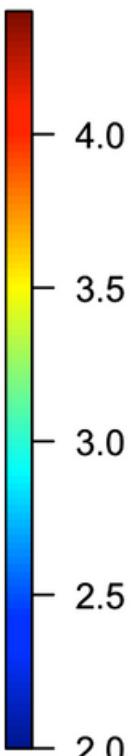
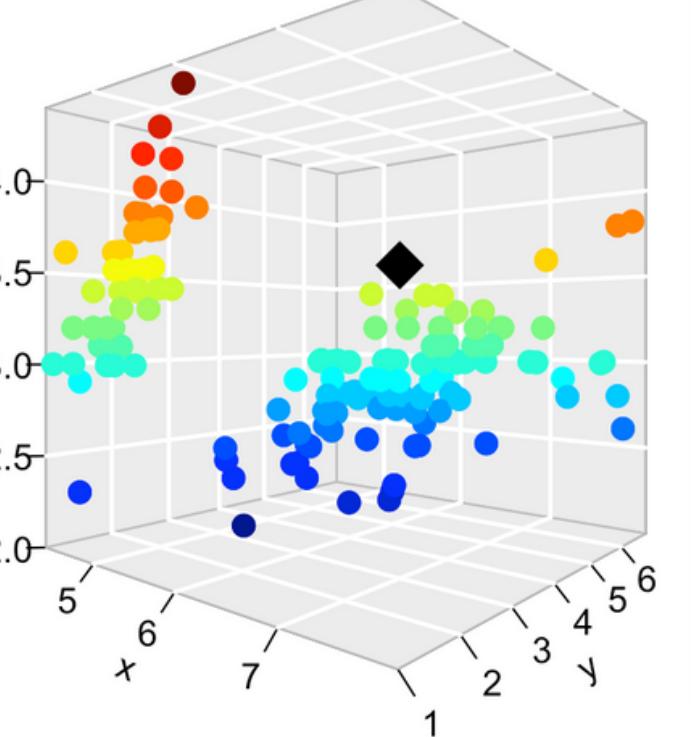
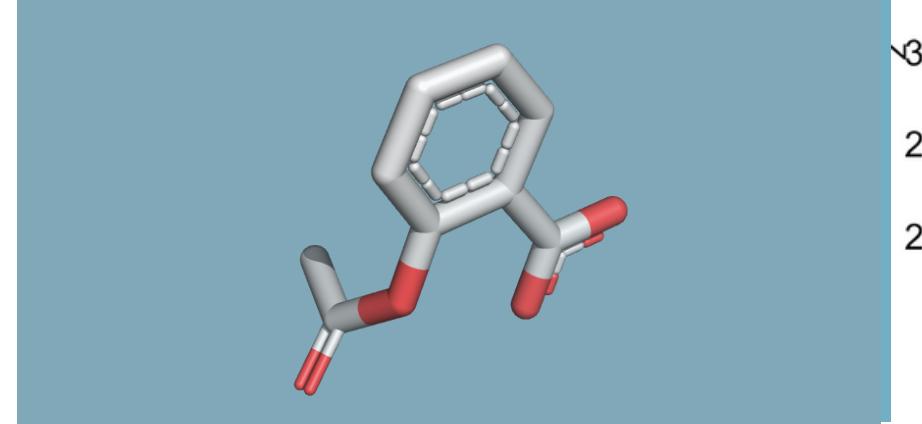
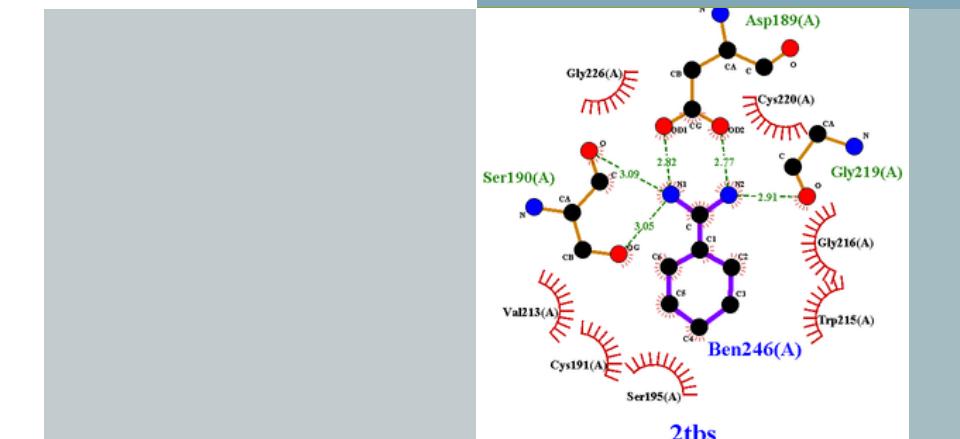
