

Modelagem Molecular



Dr. Walter F. de Azevedo, Jr.

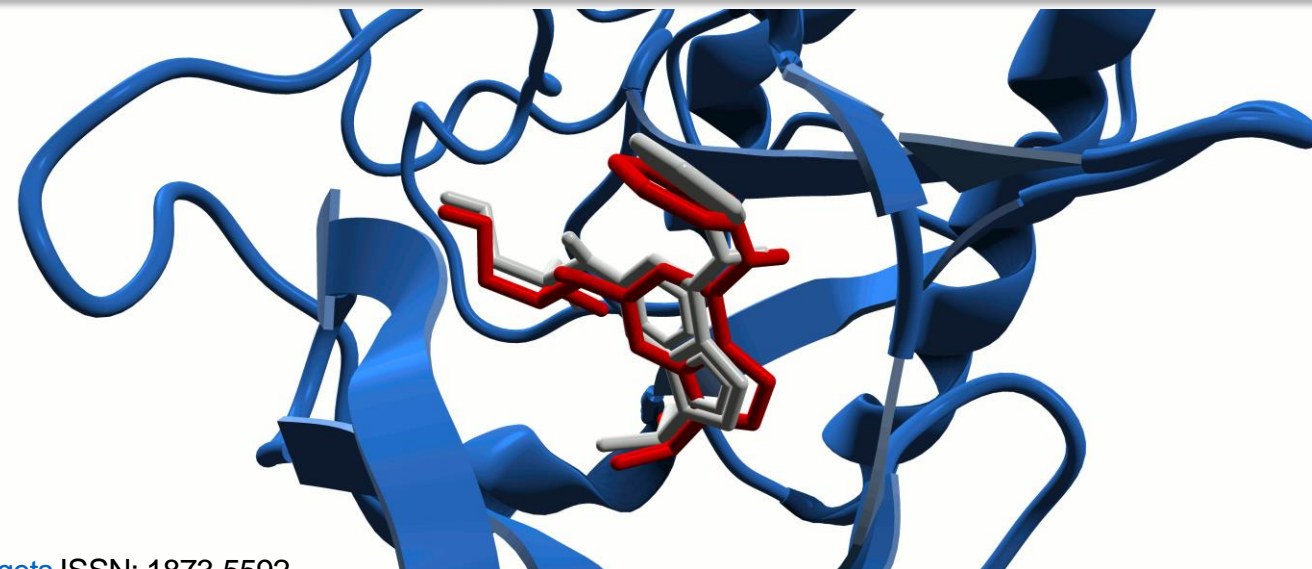
walter@azevedolab.net

[Biography 01](#) ♥

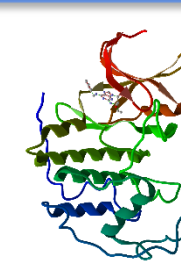
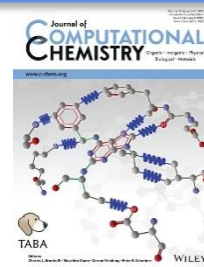
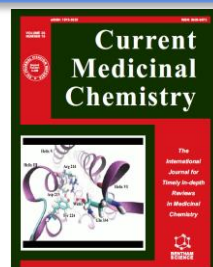
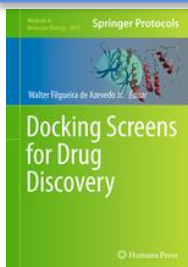
[Biography 02](#) ♥

[Biography 03](#) ♥

[Biography 04](#) ♥

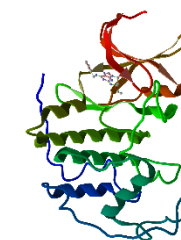
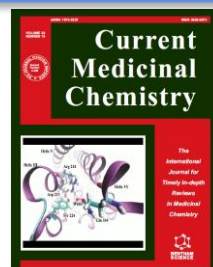
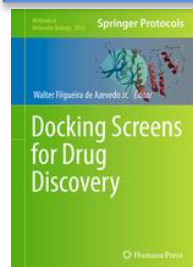


Frontiers Section Editor (Bioinformatics and Biophysics) for the [Current Drug Targets](#) ISSN: 1873-5592
Section Editor (Bioinformatics in Drug Design and Discovery) for the [Current Medicinal Chemistry](#) ISSN: 1875-533X



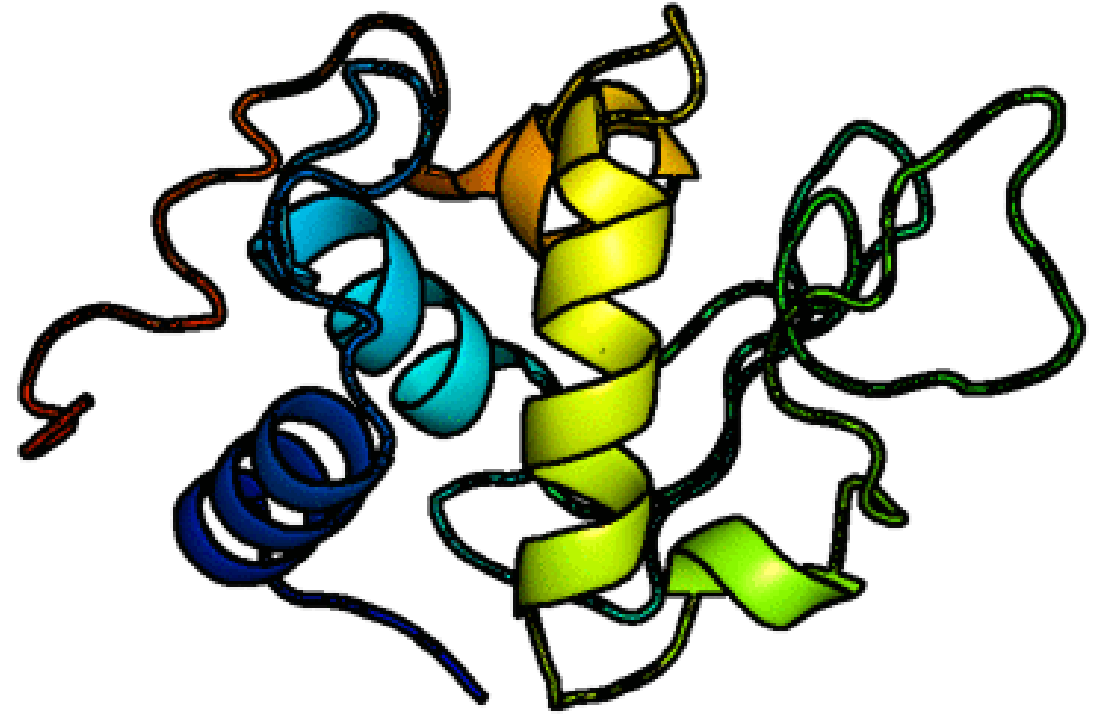
Conteúdo

- [Resumo](#)
- [Aminoácidos](#)
- [Estrutura de Proteínas](#)
- [Energia Potencial](#)
- [Campo de Força para Proteínas](#)
- [Modelagem Molecular por Homologia](#)
- [Energia Potencial do Sistema Proteína-Ligante](#)
- [Descoberta de Fármacos](#)
- [Material Adicional](#)
- [Referências](#)



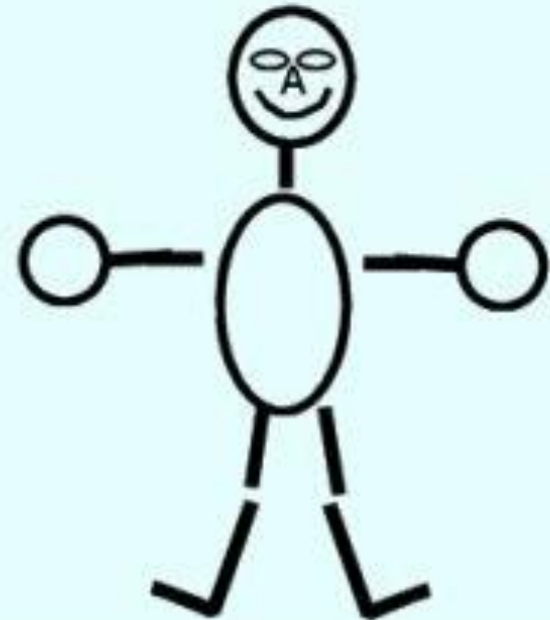
Podemos usar abordagens da física básica para criarmos modelos computacionais para o estudo de moléculas, entre elas moléculas de proteínas. É possível considerar as interações entre os átomos de uma proteína como um sistema massa-mola, onde consideramos a ligação covalente entre dois átomos como se fosse mediada por uma mola. Quando não temos a estrutura tridimensional de uma proteína determinada experimentalmente, podemos gerar modelos a partir de uma abordagem computacional chamada modelagem molecular por homologia. Destacaremos as aplicações dessa abordagem computacional e como podemos integrá-la no desenvolvimento de fármacos.

