

Parametrização de anéis alifáticos presentes em fármacos para cálculos de mecânica molecular

Menezes, G.C.; Polêto,

M. D.; Verli, H

Laboratório de Bioinformática Estrutural
Centro de Biotecnologia - UFRGS, Porto Alegre, RS
<http://www.ufrgs.br/bioinfo>



2. Objetivos

Nesse trabalho buscamos desenvolver e validar parâmetros que descrevam diferentes tipos de anéis alifáticos por dinâmica molecular, tendo em vista sua ampla utilização no desenvolvimento de novos fármacos.

- Determinar as proporções das conformações observadas em diferentes solventes;
- Corrigir os dados obtidos através de valores experimentais de carga e da barreira do diedro desses anéis;
- Validação das simulações usando dados experimentais comparativos encontrados na literatura.

3. Métodos

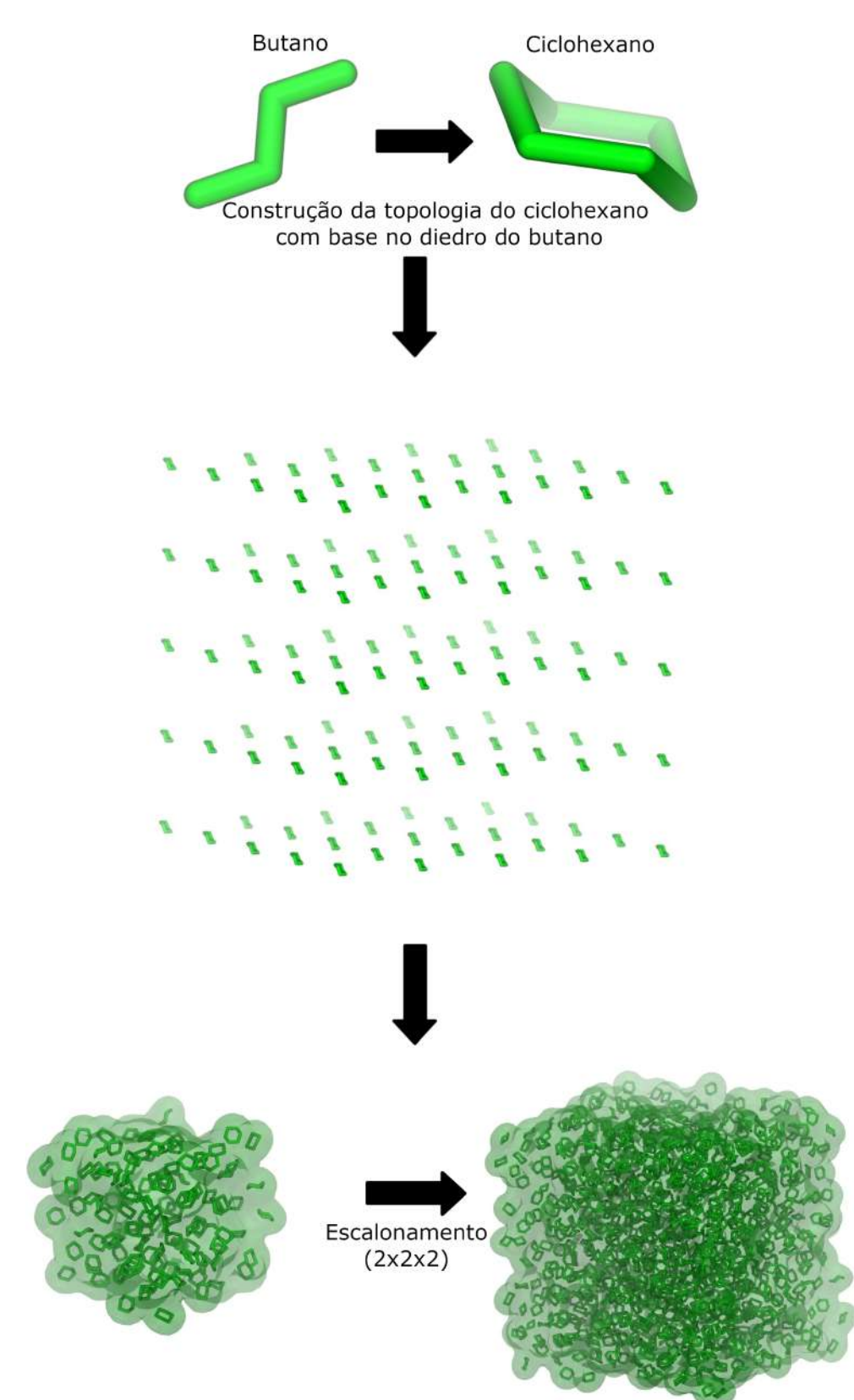


Figura 2: Esquema de preparação de sistemas para simulação por dinâmica molecular, empregando uma molécula de butano como base para o ciclohexano, desde a determinação do valor de barreira diedral até o escalonamento das caixas seguidas das simulações. O pacote GROMACS foi empregado nas simulações e análises, enquanto o programa Avogadro foi usado na construção das estruturas moleculares

1. Introdução

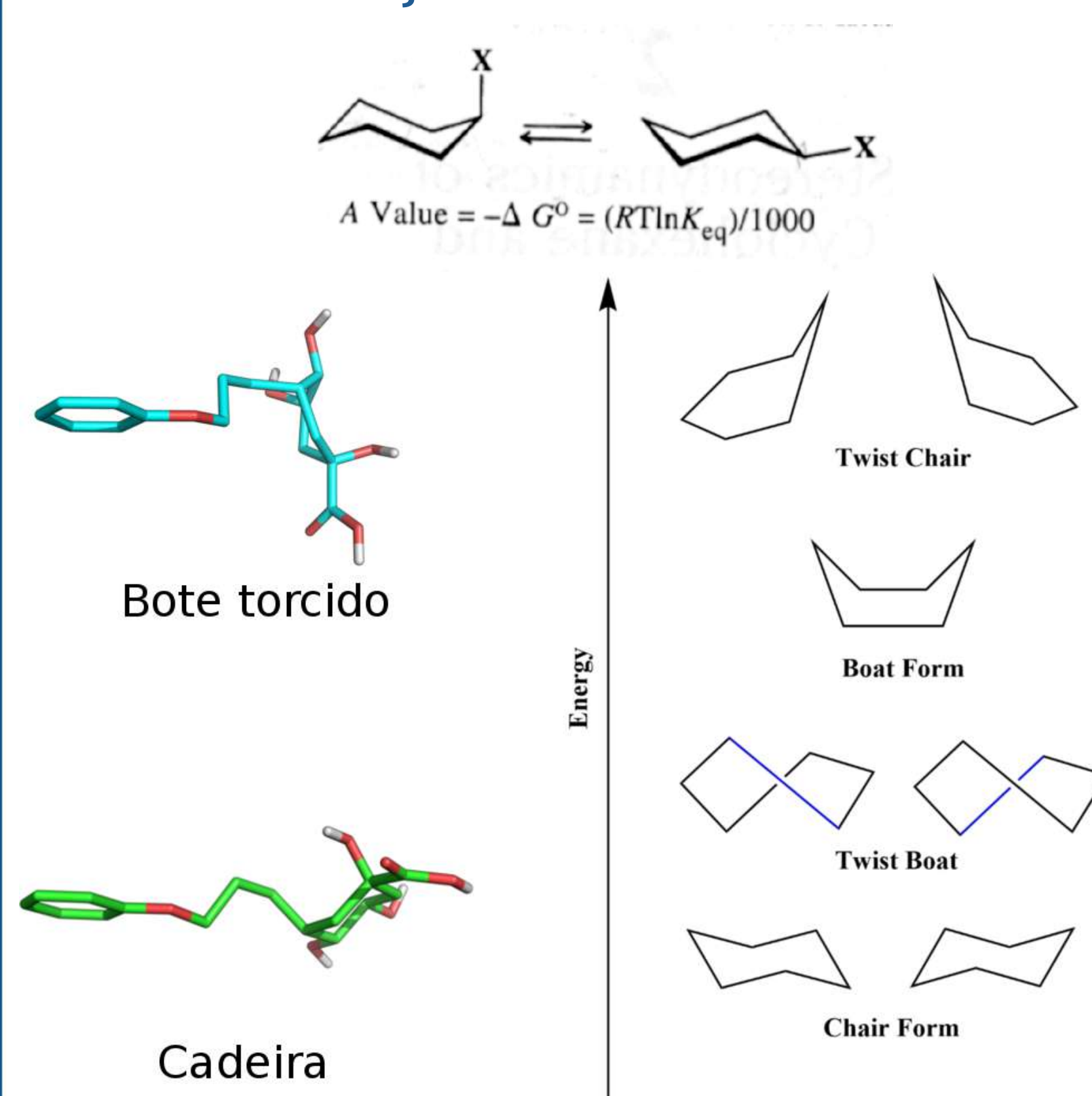


Figura 1: Acima: Representação do cálculo envolvido na obtenção do A-value dos anéis tendo como base o valor de energia livre obtido experimentalmente. Abaixo: Exemplo de mudança conformacional em anel presente em um fármaco.