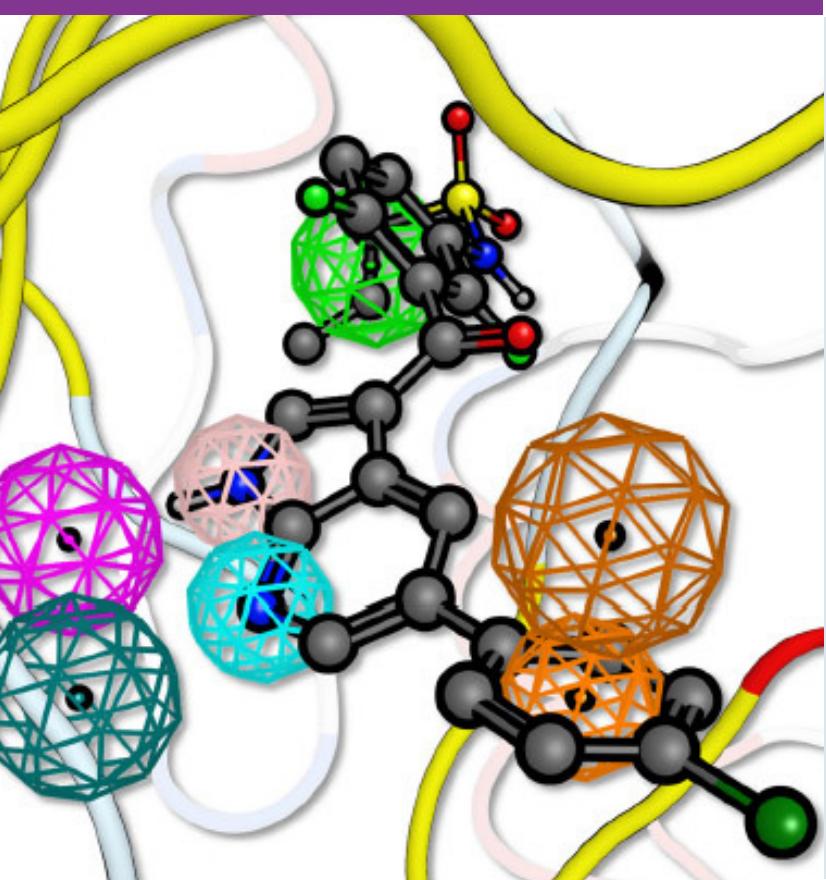
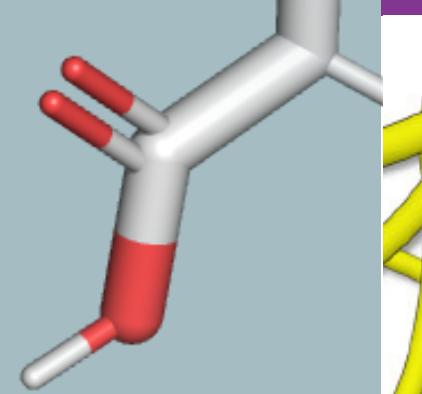
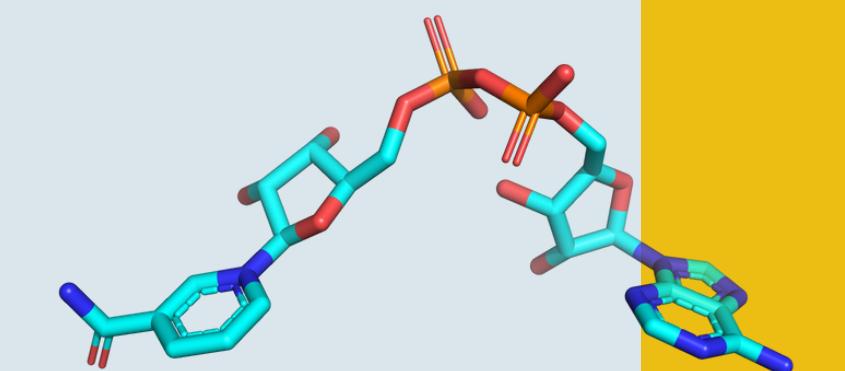
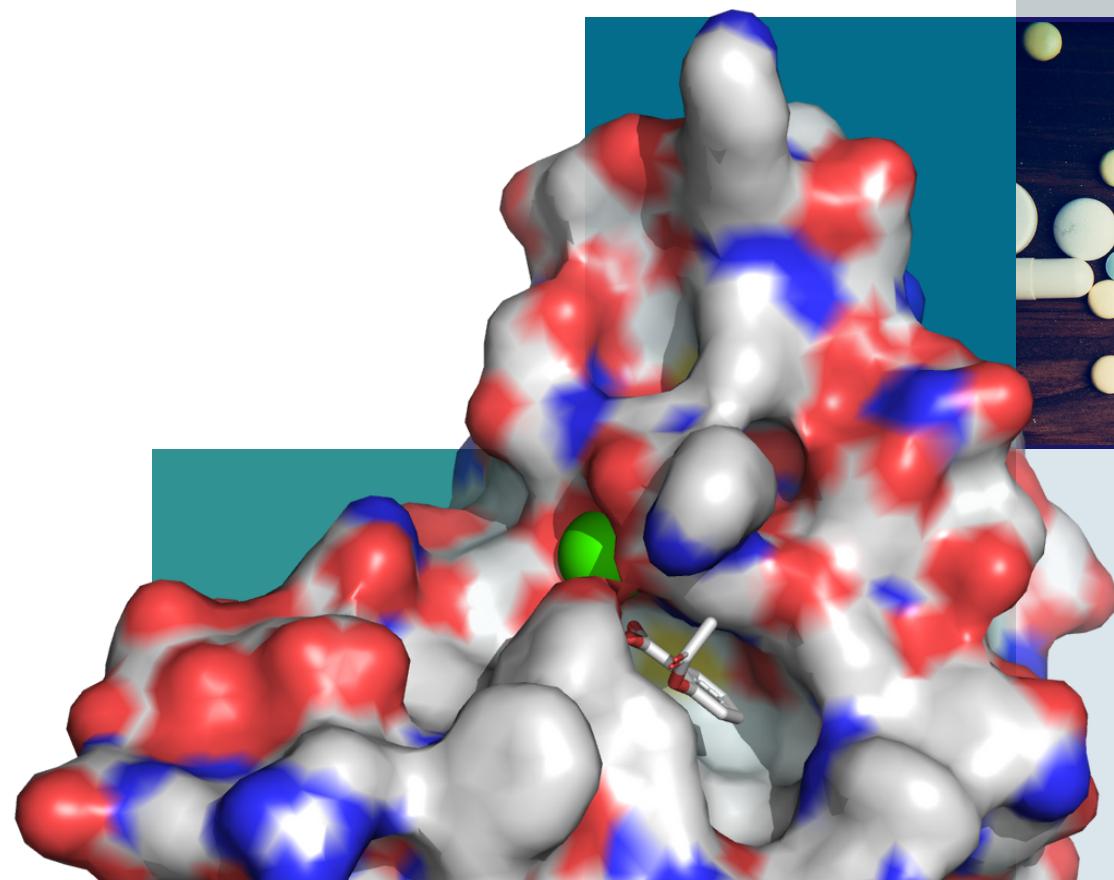