Palavras-chave: Biofísica; física; física computacional; biologia de sistemas; bioinformática; aminoácidos; proteínas; energia potencial; descoberta de fármacos; modelagem molecular; docagem molecular.

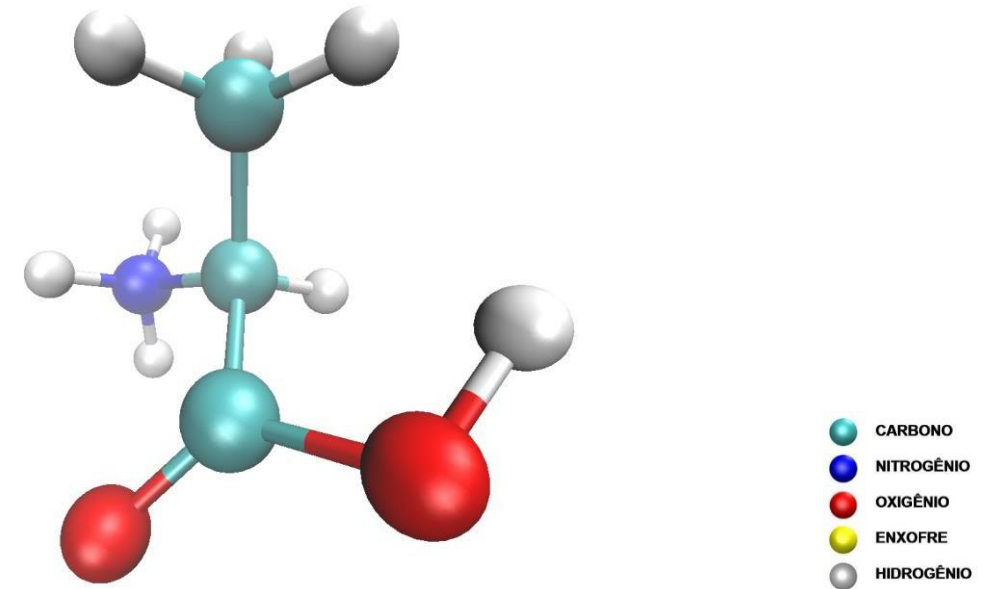
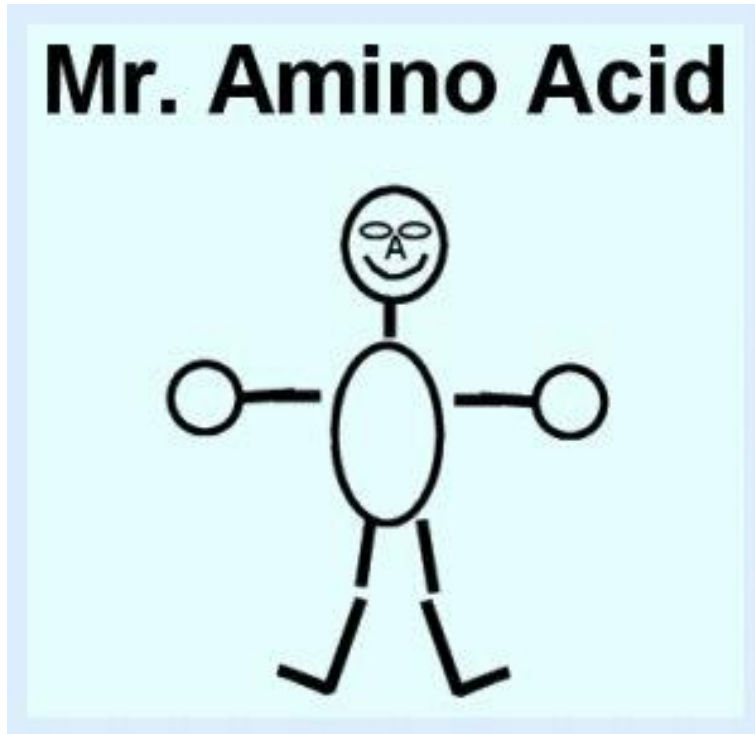


As proteínas são as moléculas mais importantes para a vida. Essas macromoléculas são responsáveis por diversos papéis nos seres vivos, desde a catálise de reações químicas, passando pelo transporte de oxigênio no sangue e a comunicação entre neurônios, entre outras funções. As células não funcionariam sem as proteínas. Todas as proteínas são feitas de aminoácidos. Hoje olharemos esse tijolo molecular da vida. Os aminoácidos são formados por um carbono central, chamado de carbono alfa. Ligado a esse carbono, temos quatro grupos químicos destacados ao lado no Mr. Amino Acid: grupo amina (NH_3^+), cadeia lateral (representado por R), hidrogênio (H) e grupo carboxílico ($\text{O}=\text{C}-\text{O}^-$). Na natureza temos vinte tipos de aminoácidos, o que determina a identidade do aminoácido é a cadeia lateral (R).

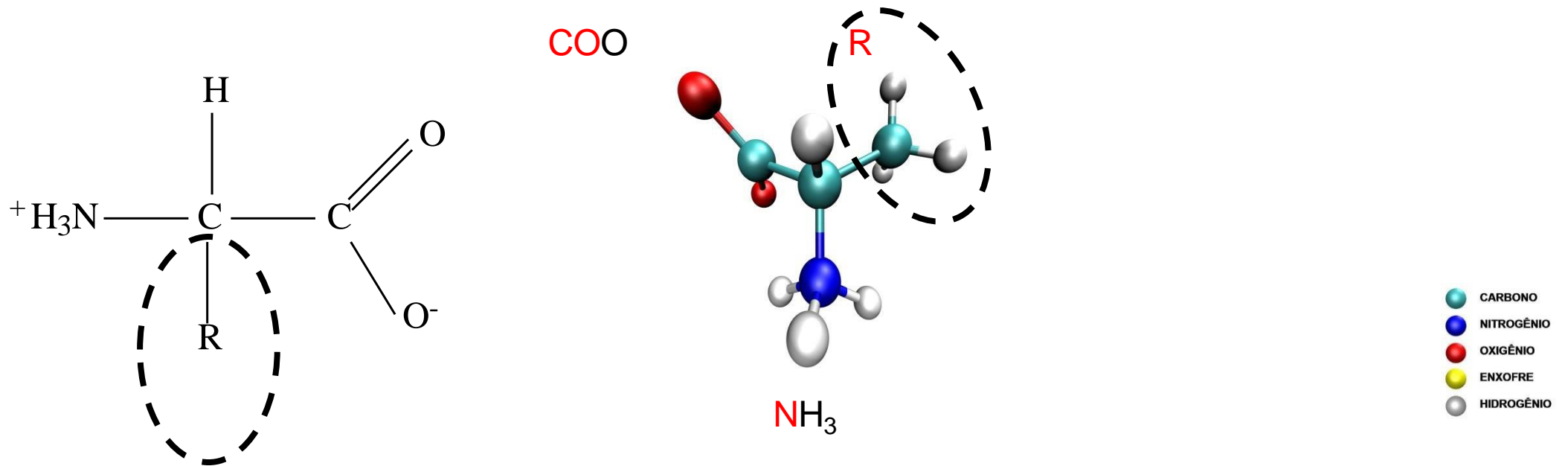
Mr. Amino Acid



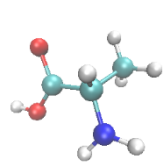
Abaixo temos a representação da estrutura tridimensional de um aminoácido comparada com o Mr. Amino Acid.



