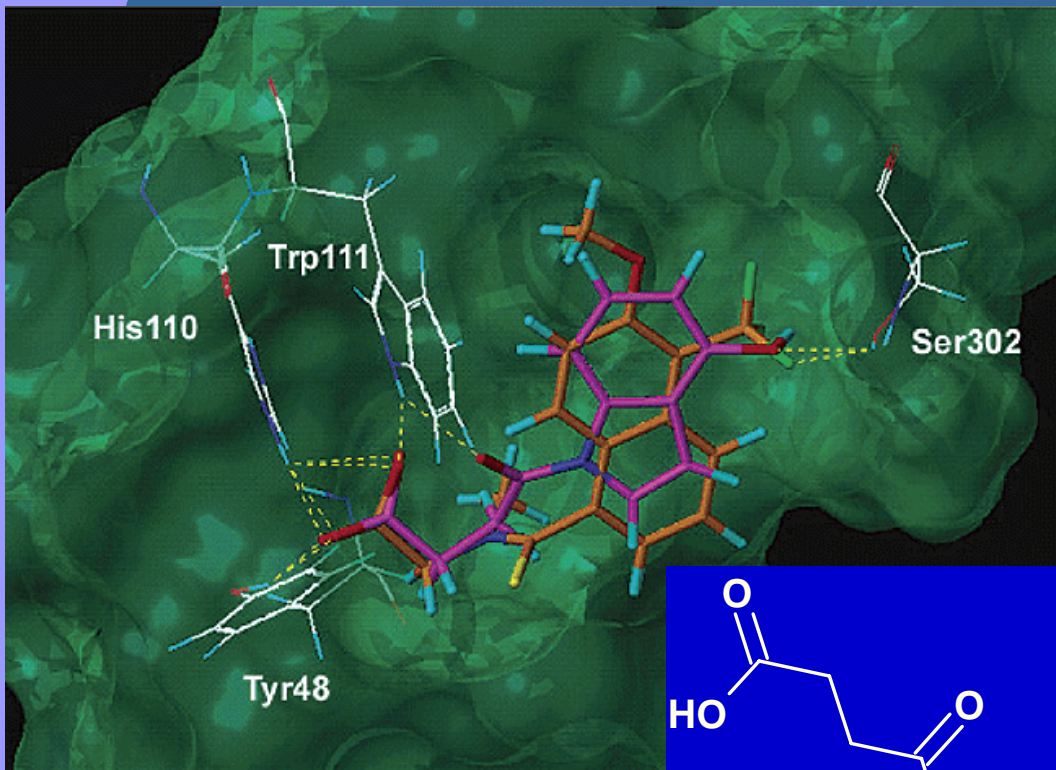
(a)= sorbinil (magenta);
tolrestat (amarelo);
Zopolrestat= ciano

EXEMPLO: DOCKING COM O **FlexE** DE INIBIDORES DA ALDOSE REDUTASE

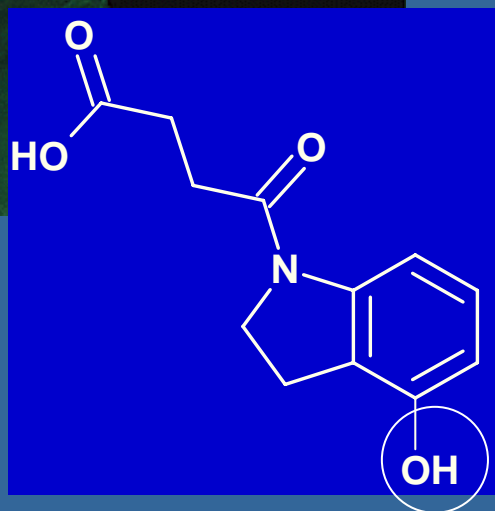


Urzhumtsev *et al.*, *Structure* 5, 601-12, 1997

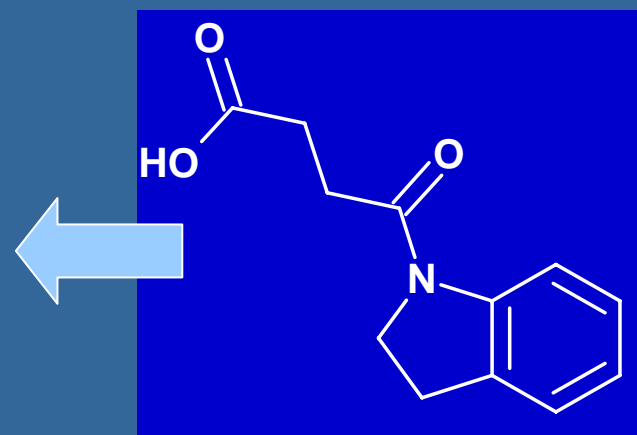
DOCKING NA OTIMIZAÇÃO DE UM INIBIDOR DE ALDOSE REDUTASE



$$IC_{50} = 0,16 \times 10^{-4} \text{ M}$$

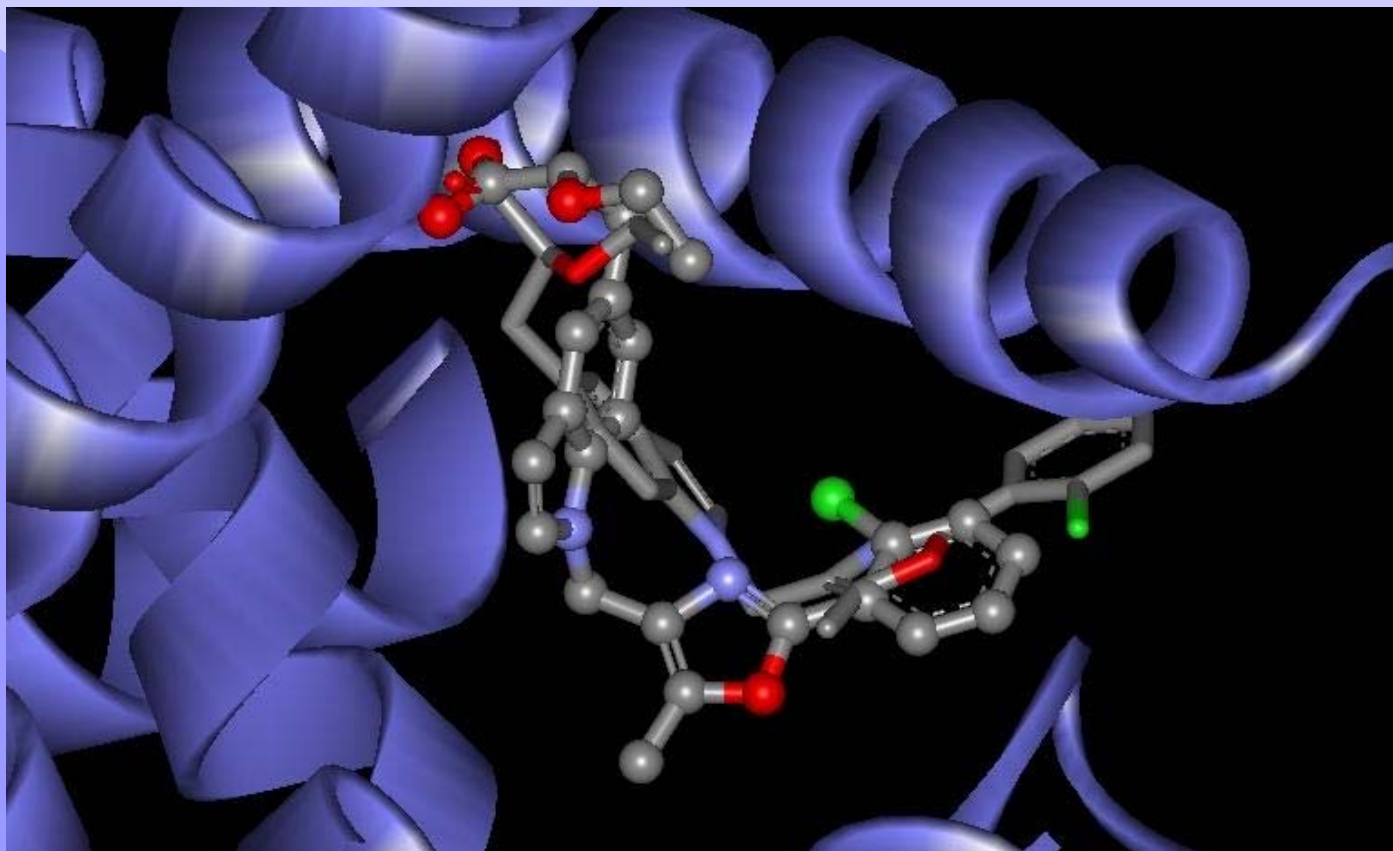


$$IC_{50} = 0,74 \times 10^{-5} \text{ M}$$



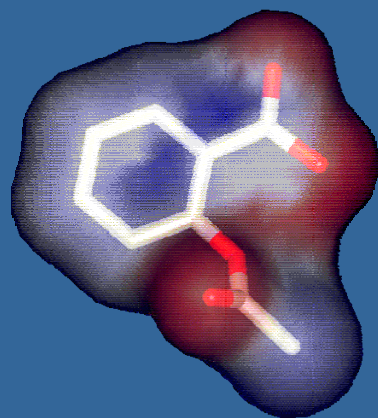
$$IC_{50} = 0,24 \times 10^{-4} \text{ M}$$