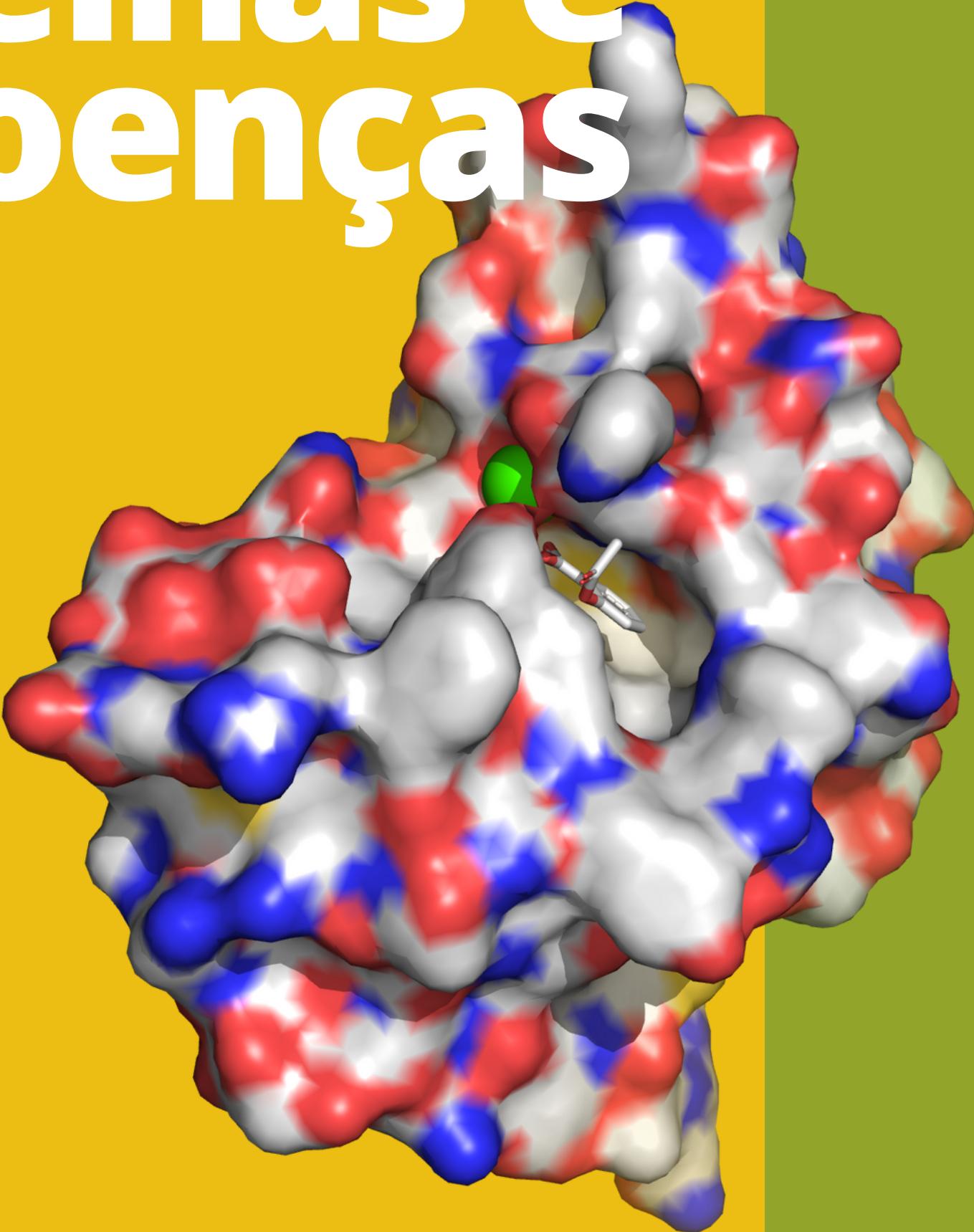
Triagem virtual



Proteínas e doenças

Principais causas de doenças

- **Patógenos**
 - ataca células e secreta toxinas que induzem respostas fisiológicas
- **Compostos externos tóxicos**
- **Processos espontâneos** do corpo
 - genético, ambiental, envelhecimento...
 - câncer, doenças metabólicas, doenças autoimunes, hormonal, etc

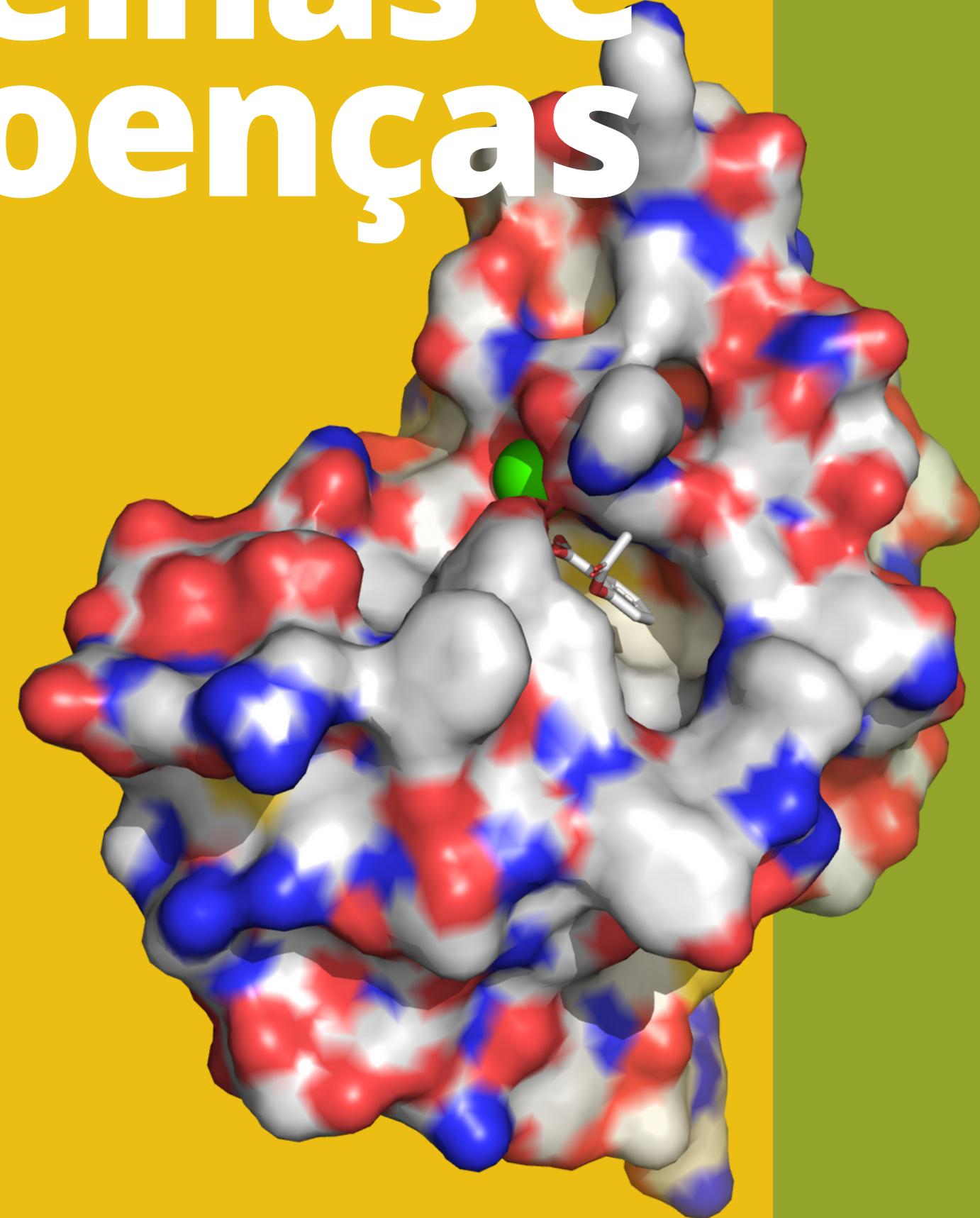


Proteínas e doenças

Proteínas estão sempre envolvidas

- Perda de atividade enzimática
- Superestímulo a receptores
- Enovelamento incorreto ou agregação
- Resposta autoimune