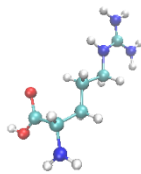
Cada átomo na estrutura química do aminoácido (representação da esquerda) tem seu equivalente na representação tridimensional. Os átomos que formam a cadeia lateral na estrutura tridimensional (à direita) estão dentro de uma elipse tracejada.



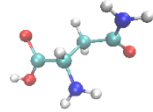
Abaixo temos a estrutura tridimensional dos 20 aminoácidos naturais.



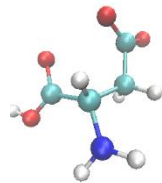
Ala



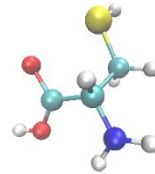
Arg



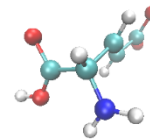
Asn



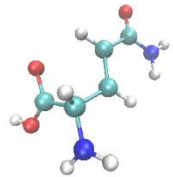
Asp



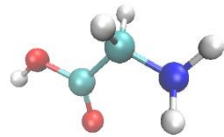
Cys



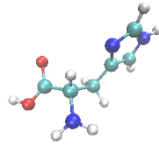
Glu



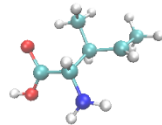
Gln



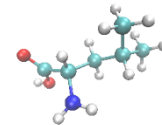
Gly



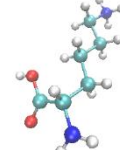
His



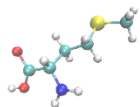
Ile



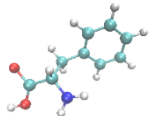
Leu



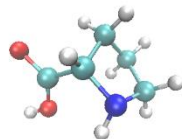
Lys



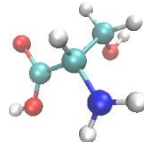
Met



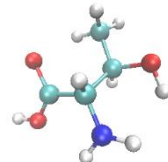
Phe



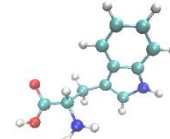
Pro



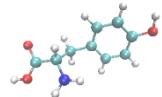
Ser



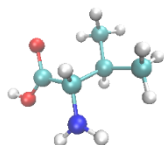
Thr



Trp



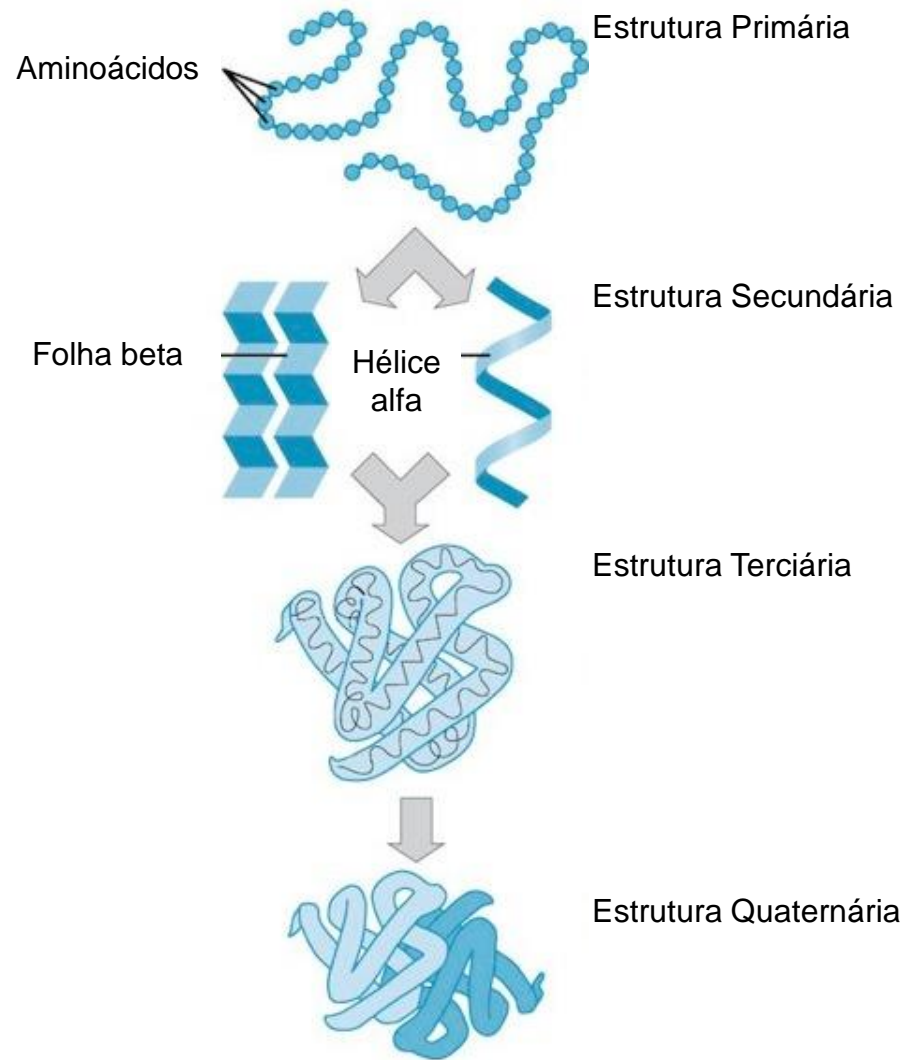
Tyr



Val



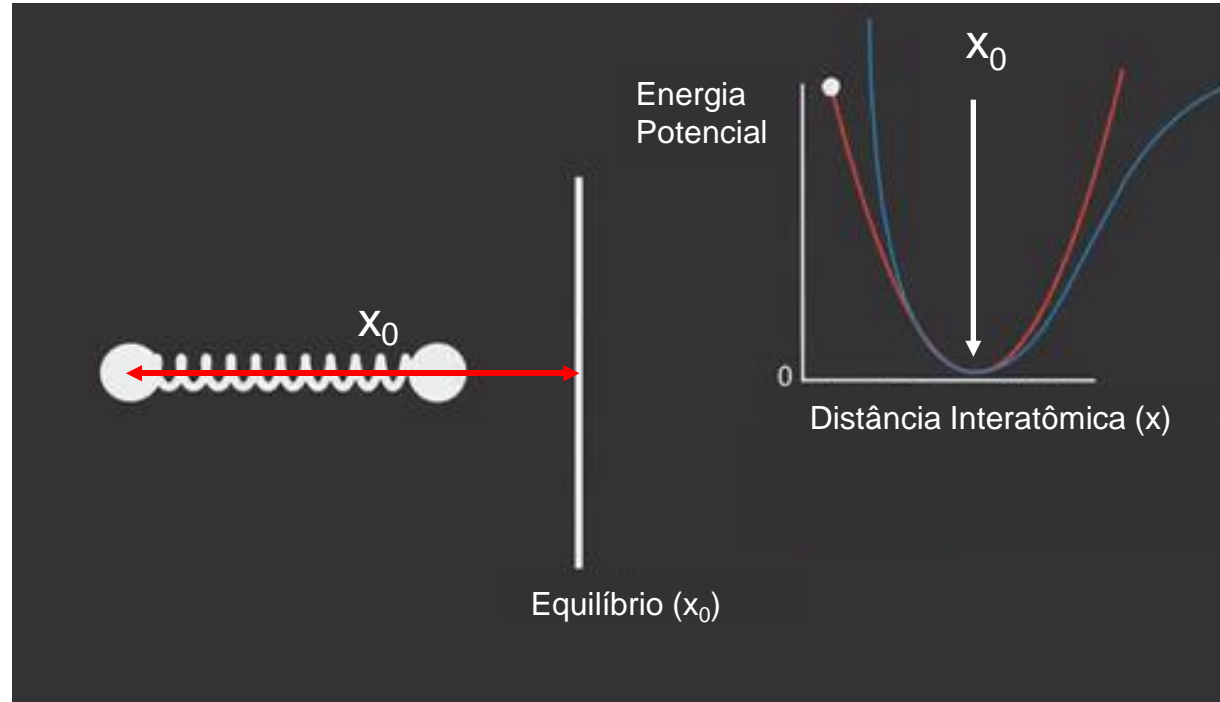
| | | |
|--------------|-----|---|
| Glicina | Gly | G |
| Alanina | Ala | A |
| Serina | Ser | S |
| Treonina | Thr | T |
| Cisteína | Cys | C |
| Valina | Val | V |
| Isoleucina | Ile | I |
| Leucina | Leu | L |
| Prolina | Pro | P |
| Fenilalanina | Phe | F |
| Tirosina | Tyr | Y |
| Metionina | Met | M |
| Triptofano | Trp | W |
| Asparagina | Asn | N |
| Glutamina | Gln | Q |
| Histidina | His | H |
| Aspartato | Asp | D |
| Glutamato | Glu | E |
| Lisina | Lys | K |
| Arginina | Arg | R |