EXEMPLO: DOCKING COM O FlexE De Agonistas do PPAR γ

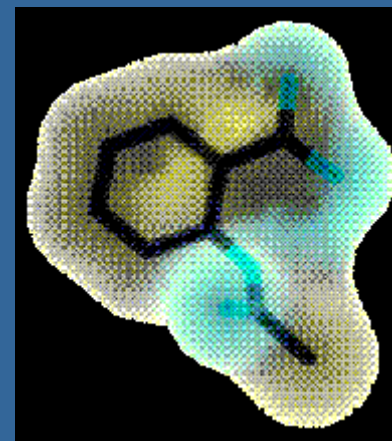
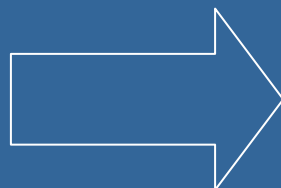


Palito= cristal
Palito-bola= FlexE

MODELAGEM INDIRETA: QSAR (Correlação Quantitativa entre a Estrutura e a Atividade)



INFORMAÇÃO SOBRE
OS LIGANTES

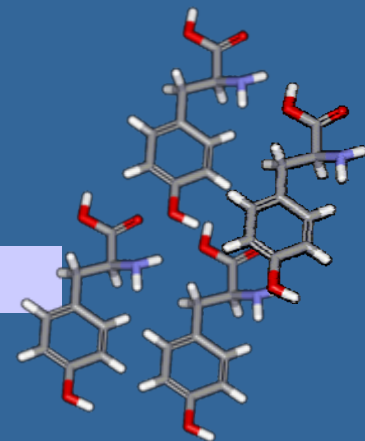


"NEGATIVO" = INFORMAÇÃO SOBRE A
PROTEÍNA-ALVO

Equação ou Modelo de QSAR

**DESCRITORES
MOLECULARES**

COEFICIENTE DE PARTIÇÃO
OCTANOL/H₂O : LOGP
CARGAS ATÔMICAS
DENSIDADE HOMO/LUMO



$$y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots b_nX_n$$

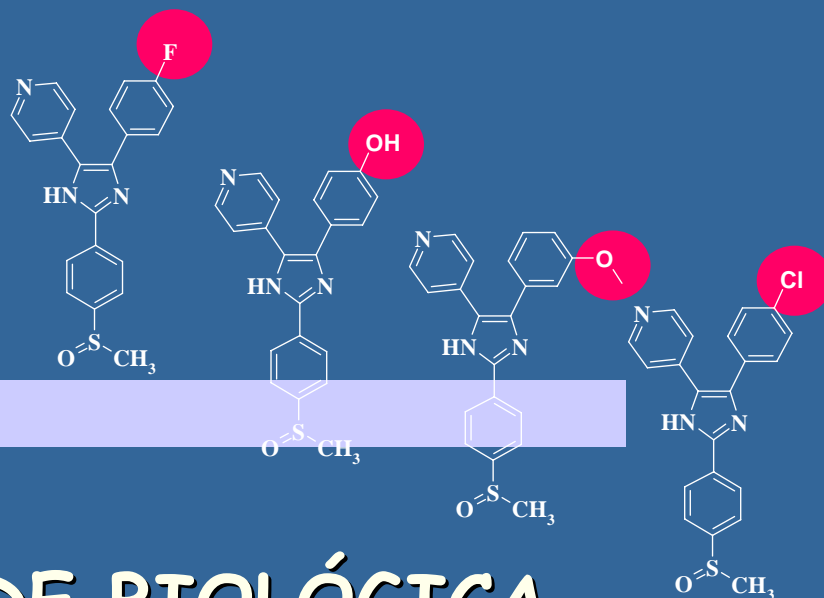
↓ Descritor
Coeficiente

OTIMIZAÇÃO DE PROTÓTIPOS

DESCOBERTA DE NOVAS MOLÉCULAS?????

QSAR "clássico"

BASEADO NA ESTRUTURA 2-D



ATIVIDADE BIOLÓGICA

DESCRITORES FÍSICO-QUÍMICOS

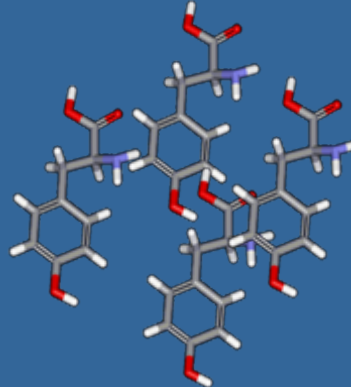


CONSTANTES Π DE HANSH E σ
de HAMMET

LOGP (COEFICIENTE DE PARTIÇÃO
OCTANOL/ÁGUA)

pKa

etc



QSAR-3D

Os Descritores são propriedades da estrutura 3D

Obs : Podemos usar Informações obtidas da estrutura 3D do receptor...mas esse não será o nosso foco hoje.

MÉTODOS DE QSAR-3D (e mais...)

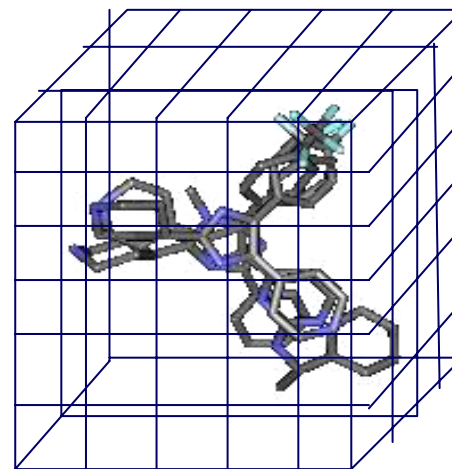
QSAR-6D...

QSAR-5D

QSAR-4D

COMSIA

COMFA

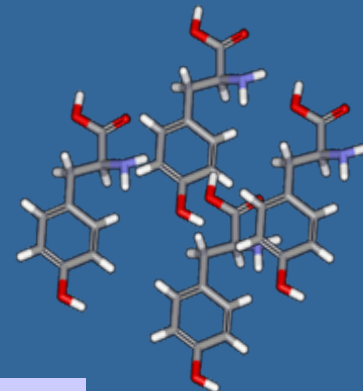


"GRID"

RECEPTOR

APLICAÇÕES DO QSAR

Previsão da atividade levando à síntese de novos análogos



Vantagens

Compreensão do efeito da estrutura na atividade biológica;

Compreensão das interações entre os grupos funcionais das moléculas de maior atividade e os grupos do alvo terapêutico (proteína)

Desvantagens

Falsas correlações devido a erro experimental

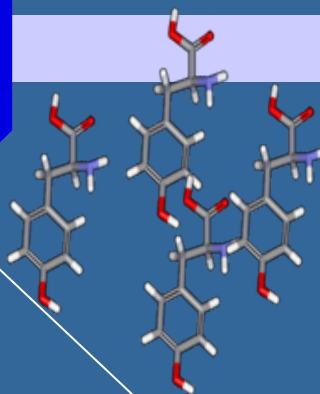
Tamanho do Banco de Dados é crítico

Super-ajuste (*overfitting*)

ELABORAÇÃO DE MODELOS DE QSAR

SELEÇÃO DE UMA
SÉRIE DE
MOLECÚLAS

CÁLCULO DAS
PROPRIEDADES
MOLECULARES
(DESCRITORES)



Conjunto de Treinamento e Teste

ATIVIDADE BIOLÓGICA: IC_{50} , K_i ,
 LD_{50}
Faixa de 3-4 na escala de Log

CONSTRUÇÃO DO(S) MODELO(S) DE
QSAR

Validação Estatística:

PLS, VALIDAÇÃO
CRUZADA

PREVISÃO DA ATIVIDADE
BIOLÓGICA DE MOLECÚLAS
CONGÊNERES

PRINCIPAIS PARÂMETROS ESTATÍSTICOS UTILIZADOS NA ANÁLISE DE QSAR

1. COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO

$$r^2 = 1 - \Sigma \Delta^2 / S_{yy}$$

2. R da VALIDAÇÃO CRUZADA

$$q^2 = (\text{PRESS}_{n=0} - \text{PRESS}_n) / \text{PRESS}_{n=0}$$

$$\text{PRESS} = \Sigma (Y_{\text{obs}} - Y_{\text{pred}})^2$$

3. DESVIO-PADRÃO: MEDIDA DA PREDITIVIDADE DO MODELO DE QSAR (2X ESSE VALOR INDICA UM *OUTLIER*!!!!!!!!!!!!!!)

$$\text{DP} = Y_{\text{obs}} - Y_{\text{red}}$$

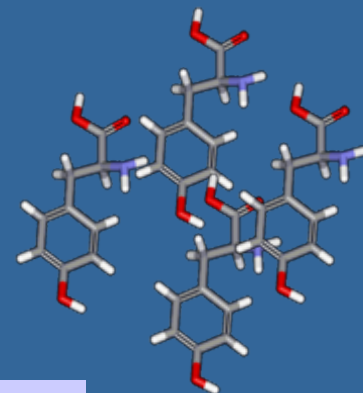
COMO ESCOLHER O MELHOR MODELO DE QSAR?

$(q^2 \sim 0,5 \dots ???)$

Occam's Razor:

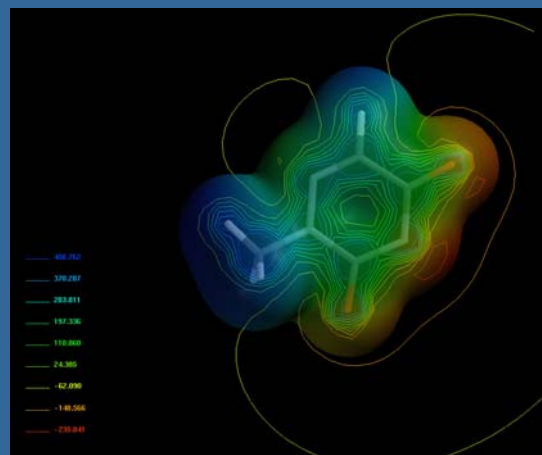
"If you have two equally likely solutions to a problem, pick the simplest."





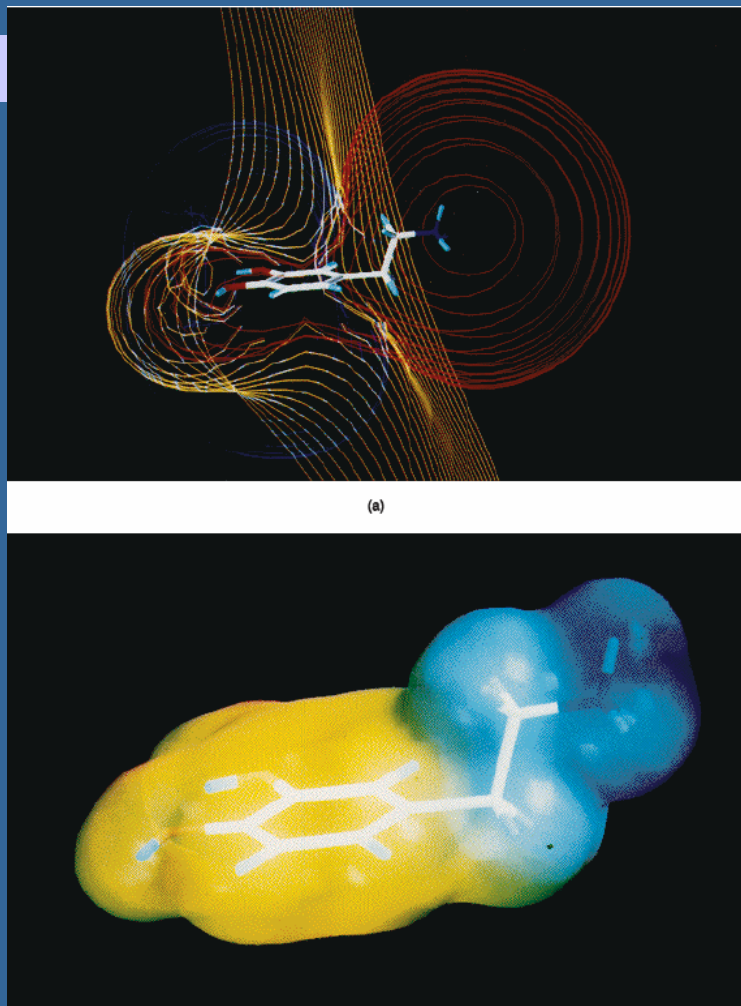
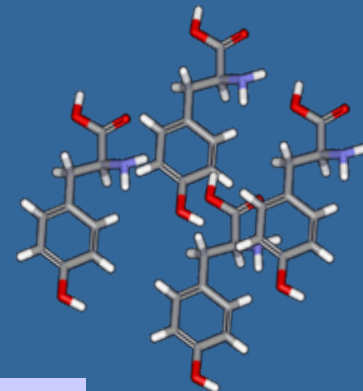
A ANÁLISE COMPARATIVA DO CAMPO MOLECULAR: **CoMFA**

- BASEIA-SE NA UTILIZAÇÃO DA ENERGIA DOS CAMPOS MOLECULARES COMO DESCRITORES EM QSAR-3D
- CAMPOS MOLECULARES: ESTÉRICO E ELETROSTÁTICO
- REFEREM-SE À REAÇÃO DA MOLÉCULA (SEUS ÁTOMOS) À APROXIMAÇÃO DE UM ÁTOMO-PROVA COM CARGA (CAMPO ELETROSTÁTICO) OU NEUTRO (CAMPO ESTÉRICO)



Cramer, R.; Patterson, D.; Bunce, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5959.

A ANÁLISE COMPARATIVA DO CAMPO MOLECULAR: **CoMFA**



Campos Moleculares
da Dopamina

METODOLOGIA GERAL DO CoMFA

SELEÇÃO DE UM BANCO DE DADOS

Homogeneidade
Mesmo alvo/mecanismo
De ação

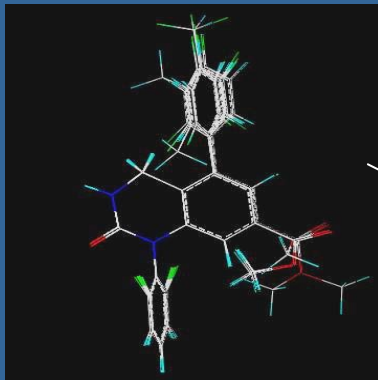
Grupo de Treinamento e
de Teste

PLS + Validação cruzada
("Leave-one-out")

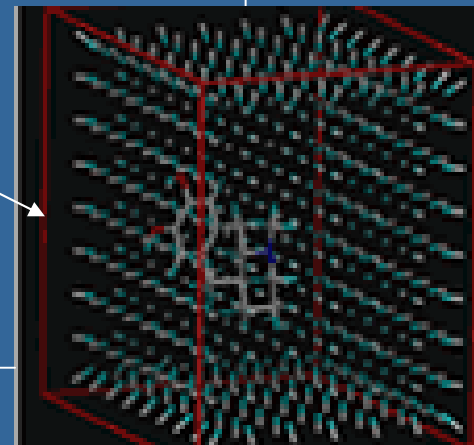
Filtros, redução de "noise"

ALINHAMENTO

Hipótese farmacofórica"



CÁLCULO DOS CAMPOS MOLECULARES



VALIDAÇÃO ESTATÍSTICA

Modelo de CoMFA

OUTLIERS???