Proteínas são o alvo terapêutico de cerca de 80% dos fármacos

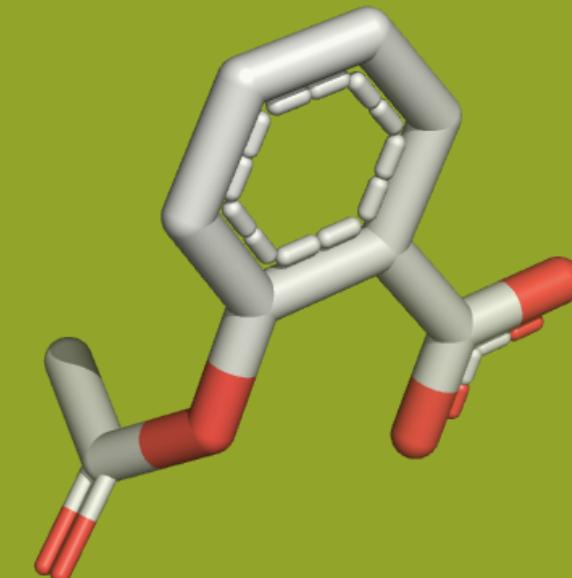




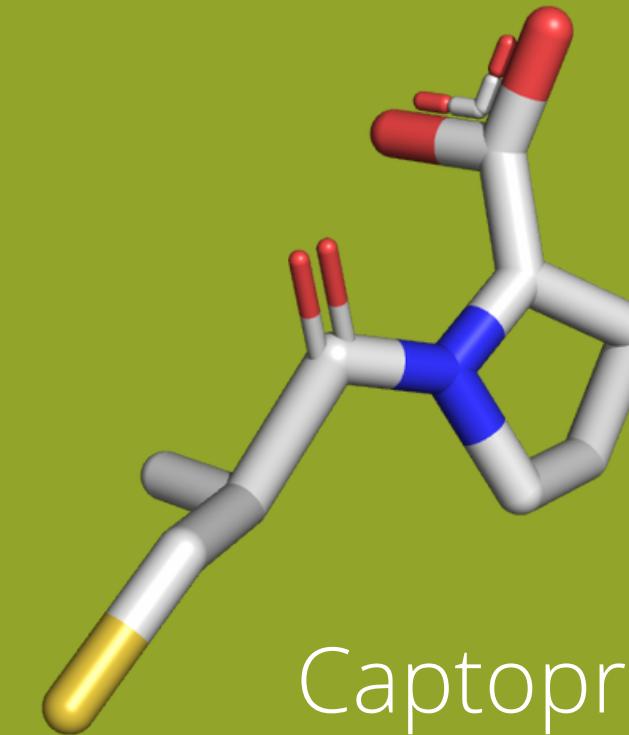
Fármacos

São moléculas

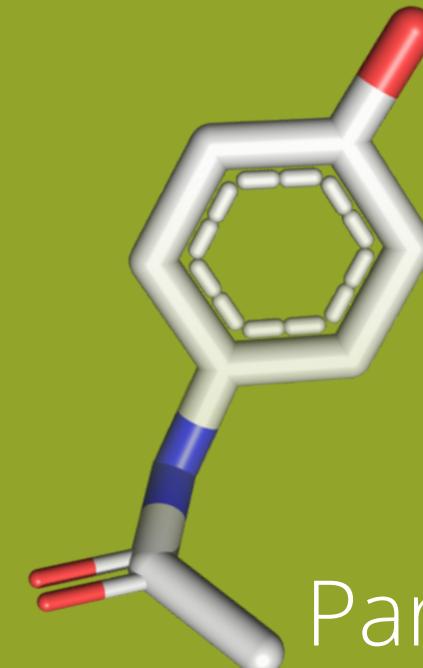
que provocam uma alteração celular ou fisiológica por se ligar a um alvo molecular alterando seu funcionamento.



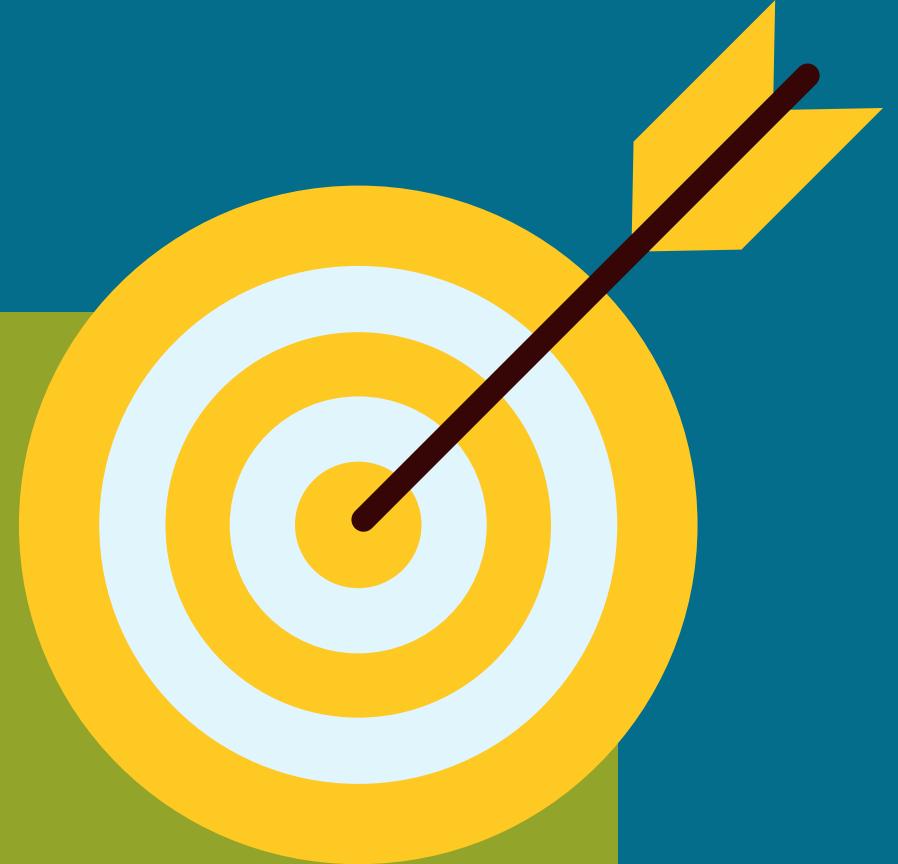
Aspirina



Captopril



Paracetamol





Triagem virtual

A triagem virtual é uma técnica computacional usada na **descoberta de fármacos** através da busca em grandes **bibliotecas** de **pequenas moléculas** a fim de identificar as estruturas que têm maior probabilidade de se ligar a um **alvo terapêutico**, normalmente um receptor proteico ou enzima.