É comum modelarmos biomoléculas como sistemas físicos simples. Essa abordagem é usada no desenvolvimento de ferramentas computacionais para descoberta de fármacos (da Silva *et al.*, 2020). Um dos mais usados é o sistema massa-mola que tem a energia potencial (U) indicada pela equação abaixo,

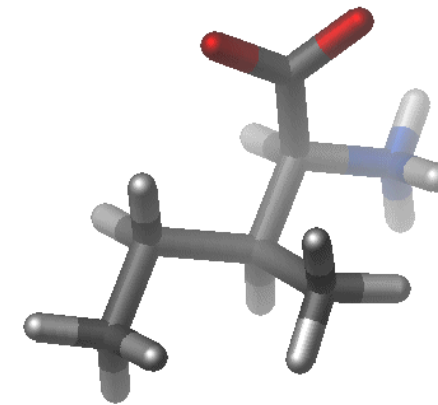
$$U = \frac{1}{2}K(x - x_0)^2$$

Na equação acima, x_0 é a distância de equilíbrio, K a constante elástica e x a posição (distância interatômica) em qualquer instante.



Considerando-se as interações intramoleculares e intermoleculares, podemos expressar a função energia potencial (U) de um sistema proteína-ligante pela seguinte equação (de Azevedo, 2011).

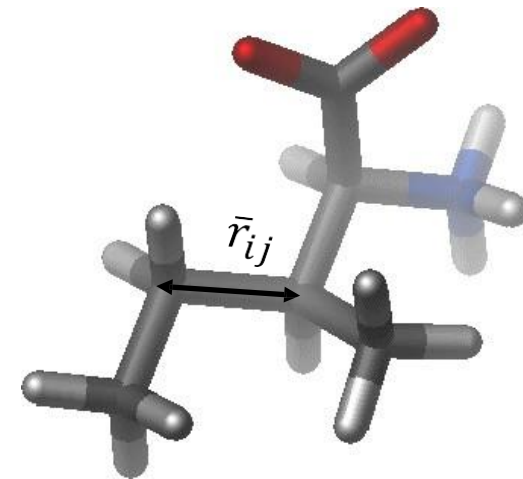
$$\begin{aligned}
 U = & \sum_{(i,j) \in B} K_{ij}^b (r_{ij} - \bar{r}_{ij})^2 + \sum_{(i,j,k) \in A} K_{ijk}^a (\theta_{ijk} - \bar{\theta}_{ijk})^2 \\
 & + \sum_{(i,j,k,l) \in D} \frac{K_{ijkl}^d}{2} \left[1 + \cos \left(n_{ijkl} \phi_{ijkl} - \gamma_{ijkl} \right) \right] \\
 & + \sum_{j \in F} \sum_{[i < j]} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right] + K_c \sum_{j \in F} \sum_{[i < j]} \frac{q_i q_j}{\epsilon_{ij} r_{ij}}
 \end{aligned}$$



Na expressão acima, r_{ij} indica a distância interatômica para um par de átomos i e j . Acima, os três primeiros termos da equação tratam de interações intramoleculares e os dois últimos representam os potenciais de Lennard-Jones e eletrostático, respectivamente. Esses últimos indicam interações intermoleculares.

Em destaque na equação abaixo, temos uma energia potencial relativa ao desvio da distância de equilíbrio (\bar{r}_{ij}) para um par de átomos (i, j) ligados covalentemente a uma distância (r_{ij}). O parâmetro (K_{ij}^b) é a constante de força para o par de átomos (i, j). Podemos pensar que um par de átomos ligados covalentemente comportam-se como duas massas ligadas por uma mola (sistema massa-mola). A constante B indica um conjunto de dois átomos (i, j) a uma distância (r_{ij}).

$$\begin{aligned}
 U = & \boxed{\sum_{(i,j) \in B} K_{ij}^b (r_{ij} - \bar{r}_{ij})^2} + \sum_{(i,j,k) \in A} K_{ijk}^a (\theta_{ijk} - \bar{\theta}_{ijk})^2 \\
 & + \sum_{(i,j,k,l) \in D} \frac{K_{ijkl}^d}{2} \left[1 + \cos(n_{ijkl} \phi_{ijkl} - \gamma_{ijkl}) \right] \\
 & + \sum_{j \in F} \sum_{[i < j]} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right] + K_c \sum_{j \in F} \sum_{[i < j]} \frac{q_i q_j}{\epsilon_{ij} r_{ij}}
 \end{aligned}$$

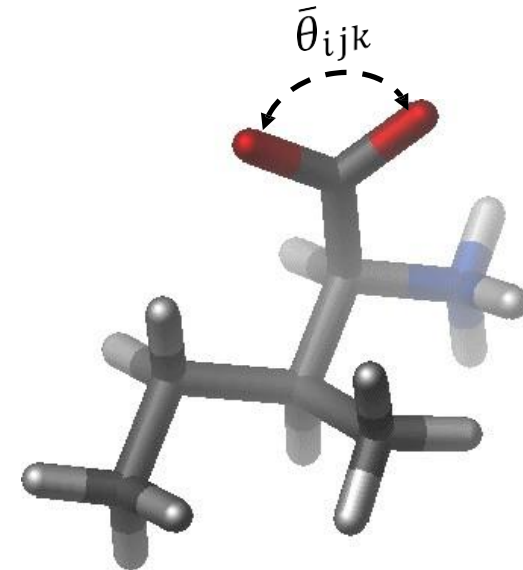


Na segunda somatória em destaque na equação abaixo, temos uma energia potencial relacionada aos desvios do ângulo de ligação ideal ($\bar{\theta}_{ijk}$) envolvendo três átomos (i, j, k) com um ângulo (θ_{ijk}). O parâmetro (K_{ijk}^a) é a constante de força aplicada ao ângulo de ligação. A constante A indica um conjunto de três átomos (i, j, k) que formam o ângulo (θ_{ijk}).

$$U = \sum_{(i,j) \in B} K_{ij}^b (r_{ij} - \bar{r}_{ij})^2 + \boxed{\sum_{(i,j,k) \in A} K_{ijk}^a (\theta_{ijk} - \bar{\theta}_{ijk})^2}$$

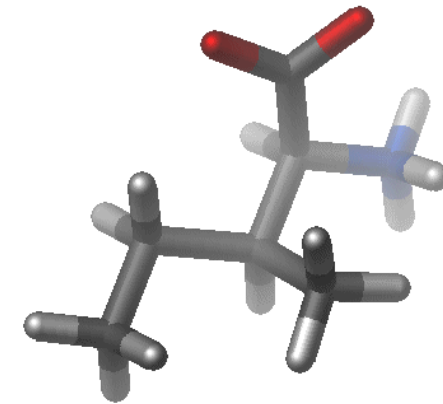
$$+ \sum_{(i,j,k,l) \in D} \frac{K_{ijkl}^d}{2} \left[1 + \cos \left(n_{ijkl} \phi_{ijkl} - \gamma_{ijkl} \right) \right]$$