4. Resultados

Tabela 1: Dados experimentais para os anéis simulados.

Molécula	Temp. (K)	ΔH_{vap} (kJ/mol)	Densidade (g/mL)	α_D (10 ³ cm ³ /mol)	Const. Dielétrica	C_p (J/mol K)	κ_T (10 ¹⁰ Pa ⁻¹)	Peso Molec. (g/mol)
1-CS2	298.15	27.51	1.266	1.12 (10 ³ cm ³ /mol)	26.320	76.4	0.938	76.139
2-CFCl3	298.15	24.917	1.494	-	3.00	121.6	0.986	137.359
3-CHX	298.15	29.97	0.779	1.15	2.0243	154.9	1.12	84.16
4-COH	303.00	61.20	0.941	-	-	-	0.54	100.158
5-CNH	298.15	43.23	0.8647	-	4.55	200.84	-	99.174

Legenda: 1. Dissulfeto de Carbono; 2. Triclorofluorometano; 3. Ciclohexano; 4. Ciclohexanol; 5. Ciclohexanamina.

Tabela 2: Proporções dos conformeros ¹C₄ e ⁴C₁ em anéis de ciclohexano monossustituídos de acordo com seu A-value.

SUBSTITUINTE	SOLVENTE	TEMP (K)	A VALUE [kJ]	K _{eq}	dG	%1c4 (AXIAL)	%4c1 (EQU)
F	CS2	187	1.172	0.471	-1.172	0.320	0.680
F	CFCl3	180	1.506	0.365	-1.506	0.268	0.732
Br	CS2	192	2.008	0.284	-2.008	0.221	0.779
Br	CFCl3	180	2.008	0.261	-2.008	0.207	0.793
OH	CFCl3	190	4.226	0.069	-4.226	0.064	0.936
OH	CS2	190	4.644	0.053	-4.644	0.050	0.950
Cl	CS2	192	2.218	0.249	-2.218	0.200	0.800
I	CS2	193	1.966	0.294	-1.966	0.227	0.773
I	CFCl3	180	2.050	0.254	-2.050	0.203	0.797
NH2	CFCl3	193	5.146	0.040	-5.146	0.039	0.961
NO2	CFCl3	193	4.728	0.053	-4.728	0.050	0.950