Escolha de um alvo terapêutico

Simulações de dinâmica molecular são realizadas por meio de computação de alto desempenho para geração de diversificadas conformações dos alvos

Triagem em larga-escala de bibliotecas de compostos por métodos baseados em ancoragem molecular

Biblioteca com
aproximadamente
10.000 compostos
repositionados

Biblioteca com
aproximadamente
1.000.000 de
compostos

Triagem em larga-escala de bibliotecas de compostos por
métodos baseados em ancoragem molecular



Ordenação de compostos

Avaliação experimental com
os compostos
melhor classificados

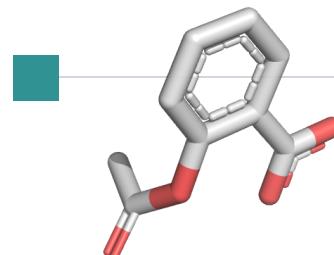


3

Testes clínicos

Alvos terapêuticos e fármacos

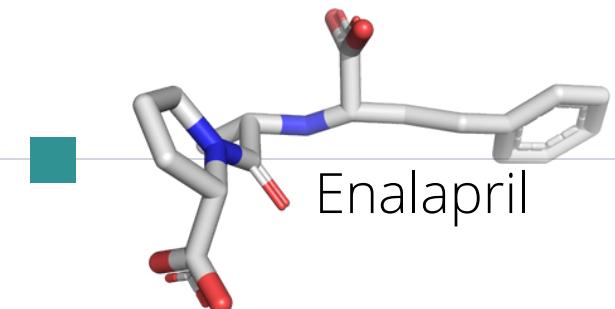
Alguns exemplos



Aspirina

Ciclooxygenase

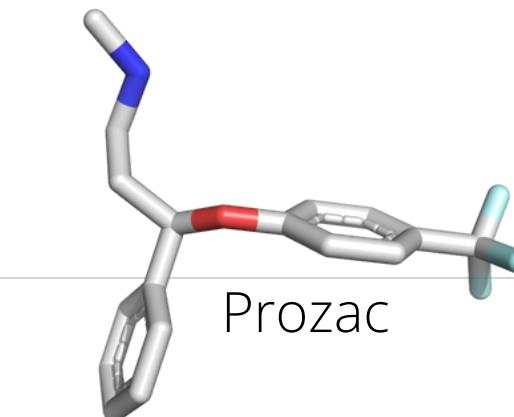
Analgésico,
antipiretico, anti-
inflamatório e
raleador do sangue



Enalapril

Enzima conversora de angiotensina

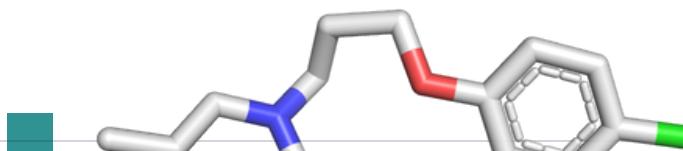
Vasodilatador,
pressão arterial



Prozac

Acetil colinesterase

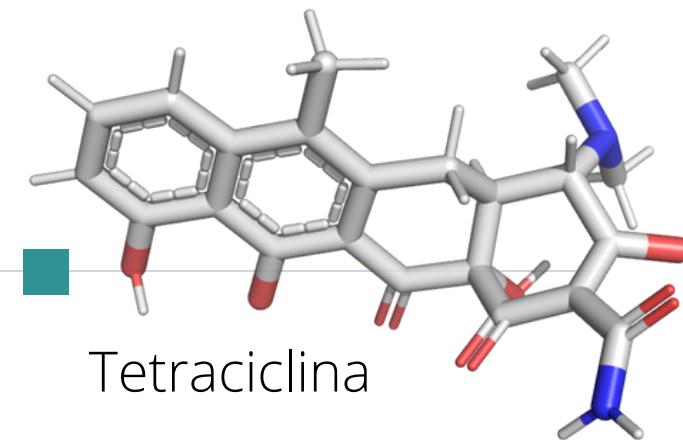
Sintomas de
Alzheimer



Clorgilina

Monoamina oxidase

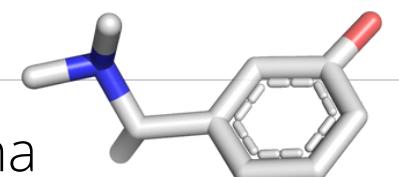
Anti-depressivo



Tetraciclina

Ribossomo bacteriano

Antibacteriano

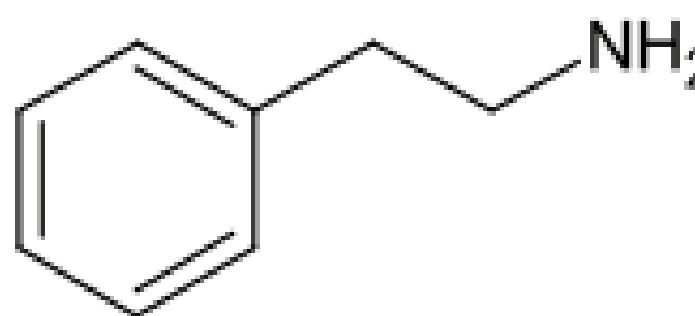


Rivastigmina

Transportador de serotonina

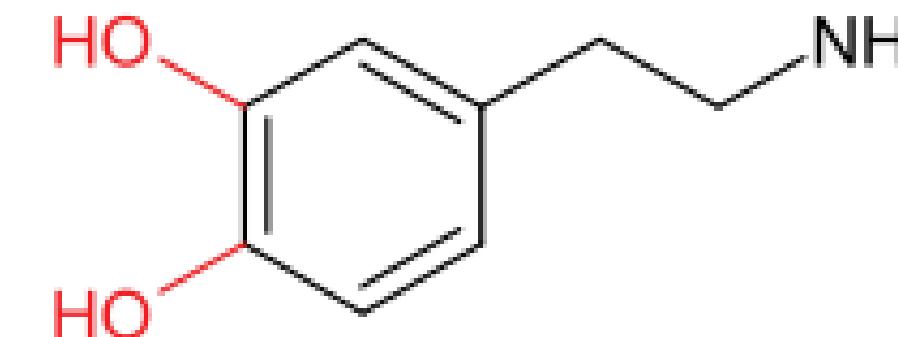
anti-depressivo,
ansiolítico, aumento do
apetite, comportamento
obsessivo-compulsivo