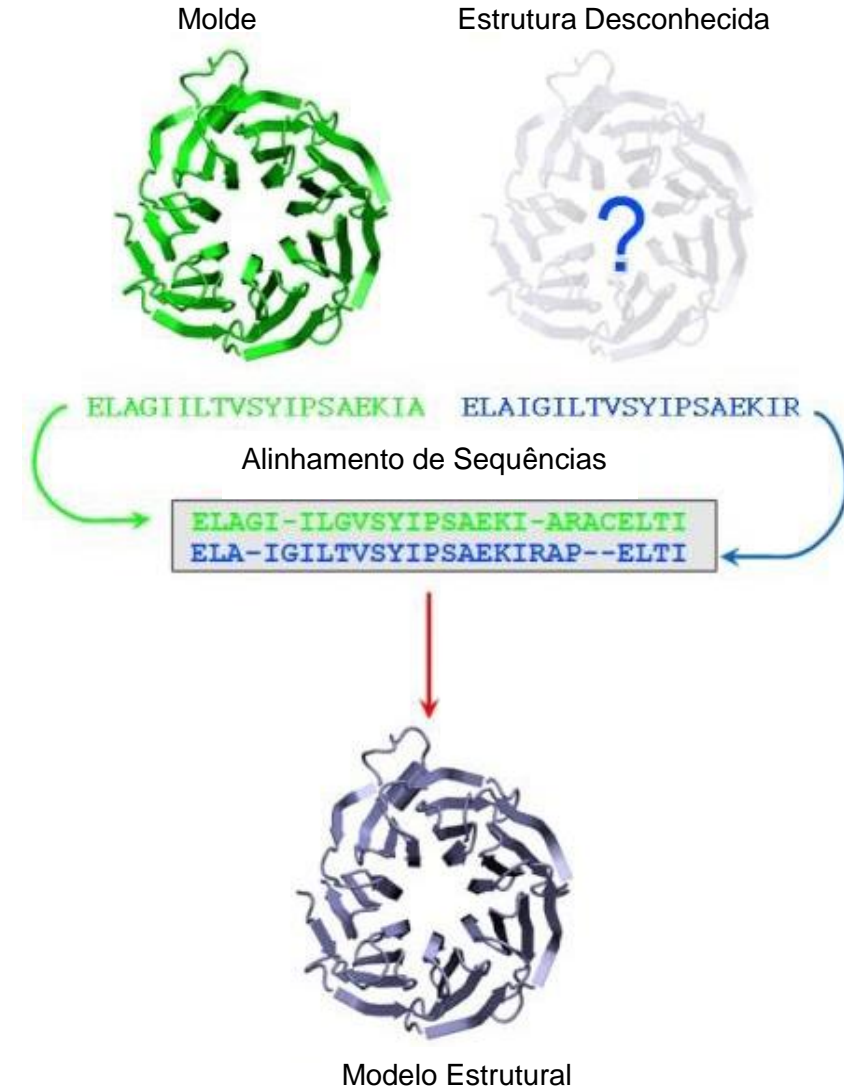
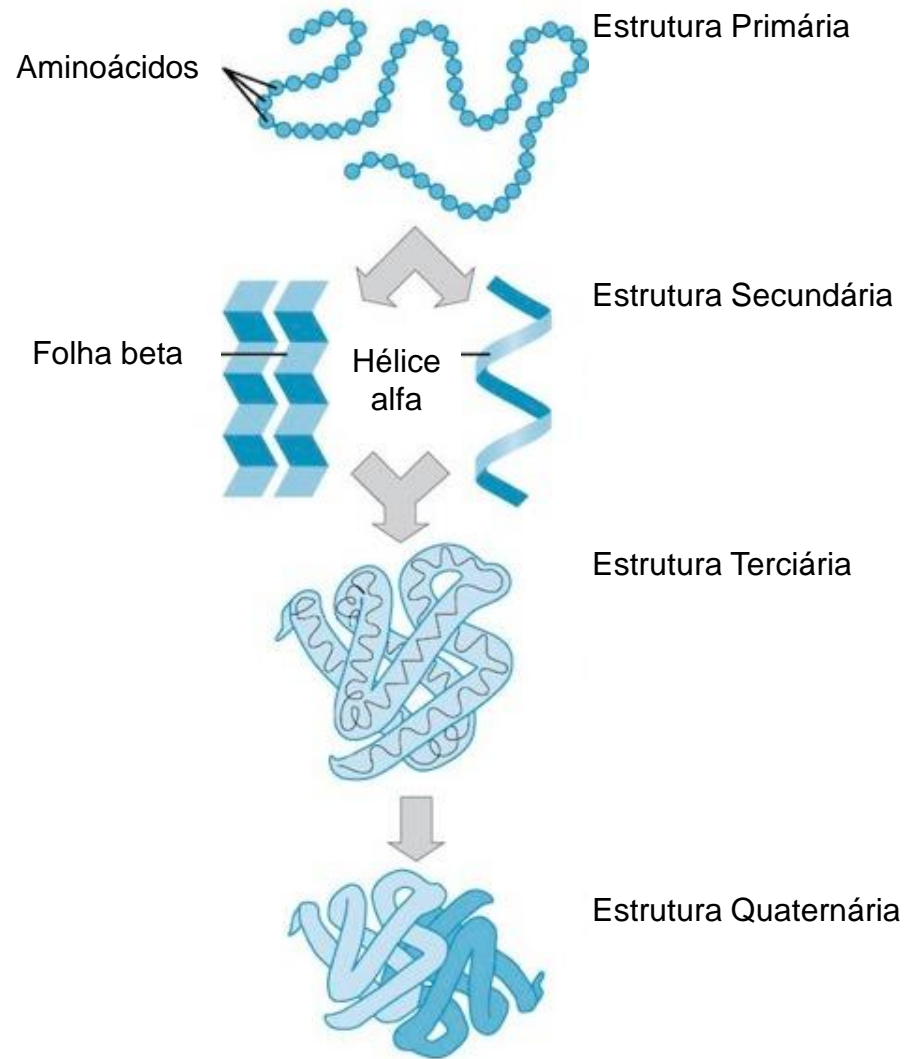
$$+ \sum_{j \in F} \sum_{[i < j]} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right] + K_c \sum_{j \in F} \sum_{[i < j]} \frac{q_i q_j}{\epsilon_{ij} r_{ij}}$$



Na terceira somatória, temos a contribuição dos ângulos diedros (ϕ_{ijkl}) formados por quatro átomos consecutivos (i, j, k, l). A constante (n_{ijkl}) indica a periodicidade do ângulo diedro e (g_{ijkl}) representa a fase. Essa somatória considera todos os conjuntos (D) formados por quatro átomos (i, j, k, l). As duas últimas somatórias indicam as interações de van der Waals e eletrostáticas, respectivamente.

