

ANÁLISE COMPARATIVA DE DIFERENTES MODELOS DE SIMULAÇÃO DE ÁGUA UTILIZADOS NO DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS POR MODELAGEM MOLECULAR

André Lacerda Braga Teles¹; Rangel Leal Silva²

A simulação de sistemas biológicos por métodos computacionais é uma das técnicas mais versáteis para o estudo de moléculas biológicas, tendo contribuído exaustivamente em diversos estágios do planejamento racional de novos fármacos. No entanto, considerar a interação com a água, ou solvatação, do sistema em estudo é importante para a coleta de informações mais fidedignas das interações de fármacos com bioreceptores. Existem dois modelos de simulação de água ou solvatação: o modelo explícito e o modelo de solvente implícito. No explícito, moléculas de água são adicionadas ao sistema biológico. No entanto, em sistemas constituídos por proteínas, torna-se necessária a utilização de modelos de solvatação implícita, os quais reduzem o custo computacional das simulações. Este não considera as moléculas de água explicitamente, mas as trata como um meio contínuo, ou uma camada de interação com a macromolécula. A contribuição energética da solvatação pode ser calculada rigorosamente através da Equação de Poisson-Boltzmann, a qual é dispendiosa em termos computacionais. Por isso, aproximações matemáticas desta equação, denominadas de modelos generalizados de Born, são utilizadas. Assim, objetivou fazer uma análise comparativa de três diferentes abordagens do modelo generalizado de Born presentes no *software* AMBER 9.0. As suas capacidades de estabilização de uma estrutura protéica foram analisadas. Tal estrutura foi obtida do *Protein Data Bank* (PDB), consistindo no Fator de Inibição da Migração de Macrófagos (MIF), uma citocina pro-inflamatória, cuja inibição é benéfica em patologias inflamatórias, como artrite reumatóide. Deste modo, três modelos teóricos foram comparados: o de Hawkins *et al* (1996) e dois de Onufriev *et al.* (2004). Utilizou-se de simulações de Dinâmica Molecular, com duração de 500 picosegundos sob as temperaturas inicial e final de 0 e 300K, respectivamente, foram conduzidas no MIF com uso do *software* AMBER 9.0. Uma simulação para cada abordagem do modelo de Born foi executada numa estação de trabalho Xeon Quad Core na plataforma Linux, sendo disponibilizado para cada cálculo 1 processador em uso exclusivo. Foi possível observar que o modelo desenvolvido por Hawkins *et al* (1996) apresentou maior estabilização energética e menor variação geométrica (RMS), mostrando melhores resultados. A energia total do sistema foi de 226,85 Kcal/mol contra 248,61 do modelo mais próximo. Com relação ao tempo computacional necessário, o modelo de Hawkins

¹Pesquisador, Mestrando pelo Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: al.teles@uol.com.br

²Monitor da disciplina Princípios de Farmacologia, Graduando em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Feira de Santana.

foi apenas 2 a 3% mais lento do que os demais, não representando diferença significativa. Conclui-se que o modelo de solvatação de Hawkins *et al.* (1996) apresenta melhores resultados para a simulação de macromoléculas, podendo ser empregado em cálculos de Dinâmica Molecular, método imprescindível para estudos de *Docking* utilizados no desenvolvimento de novos fármacos.

Palavras-chave: Solvente implícito; modelo de Born; simulação computacional.