Fármacos "imitam" os ligantes naturais



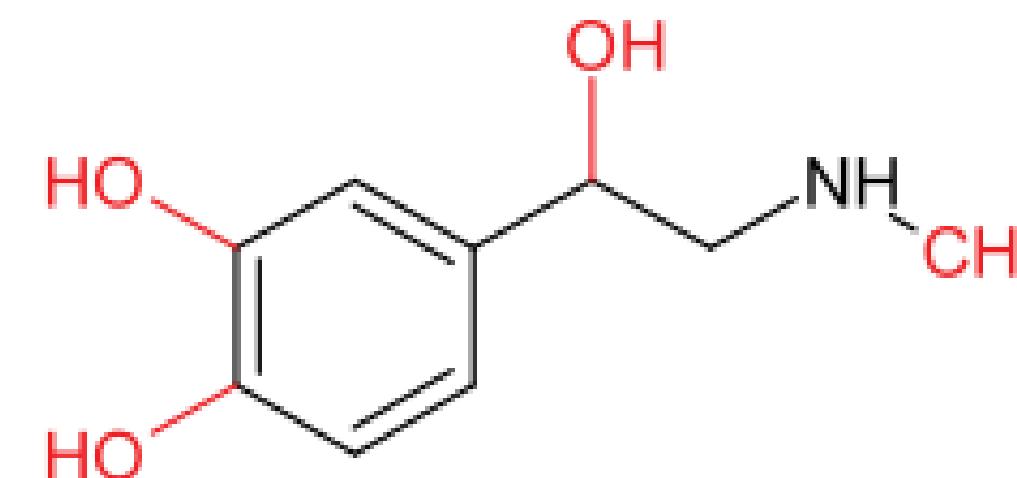
Feniletilamina

Neurotransmissor natural conhecido como "**hormônio da paixão**"



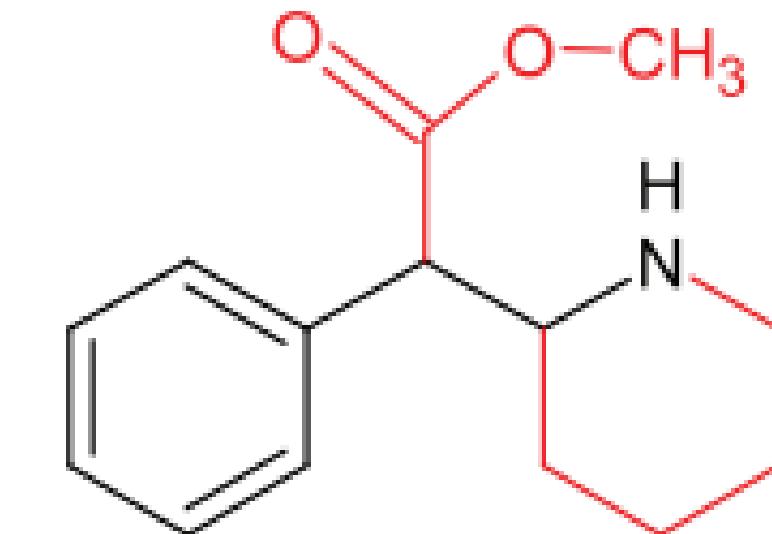
Dopamina

Neurotransmissor natural relacionado ao **humor**



Adrenalina

Hormônio e neurotransmissor responsável por preparar o organismo para a realização de **grandes feitos / esforços**



Ritalina

um **estimulante do sistema nervoso central** usada no tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

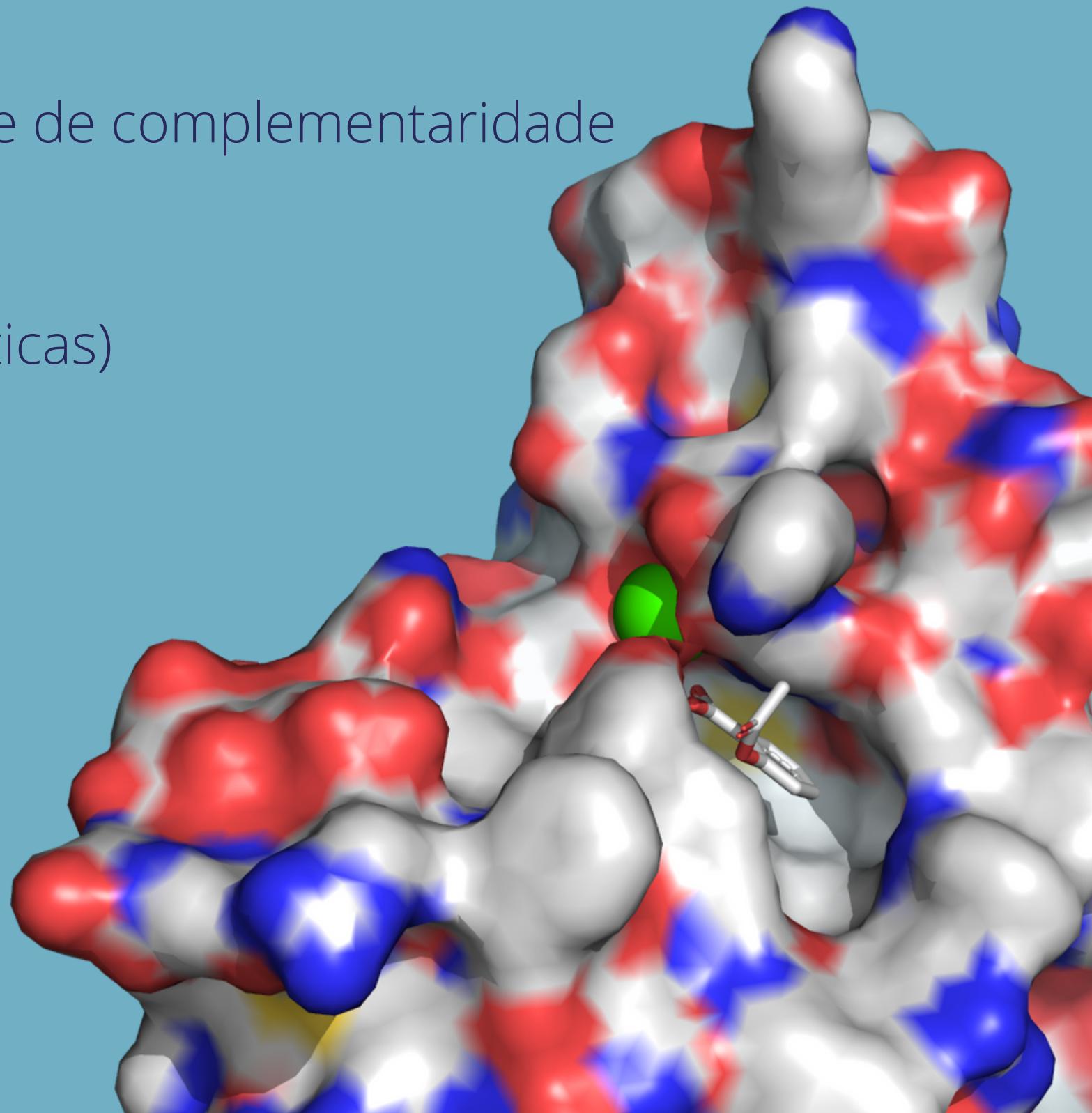
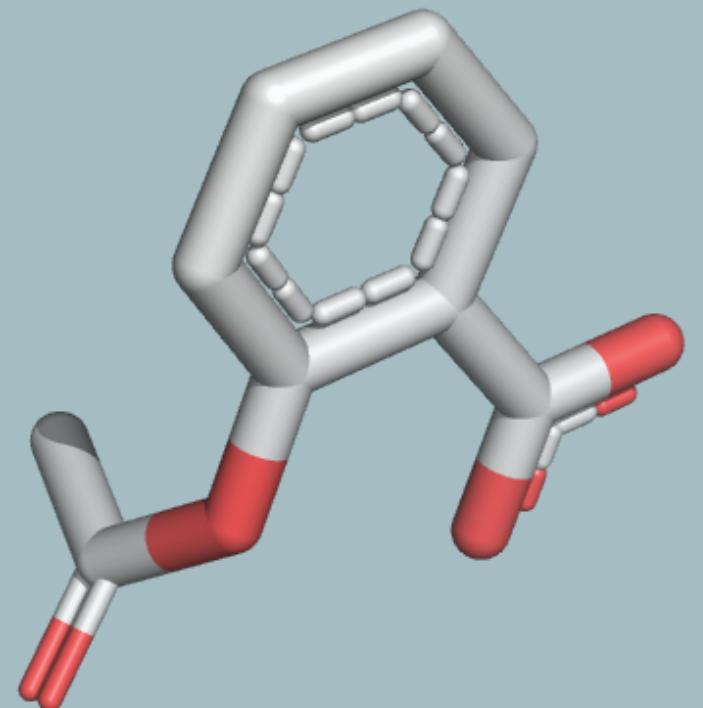
Feniletilamina em preto e **outros grupos químicos** em vermelho