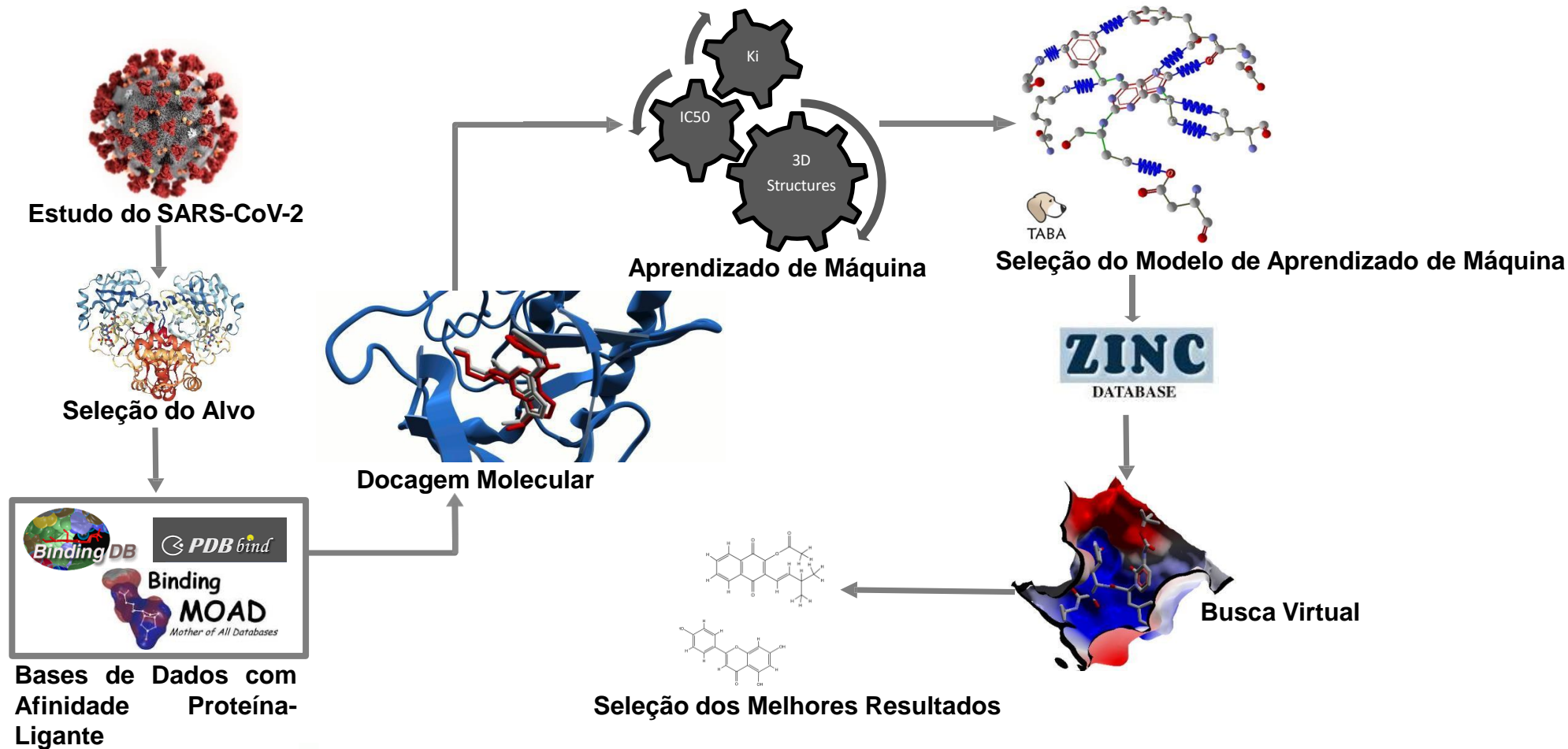
$$\begin{aligned}
 U = & \sum_{(i,j) \in B} K_{ij}^b (r_{ij} - \bar{r}_{ij})^2 + \sum_{(i,j,k) \in A} K_{ijk}^a (\theta_{ijk} - \bar{\theta}_{ijk})^2 \\
 & + \sum_{(i,j,k,l) \in D} \frac{K_{ijkl}^d}{2} \left[1 + \cos \left(n_{ijkl} \phi_{ijkl} - \gamma_{ijkl} \right) \right] \\
 & + \sum_{j \in F} \sum_{[i < j]} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right] + K_c \sum_{j \in F} \sum_{[i < j]} \frac{q_i q_j}{\epsilon_{ij} r_{ij}}
 \end{aligned}$$

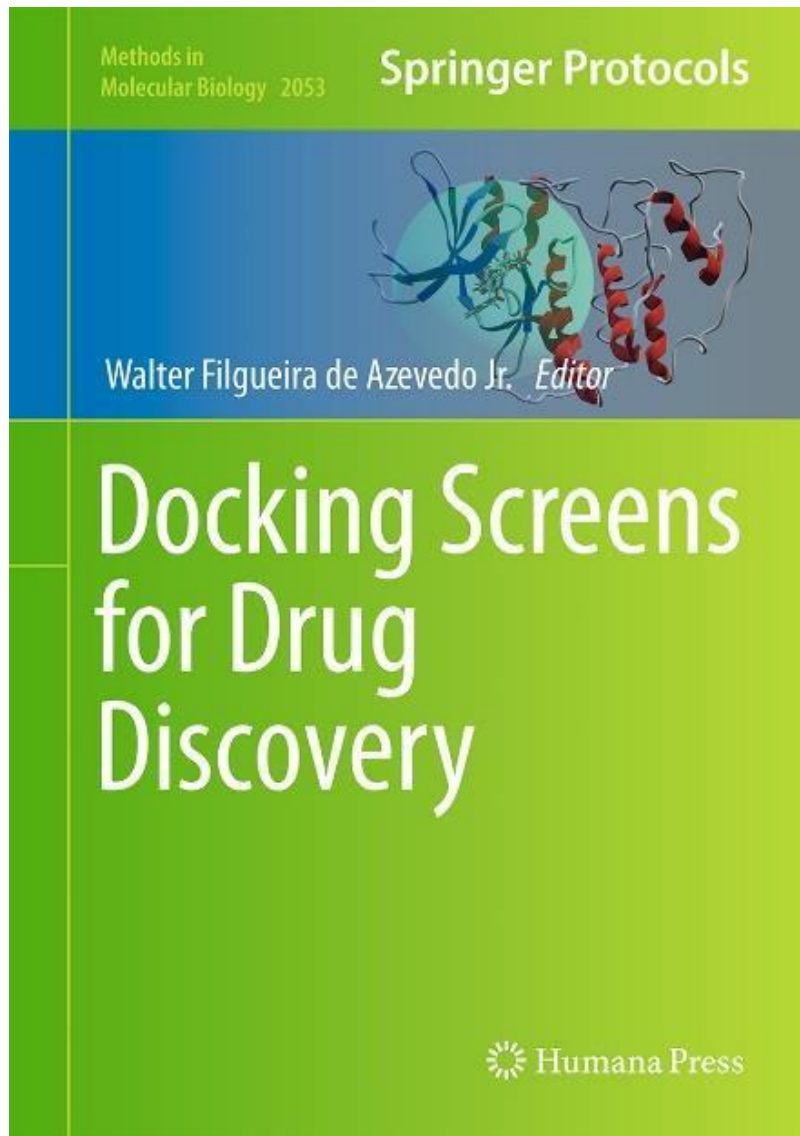




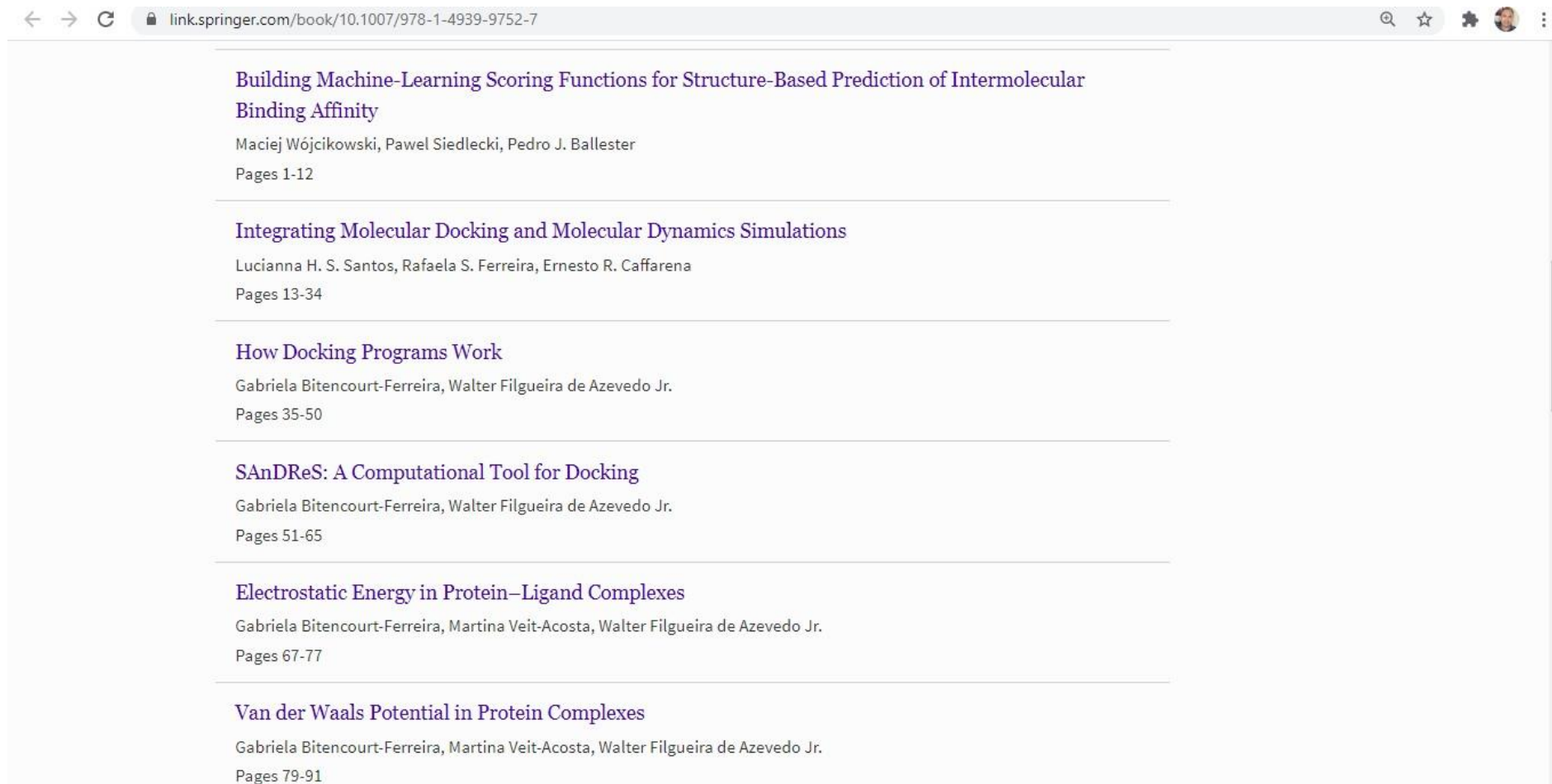
No caso quando estudamos a interação de fármacos (remédios) com a proteína, podemos expressar a energia potencial desta interação pela equação abaixo. O primeiro termo é a interação de van der Waals (considera o contato do átomos), o segundo trata das ligações de hidrogênio, o terceiro foca na parte elétrica dos átomos e por último temos a solvatação. Os pesos indicados por α 's levam em conta o peso relativo de cada interação e podem ser determinados por técnicas de aprendizado de máquina.