"Cutoff" de Energia

Átomo-prova: C⁺ sp³ e neutro
e outros

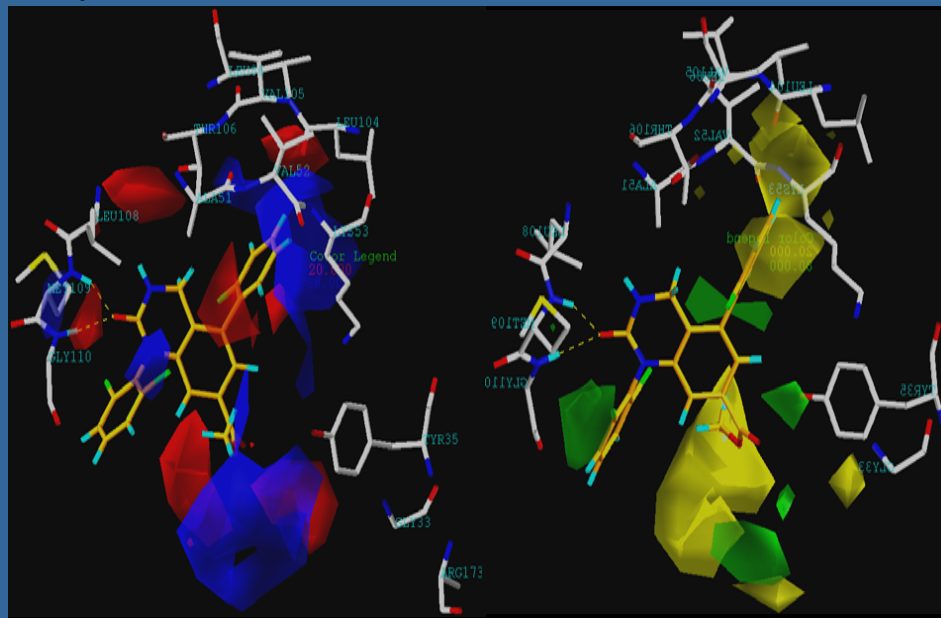
Grid= 1,0 ou 2,0 Å

MAPAS DE CONTORNO DO CoMFA

Mapas de Contorno Estérico/Eletrostático

AZUL = aumento da carga + favorece a atividade

VERMELHO = aumento da carga – favorece a atividade



VERDE = aumento do volume estérico favorece a atividade

AMARELO = aumento do volume estérico diminui a atividade

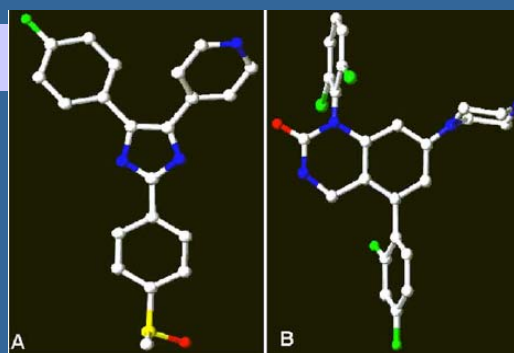
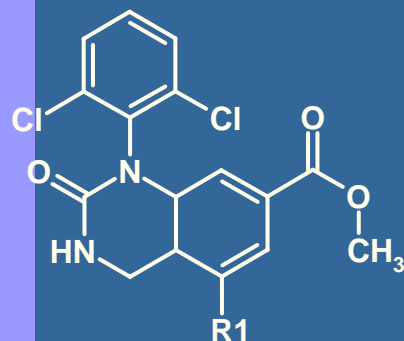
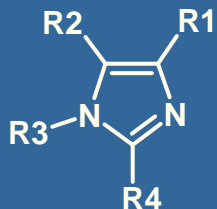
ANÁLISE COMPARATIVA DO ÍNDICE DE SIMILARIDADE MOLECULAR: **CoMSIA**

- Semelhante ao CoMFA, porém calcula índices de similaridade entre os átomos baseados no “**AMBIENTE QUÍMICO**”
- GERA MAPAS DE CONTORNO **ESTÉRICO, ELETROSTÁTICO, HIDROFÓBICO E ACCEPTOR E DOADOR DE LIGAÇÃO HIDROGÊNIO**

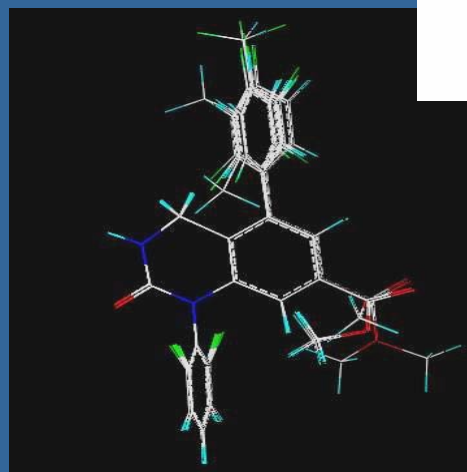
Klebe, G., Abraham, U. and Mietzner, T., J. Med. Chem. 37 (1994) 4130.
Klebe, G. and Abraham, U., J. Comput.-Aid. Mol. Des. 13 (1999) 1.
Böhm, M., Stürzebecher, J. and Klebe, G., J. Med. Chem. 42 (1999) 458.

Construção de um Modelo de CoMFA de Inibidores de p38 MAP QUINASE da Classe dos Imidazóis Tetrassubstituídos e das Quinazolinonas

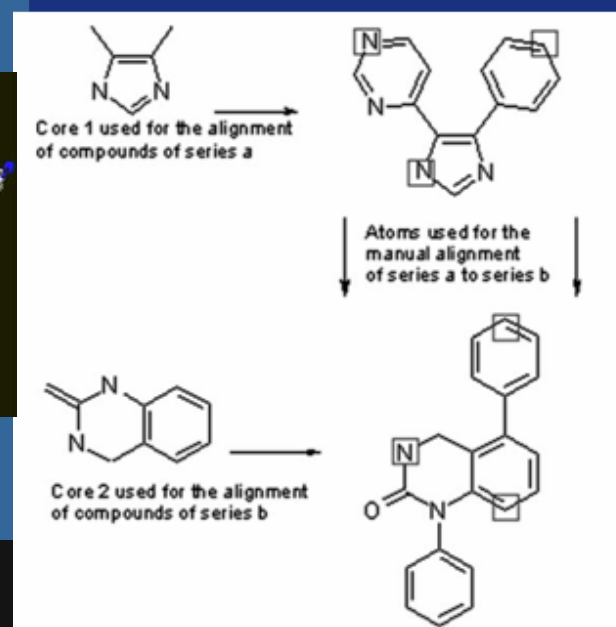
Estrutura Geral dos Imidazóis Tetrassubstituídos e Quinazolinonas Utilizados Nesse Estudo



SB-203580 DQO-501



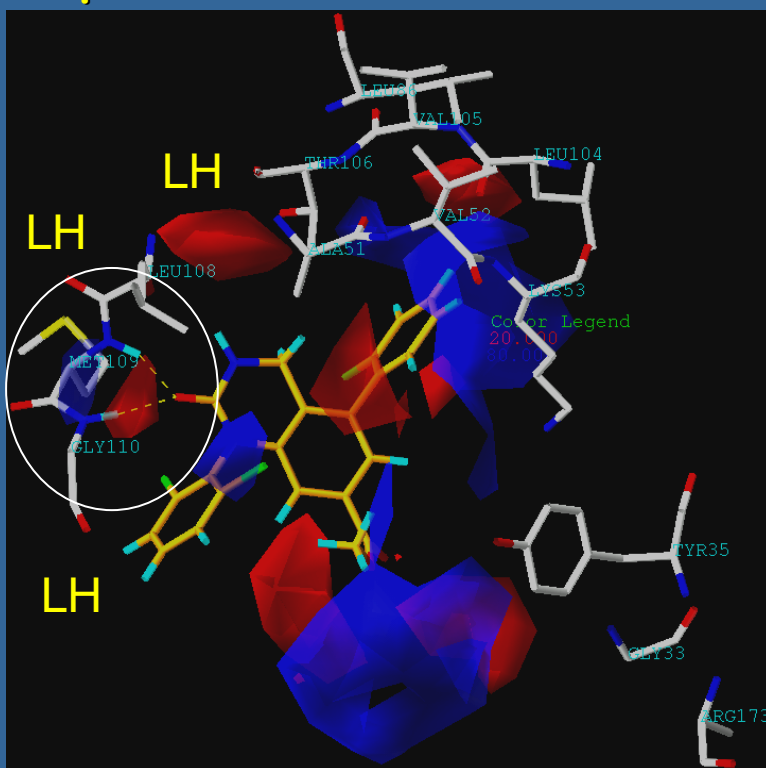
Alinhamento dos Ligantes



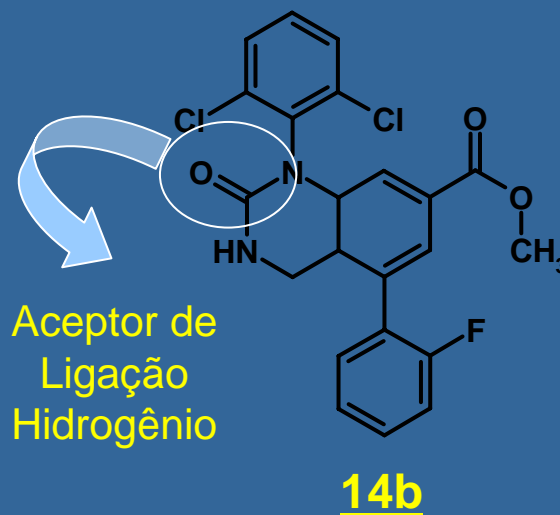
CrITÉRIOS Para o Alinhamento dos Ligantes