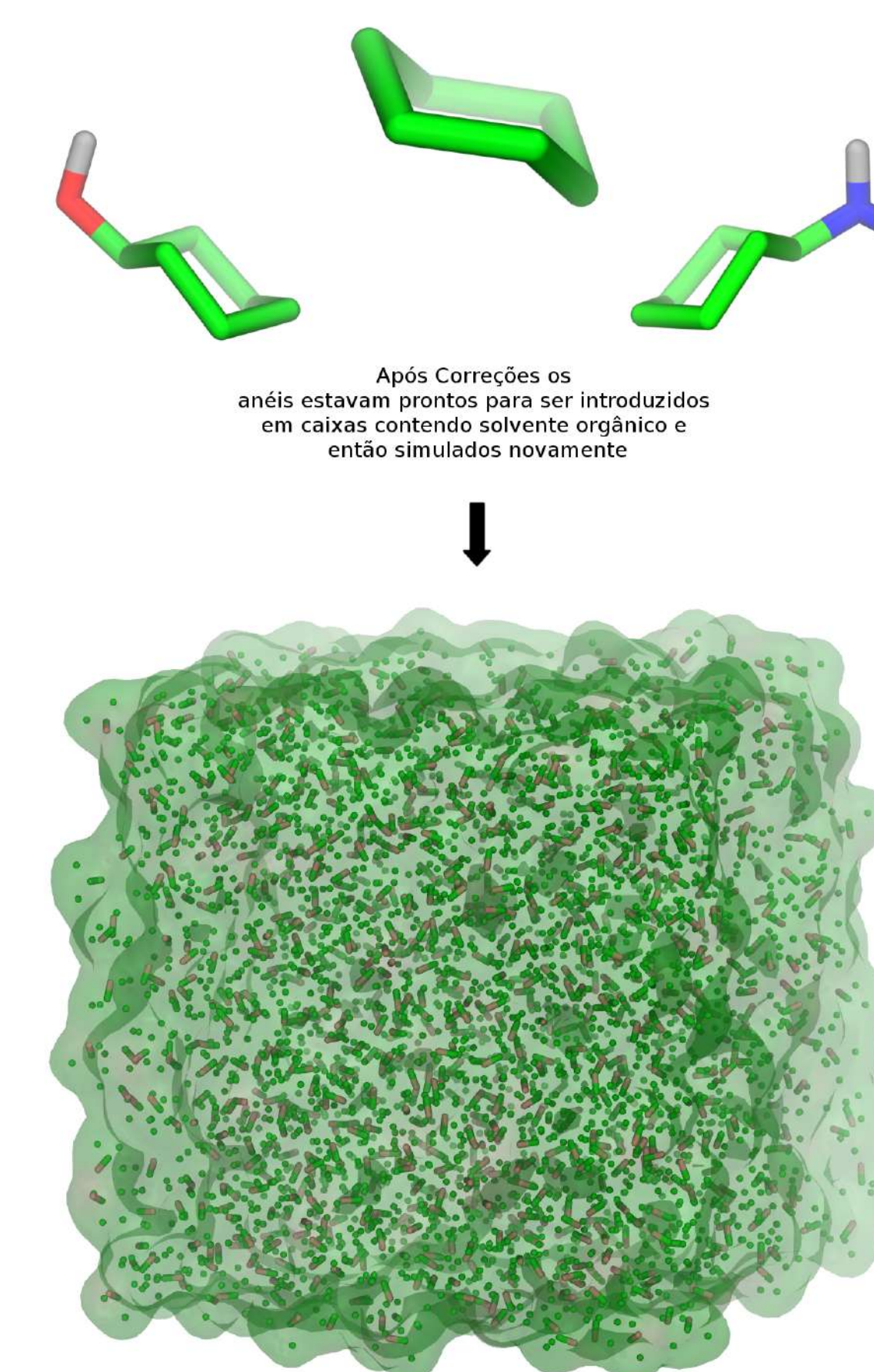


Figura 3: Após as primeiras simulações com as topologias iniciais empregadas, foram realizados ajustes nas cargas atômicas e nas barreiras rotacionais buscando uma melhor reprodução dos valores experimentais de A-value para utilizar como topologia final.

Tabela 3: Resultados obtidos através da simulação dos anéis após os ajustes em sua topologia em solvente orgânico.

	Solvente 1		Solvente 2		Anéis			
	CS2	CFCl3	CHX	CNH	COH			
DENSIDADE	Experimental	1.266	1.494	0.779	0.865	0.941		
	Simulação	1.412	1.531	0.227	0.929	0.995		
	Erro (%)	11.492	2.463	3.379	7.717	5.749		
DHVAP	Experimental	27.510	24.917	29.970	43.230	61.200		
	Simulação	29.873	29.891	31.874	45.553	64.152		
	Erro (%)	8.591	19.883	6.378	7.232	9.17		
CONFORMAÇÃO	1C4 (Equ)	-	-	48.070	99.440	86.420		
	4C1 (Axi)	-	-	46.070	0	12.600		
	Intermediários	-	-	5.860	0.560	0.980		