$$U = \alpha_1 \sum_{i,j} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + \alpha_2 \sum_{i,j} E(t) \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) \\ + \alpha_3 \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\epsilon(r_{ij}) r_{ij}} + \alpha_4 \sum_{i,j} (S_i V_j + S_j V_i) e^{-r_{ij}^2 / 2\sigma^2}$$





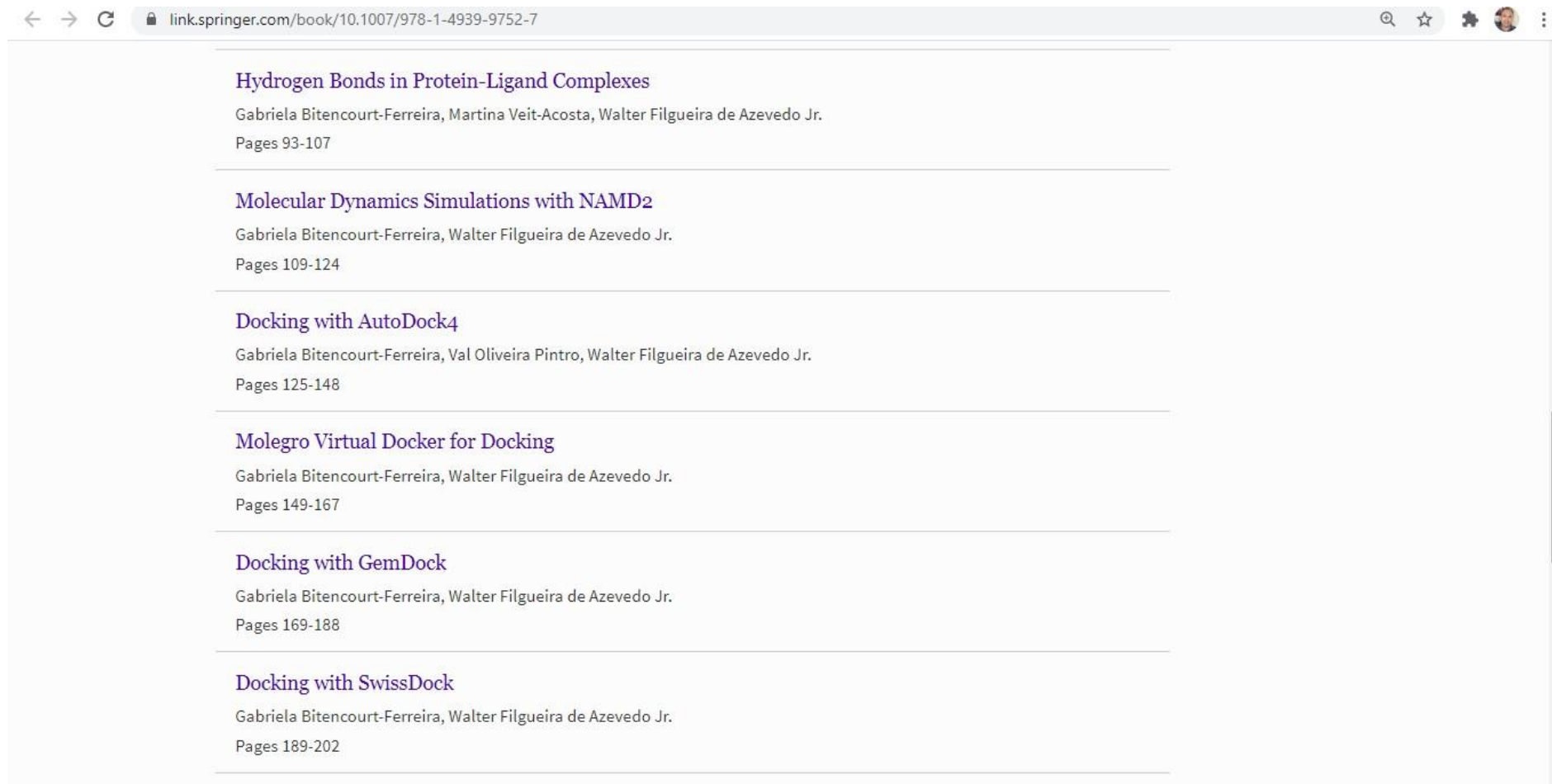
Filgueira de Azevedo, W. Jr. (Editor) **Docking Screens for Drug Discovery. Methods in Molecular Biology. Vol. 2053.** Springer Science+Business Media, 2019.



The image shows a screenshot of a web browser displaying the table of contents for a Springer book. The browser's address bar shows the URL: link.springer.com/book/10.1007/978-1-4939-9752-7. The table of contents lists six chapters, each with a title, author(s), and page range. The chapters are: 1. Building Machine-Learning Scoring Functions for Structure-Based Prediction of Intermolecular Binding Affinity (Maciej Wójcikowski, Pawel Siedlecki, Pedro J. Ballester, Pages 1-12); 2. Integrating Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations (Lucianna H. S. Santos, Rafaela S. Ferreira, Ernesto R. Caffarena, Pages 13-34); 3. How Docking Programs Work (Gabriela Bitencourt-Ferreira, Walter Filgueira de Azevedo Jr., Pages 35-50); 4. SAnDReS: A Computational Tool for Docking (Gabriela Bitencourt-Ferreira, Walter Filgueira de Azevedo Jr., Pages 51-65); 5. Electrostatic Energy in Protein–Ligand Complexes (Gabriela Bitencourt-Ferreira, Martina Veit-Acosta, Walter Filgueira de Azevedo Jr., Pages 67-77); 6. Van der Waals Potential in Protein Complexes (Gabriela Bitencourt-Ferreira, Martina Veit-Acosta, Walter Filgueira de Azevedo Jr., Pages 79-91).

| |
|--|
| Building Machine-Learning Scoring Functions for Structure-Based Prediction of Intermolecular Binding Affinity |
| Maciej Wójcikowski, Pawel Siedlecki, Pedro J. Ballester |
| Pages 1-12 |
| Integrating Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations |
| Lucianna H. S. Santos, Rafaela S. Ferreira, Ernesto R. Caffarena |
| Pages 13-34 |
| How Docking Programs Work |
| Gabriela Bitencourt-Ferreira, Walter Filgueira de Azevedo Jr. |
| Pages 35-50 |
| SAnDReS: A Computational Tool for Docking |
| Gabriela Bitencourt-Ferreira, Walter Filgueira de Azevedo Jr. |
| Pages 51-65 |
| Electrostatic Energy in Protein–Ligand Complexes |
| Gabriela Bitencourt-Ferreira, Martina Veit-Acosta, Walter Filgueira de Azevedo Jr. |
| Pages 67-77 |
| Van der Waals Potential in Protein Complexes |
| Gabriela Bitencourt-Ferreira, Martina Veit-Acosta, Walter Filgueira de Azevedo Jr. |
| Pages 79-91 |