Construção de um Modelo de CoMFA de Inibidores de p38 MAP QUINASE da Classe dos Imidazóis Tetrassubstituídos e das Quinazolinonas

Mapas de Contorno Eletrostático



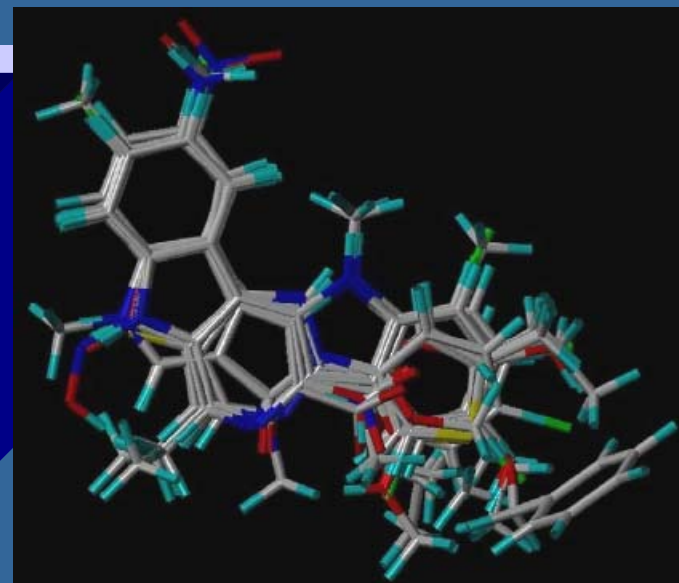
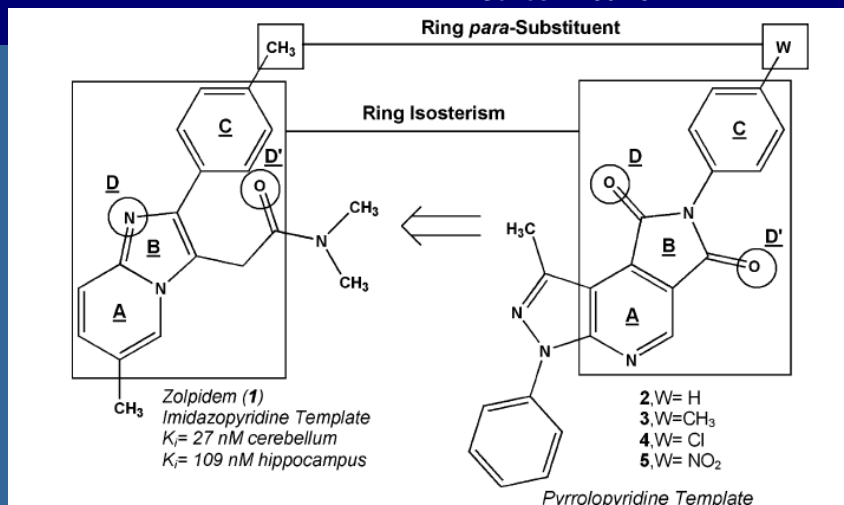
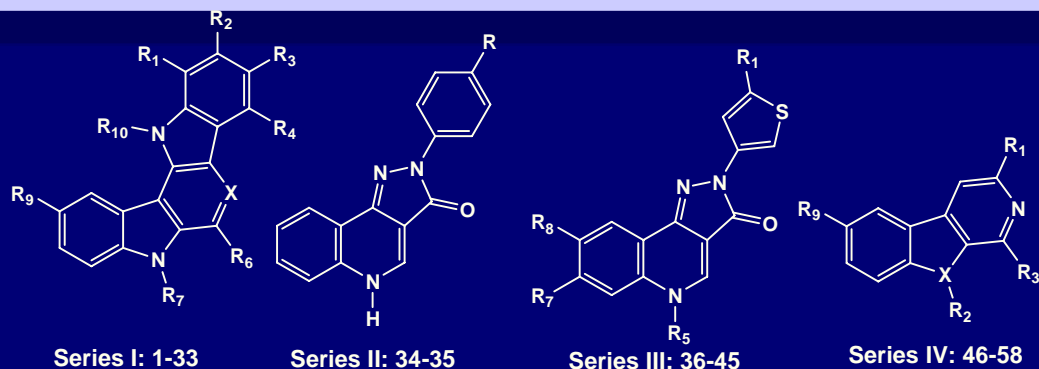
$$q^2 = 0,876; r^2 = 0,919$$



LH= Ligação Hidrogênio

Construção de um Modelo de CoMFA Para Ligantes de Receptor GABA/BZD

Estrutura Geral dos Ligantes Utilizados Nesse Estudo:



Alinhamento dos Ligantes

➤ Menegatti, R.; da Silva, G.M.S.; Zapata-Sudo, G.; Raimundo, J.M.; Sudo, R.T.; Barreiro, E.J. & Fraga, C.A.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 632.

➤ Verli, H.; Albuquerque, M.G.; Alencastro, R.B. & Barreiro, E.J. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 219.

Construção de um Modelo de CoMFA Para Ligantes de Receptor GABA/BZD

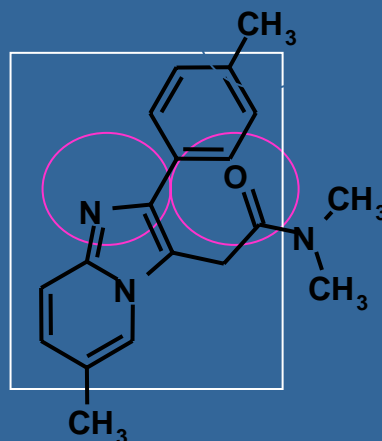
Mapas de Contorno Eletrostático/Estérico



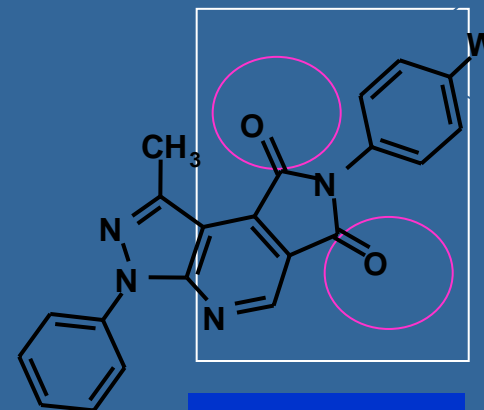
Previsão da Atividade dos Compostos Planejados Frente ao Receptor GABA/BZD (pIC_{50} , μM)