Estrutura

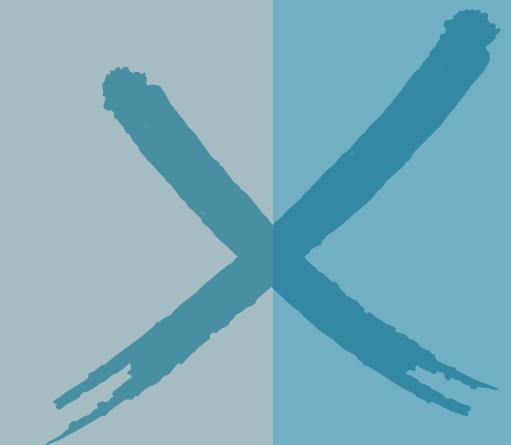


Atividade

- As interações entre fármacos e seus alvos depende de complementaridade
 - química
 - interações (hidrofóbicas, polares, eletrostáticas)
 - geométrica

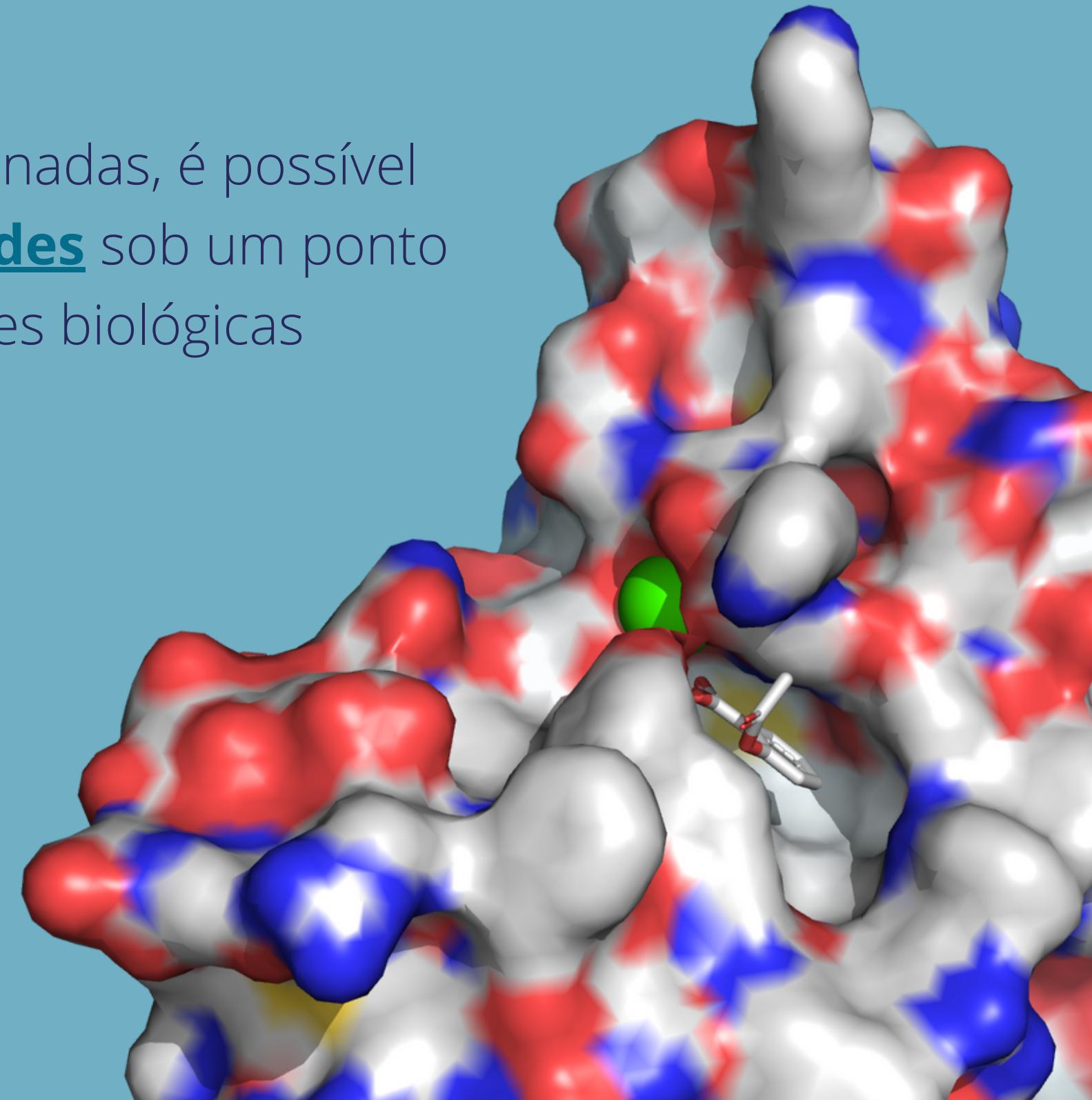
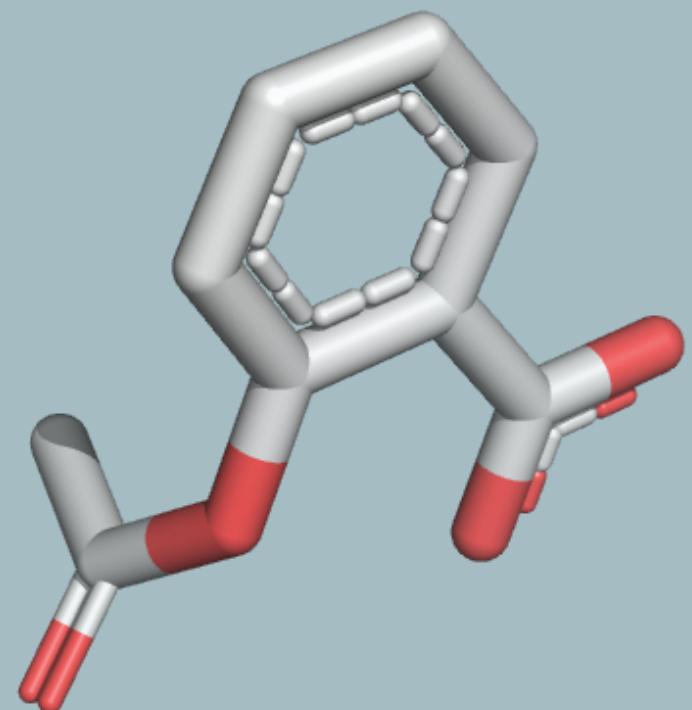