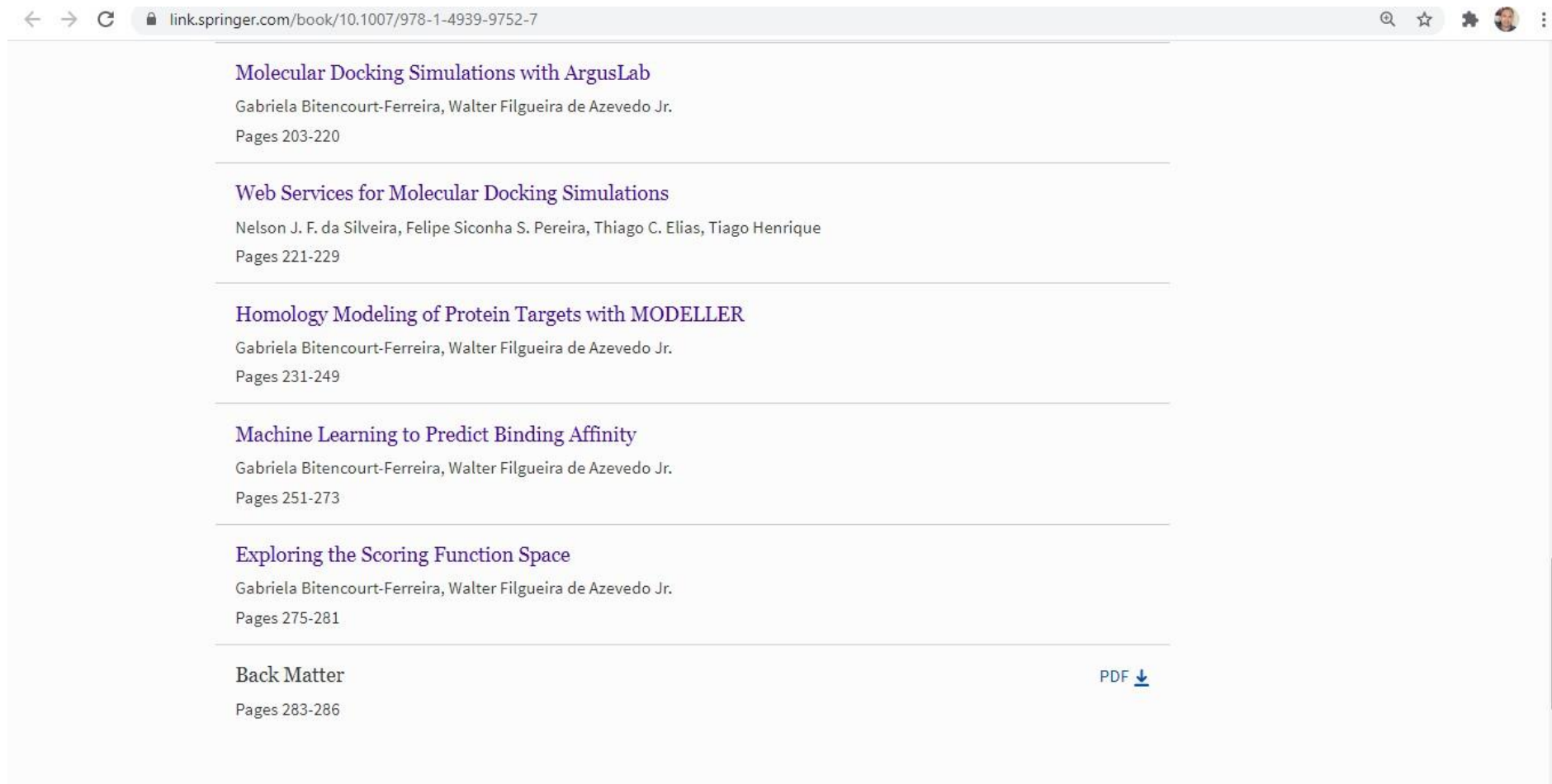
Fonte: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4939-9752-7>



The screenshot shows a web browser window with the address bar displaying the URL link.springer.com/book/10.1007/978-1-4939-9752-7. The main content area displays a table of contents for a book chapter, listing six sections with their authors and page ranges. Each section is separated by a horizontal line.

| |
|--|
| Hydrogen Bonds in Protein-Ligand Complexes |
| Gabriela Bitencourt-Ferreira, Martina Veit-Acosta, Walter Filgueira de Azevedo Jr. Pages 93-107 |
| Molecular Dynamics Simulations with NAMD2 |
| Gabriela Bitencourt-Ferreira, Walter Filgueira de Azevedo Jr. Pages 109-124 |
| Docking with AutoDock4 |
| Gabriela Bitencourt-Ferreira, Val Oliveira Pinto, Walter Filgueira de Azevedo Jr. Pages 125-148 |
| Molegro Virtual Docker for Docking |
| Gabriela Bitencourt-Ferreira, Walter Filgueira de Azevedo Jr. Pages 149-167 |
| Docking with GemDock |
| Gabriela Bitencourt-Ferreira, Walter Filgueira de Azevedo Jr. Pages 169-188 |
| Docking with SwissDock |
| Gabriela Bitencourt-Ferreira, Walter Filgueira de Azevedo Jr. Pages 189-202 |

Fonte: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4939-9752-7>



The image shows a screenshot of a web browser displaying the table of contents for a Springer book. The browser's address bar shows the URL link.springer.com/book/10.1007/978-1-4939-9752-7. The table of contents lists six chapters, each with its title, authors, and page range. The last entry, 'Back Matter', includes a 'PDF' download icon.

| Chapter Title | Authors | Page Range |
|---|--|---------------|
| Molecular Docking Simulations with ArgusLab | Gabriela Bitencourt-Ferreira, Walter Filgueira de Azevedo Jr. | Pages 203-220 |
| Web Services for Molecular Docking Simulations | Nelson J. F. da Silveira, Felipe Siconha S. Pereira, Thiago C. Elias, Tiago Henrique | Pages 221-229 |
| Homology Modeling of Protein Targets with MODELLER | Gabriela Bitencourt-Ferreira, Walter Filgueira de Azevedo Jr. | Pages 231-249 |
| Machine Learning to Predict Binding Affinity | Gabriela Bitencourt-Ferreira, Walter Filgueira de Azevedo Jr. | Pages 251-273 |
| Exploring the Scoring Function Space | Gabriela Bitencourt-Ferreira, Walter Filgueira de Azevedo Jr. | Pages 275-281 |
| Back Matter | | Pages 283-286 |

Fonte: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4939-9752-7>

- Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molecular Dynamics Simulations with NAMD2. *Methods Mol Biol.* 2019; 2053: 109–124.
- Compiani M, Capriotti E. Computational and theoretical methods for protein folding. *Biochemistry.* 2013;52(48):8601-24.
- Da Silva AD, Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Taba: A Tool to Analyze the Binding Affinity. *J Comput Chem.* 2020; 41(1): 69–73.
- De Azevedo WF Jr. Molecular dynamics simulations of protein targets identified in *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr Med Chem.* 2011; 18(9):1353–1366.
- Fourches D, Ash J. 4D-quantitative structure-activity relationship modeling: making a comeback. *Expert Opin Drug Discov.* 2019;14(12):1227-1235.
- Humphrey W, Dalke A, Schulten K. VMD: visual molecular dynamics. *J Mol Graph.* 1996;14(1):33-8,27-8.
- Phillips JC, Braun R, Wang W, Gumbart J, Tajkhorshid E, Villa E et al. Scalable molecular dynamics with NAMD. *J Comput Chem* 2005; 26:1781–1802.
- Thomsen R, Christensen MH. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking. *J Med Chem.* 2006; 49(11): 3315–3321.
- Zhao J, Cao Y, Zhang L. Exploring the computational methods for protein-ligand binding site prediction. *Comput Struct Biotechnol J.* 2020;18:417-426.

Que a luz da ciência acabe com
as trevas do negacionismo.