2. 5,77
3. 6,08
4. 5,31
5. 7,88

$$q^2 = 0,841; r^2 = 0,871$$



Zolpidem (1)
Agonista receptor GABA/BZD



2. W = H
3. W = CH₃
4. W = Cl
5. W = NO₂

Construção de um Modelo de CoMFA Para Ligantes de Receptor GABA/BZD

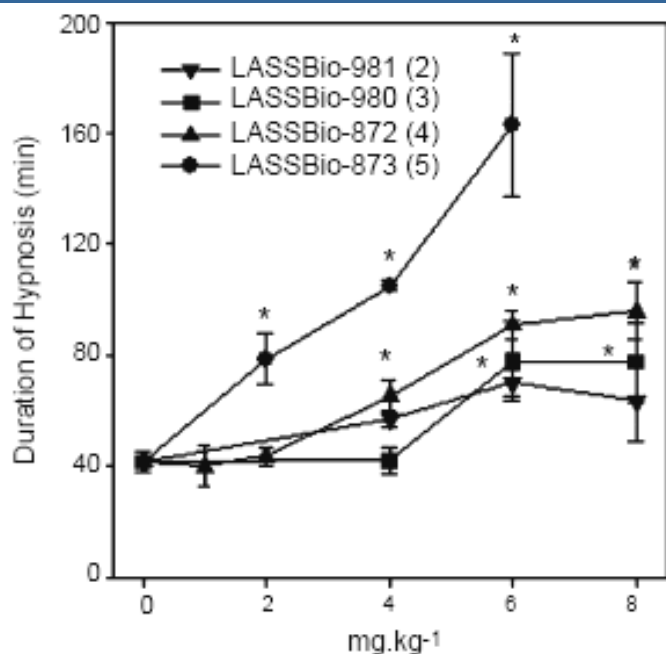
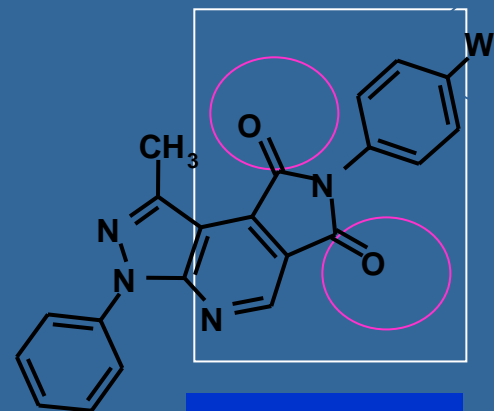


Figure 4. Effects of the new heterotricyclic compounds on the pentobarbital-induced sleep test.¹⁸ Derivatives were injected ip 30 min before intravenous injection of 25 mg kg⁻¹ of pentobarbital sodium. Data represent means of time between loss and recovery of the righting reflex. **P* < 0.05 relative to DMSO-treated group.



2. W = H
3. W = CH₃
4. W = Cl
5. W = NO₂

Efeito hipnótico de 5 foi maior,
como antecipado
Pelos estudos de CoMFA

Construção de um Modelo de CoMFA Para Ligantes de Receptor GABA/BZD

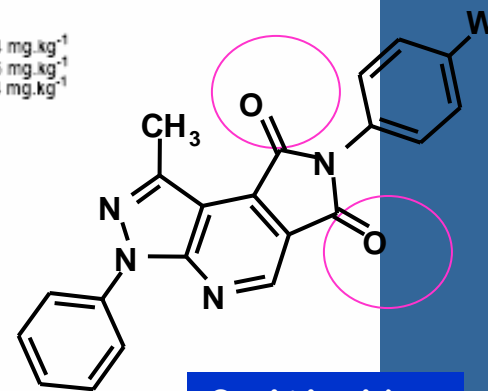
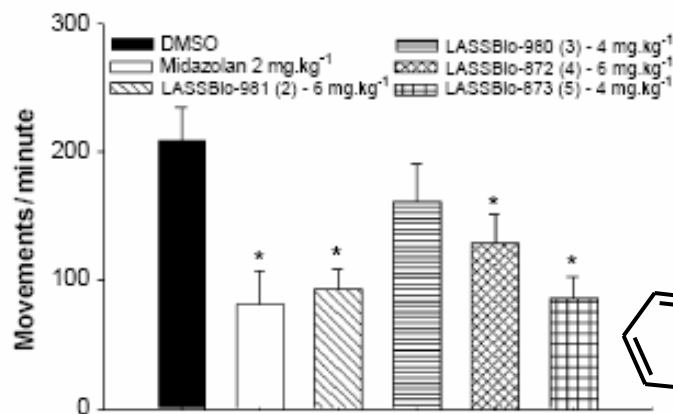
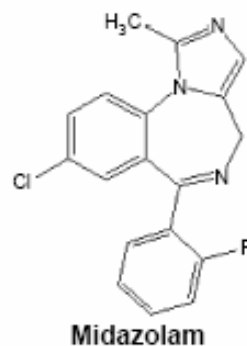


Figure 5. Effects of midazolam and new heterotricyclic compounds on the locomotor activity in mice.¹⁹ Derivatives were injected intraperitoneally and locomotor activity was determined during 40 min after injection. Data are expressed as means of the movements per minute \pm SEM. * $P < 0.05$ relative to the control group (DMSO).

2. W= H
3. W= CH₃
4. W= Cl
5. W=NO₂

Desenvolvimento de Modelos de CoMFA e CoMSIA de Uma Série de Antiinflamatórios Ftalimídicos, Moduladores de $\text{TNF}\alpha$

Série de Moléculas Seleccionada:

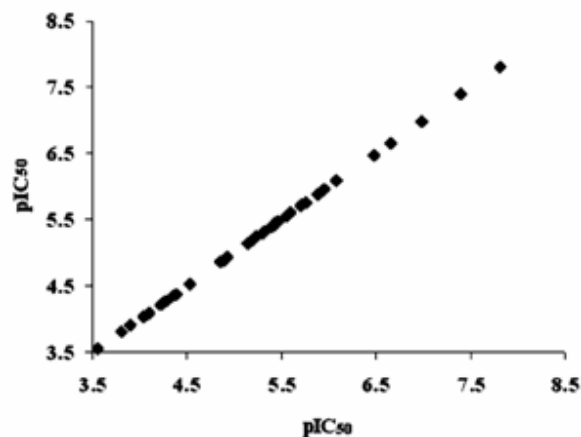
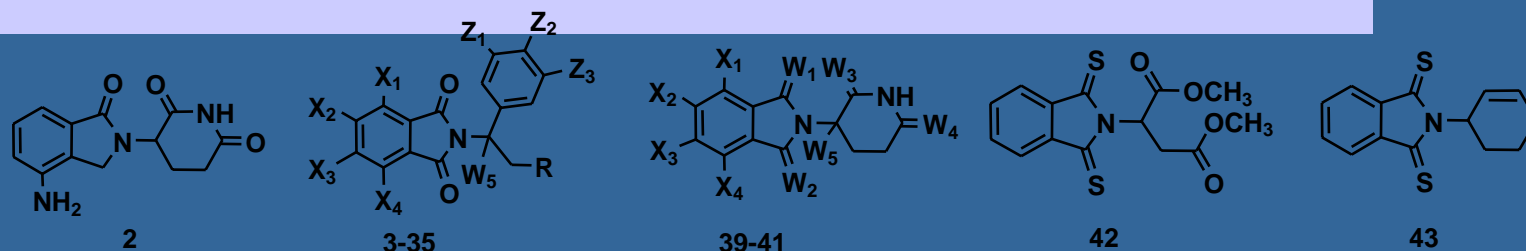
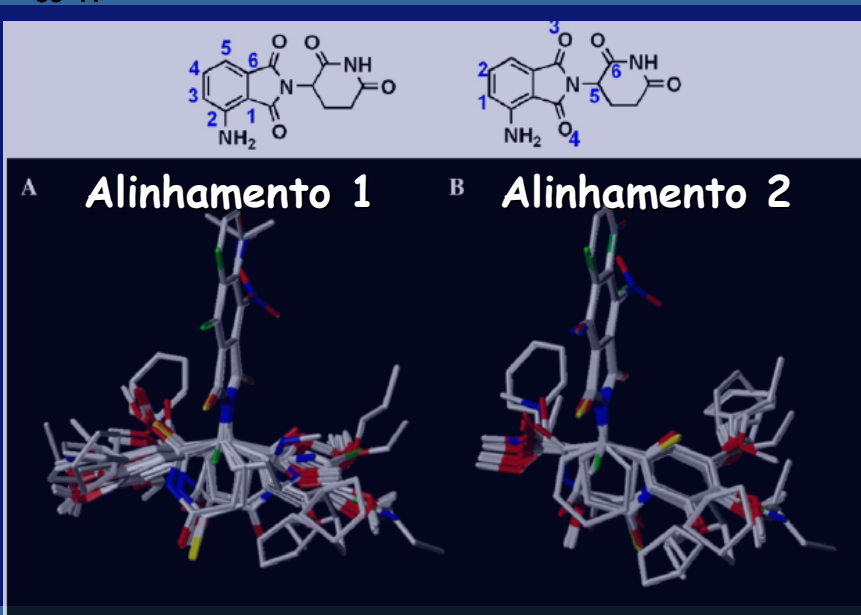


Figure 2. Distribution of pIC_{50} values of the phthalimide compounds elected for this 3D-QSAR study.