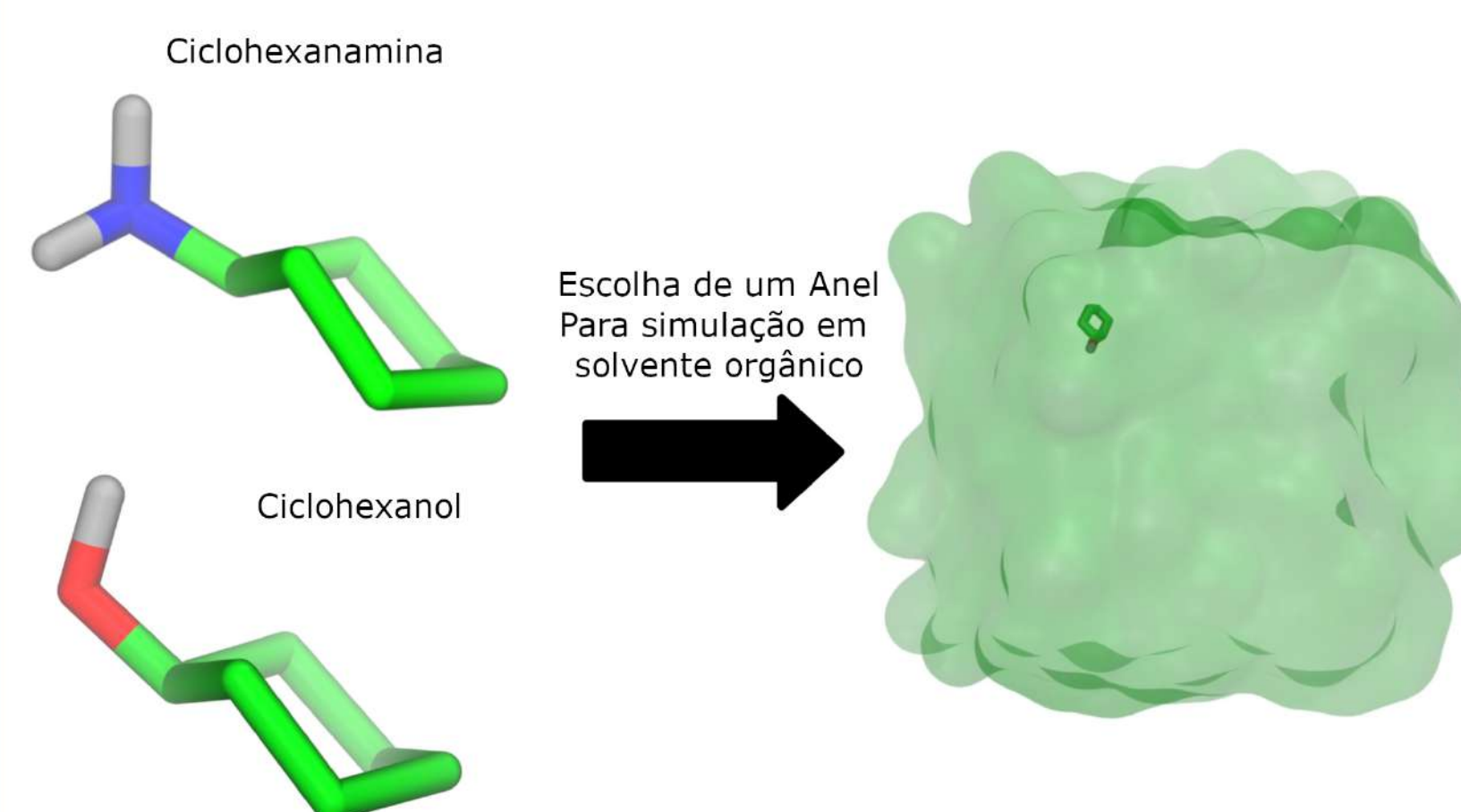


Figura 4: Resultado final da simulação de dinâmica molecular do triclorofluorometano, permitindo a reprodução de suas propriedades físico-químicas descritas na literatura. Estão tabelados também as proporções conformacionais em que os anéis permaneceram durante a dinâmica.

5. Conclusões

- Após ajustes nos parâmetros das topologias os anéis se comportaram de acordo com os dados experimentais;
- Pudemos aferir o efeito de pequenas alterações de carga e barreira do diedro nas proporções conformacionais;
- Novas topologias, não antes descritas, foram desenvolvidas e descreveram corretamente o comportamento dos anéis;
- Pôde-se observar o papel de diferentes substituintes na conformação dos anéis.

6. Perspectivas

- Estudar o efeito da solvatação dos anéis em água;
- Com base nos dados obtidos expandir o estudo para uma maior diversidade de anéis, de diferente caráter químico e maior complexibilidade.

Referências

- 1 Stepper J. et al. FEBS Letters 585, 645–650, 2011.
- 2 Hsieh Y. et al. Organic Letters 14, 1910-1913, 2012.
- 3 Abraham M. et al. SoftwareX 1-2, 19-25, 2015.
- 4 Bulheller B. M., Hirst J.D. Bioinformatics 25, 539–540, 2009.