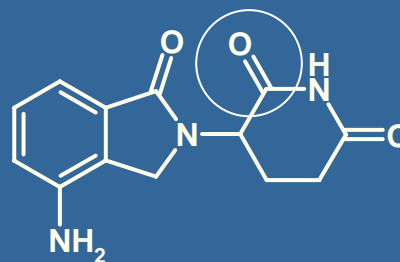
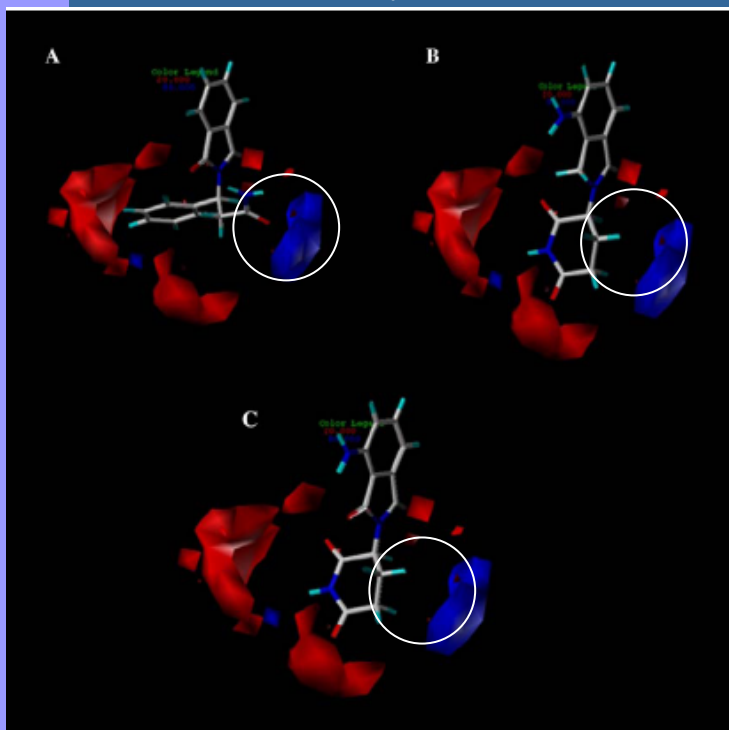


Desenvolvimento de Modelos de CoMFA e CoMSIA de Uma Série de Antiinflamatórios Ftalimídicos, Moduladores de $\text{TNF}\alpha$

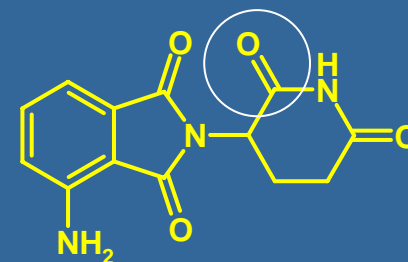
Mapas de Contorno Eletrostático do Melhor Modelo de CoMFA

$$q^2 = 0,869; r^2 = 0,996$$

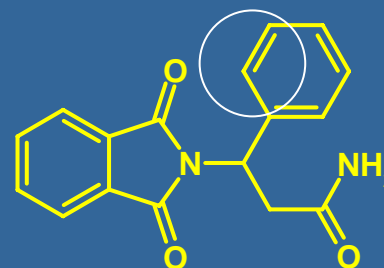
A = Composto 3; B = Lenalidomida e C = Composto 37



Lenalidomida
($pIC_{50} = 7,00$)



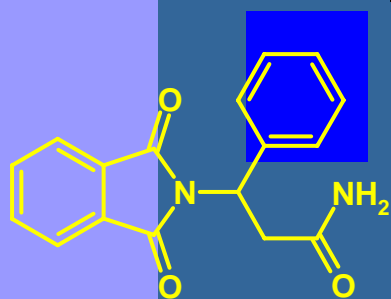
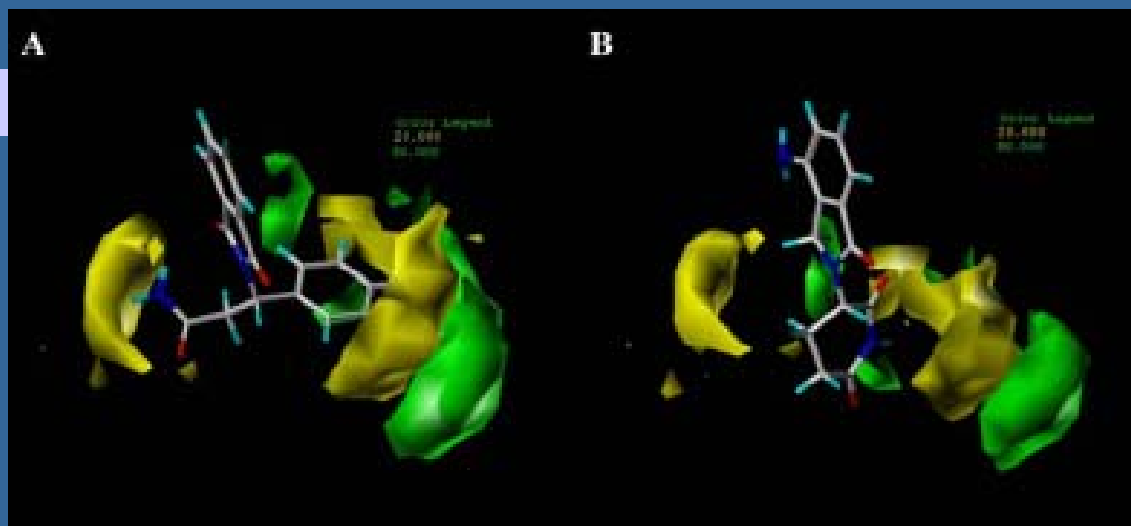
37
($pIC_{50} = 7,88$)



3
($pIC_{50} = 3,58$)

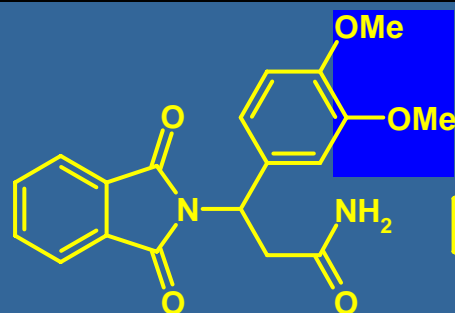
Desenvolvimento de Modelos de CoMFA e CoMSIA de Uma Série de Antiinflamatórios Ftalimídicos, Moduladores de $\text{TNF}\alpha$

Mapas de Contorno Estérico do melhor modelo de CoMFA



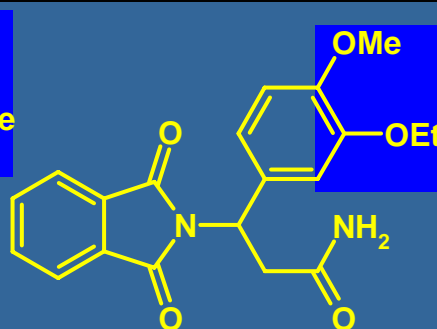
3

($p\text{IC}_{50} = 3,58$)



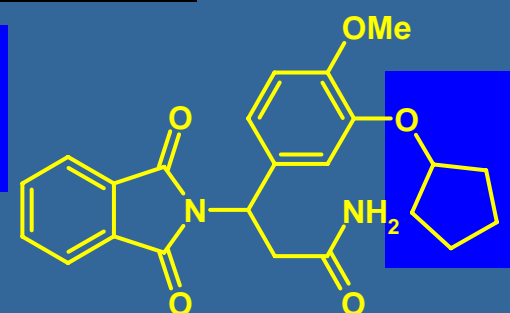
30

($p\text{IC}_{50} = 4,88$)



31

($p\text{IC}_{50} = 5,56$)

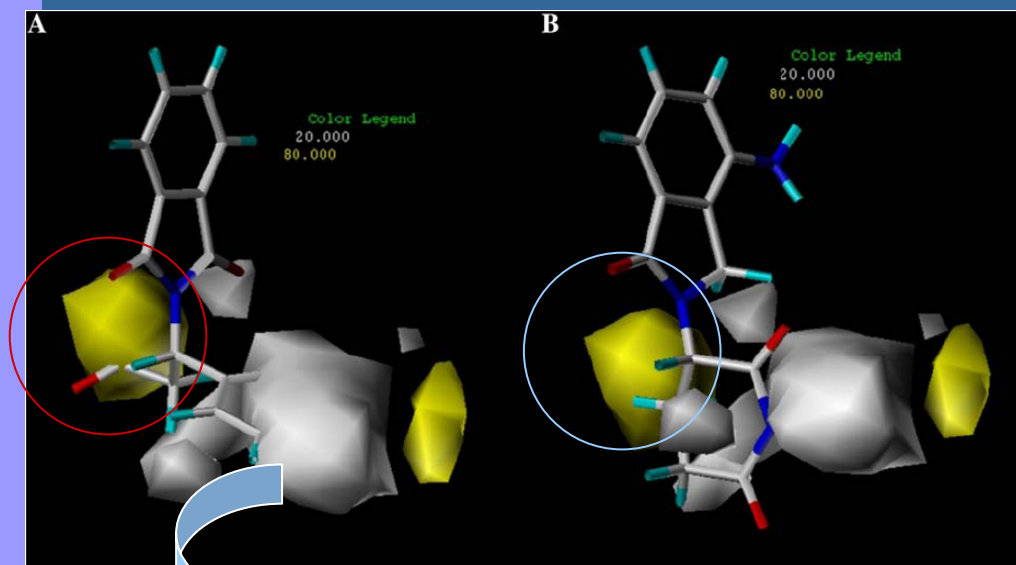


32

($p\text{IC}_{50} = 5,60$)

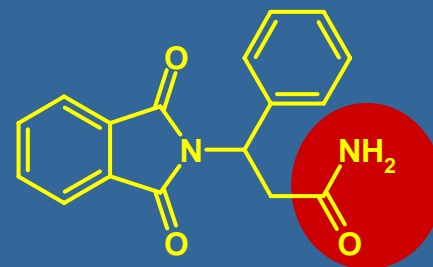
Desenvolvimento de Modelos de CoMFA e CoMSIA de Uma Série de Antiinflamatórios Ftalimídicos, Moduladores de $\text{TNF}\alpha$

Mapas de Contorno Hidrofóbico do Melhor Modelo de CoMSIA
 $q^2 = 0,868$; $r^2 = 0,983$

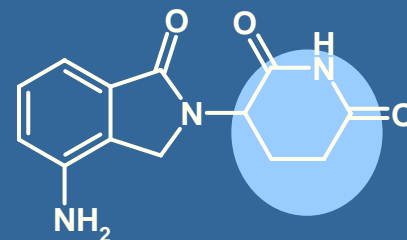


Grupos hidrofóbicos são
Deletérios para a atividade Biológica

AMARELO= GRUPOS HIDROFÓBICOS + ATIVIDADE
BRANCO=GRUPOS HIDROFÓBICOS - ATIVIDADE



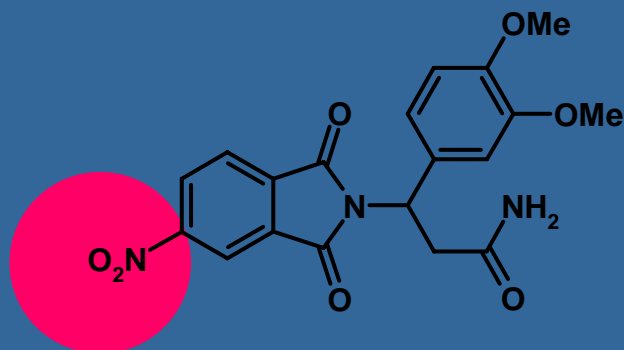
3 (A)
($pIC_{50} = 3,58$)



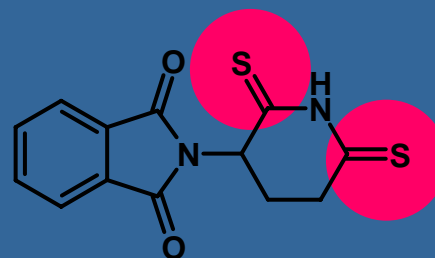
Lenalidomida (B)
($pIC_{50} = 7,00$)

Desenvolvimento de Modelos de CoMFA e CoMSIA de Uma Série de Antiinflamatórios Ftalimídicos, Moduladores de $\text{TNF}\alpha$

OUTLIERS (arghhhhh...)



19

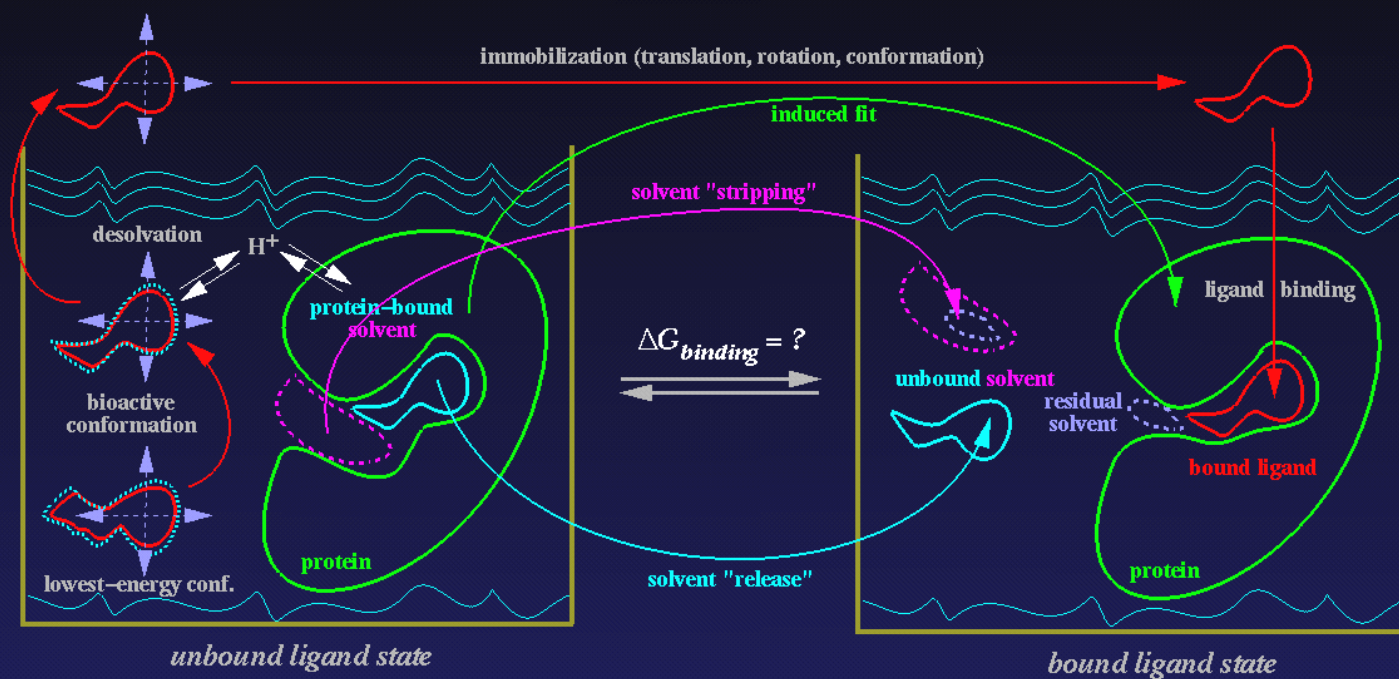


39

NOVOS MÉTODOS...

6D QSAR: multiple representation of solvation models

$$E_{\text{binding}} = E_{\text{rec-lig}} - \Delta G_{\text{solv,lig}} - \Delta E_{\text{int,lig}} - T\Delta S_{\text{lig}} - \Delta E_{\text{IndFit}}$$



Particularly when charged ligand species are involved, the (de)solvation energy is the dominant term in the energy equation

SITES PARA OBTER DADOS/PROGRAMAS DE MODELAGEM MOLECULAR:

1. BANCO DE DADOS DE ESTRUTURAS DE RAIOS-X DE PROTEÍNAS:

THE PROTEIN DATA BANK (PDB): <http://www.rcsb.org/pdb>

2. BANCO DE DADOS DE ESTRUTURAS PARA "SCREENING VIRTUAL":

ZINC: <http://blaster.docking.org/zinc/>

3. PROGRAMAS DE MODELAGEM MOLECULAR ("FREE")

<http://c4.cabrillo.edu/links.html>

PERGUNTA: A MODELAGEM MOLECULAR PODE GERAR UM FÁRMACO SOZINHA?????



A RESPOSTA É ... NÃO!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

PRECISAMOS INTERAGIR ...

FARMACOLOGISTAS

← QUÍMICOS SINTÉTICOS →

QUÍMICOS COMPUTACIONAIS