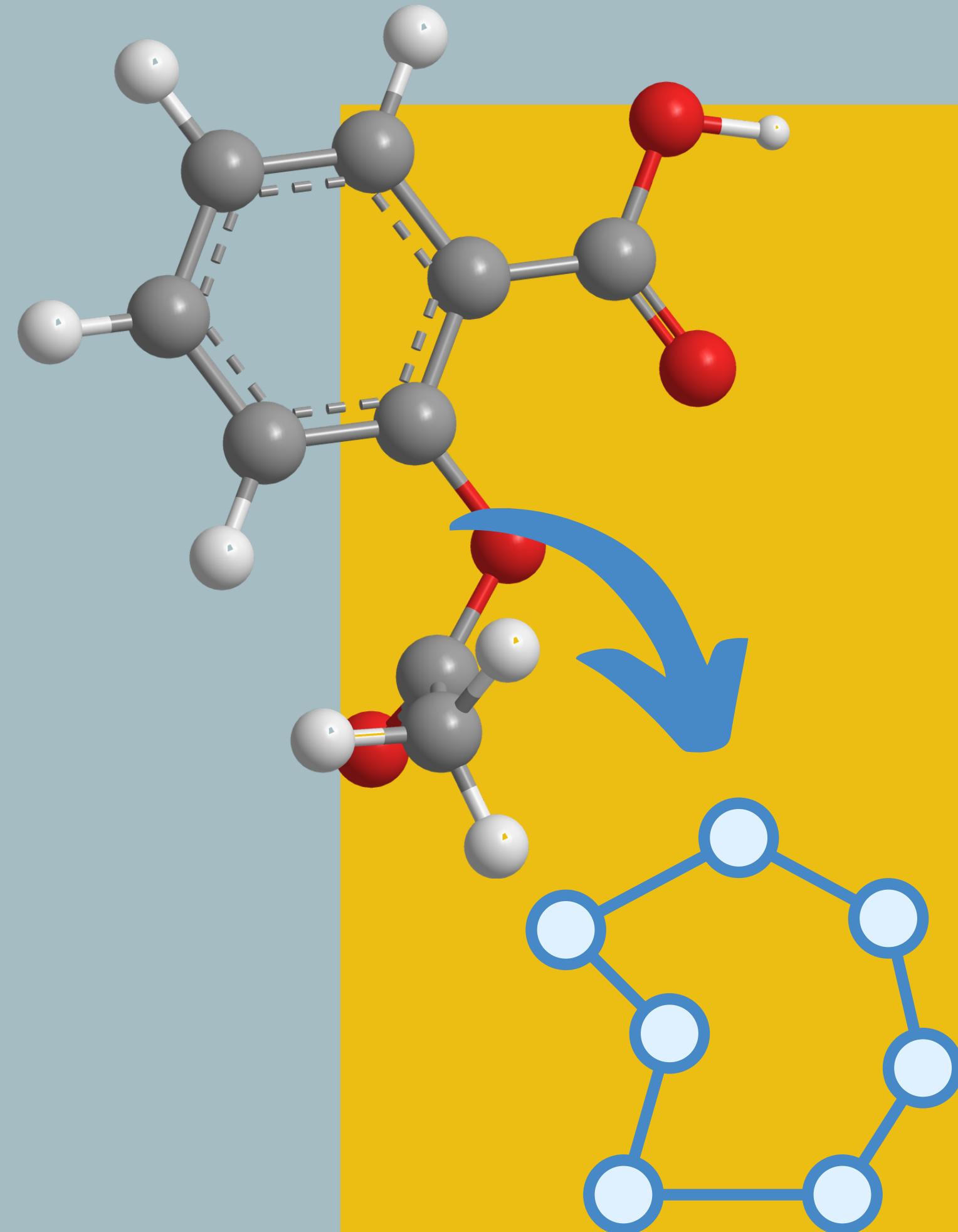
Estrutura



Atividade

- Se estrutura e atividade estão intimamente relacionadas, é possível criar **modelos** que **descrevam essas propriedades** sob um ponto de vista quantitativo e correspondente às atividades biológicas relacionadas às variações nessas propriedades





QSAR

Quantitative-Structure Activity Relationship

- **Predição da atividade biológica** e de propriedades físico-químicas de moléculas de maneira racional
- Compreensão e rationalização de **mecanismos de ação de compostos**

Descoberta de fármacos

1

Purificação e isolamento do ingrediente ativo

Pode ser de fonte natural ou sintético



2

Testes de atividade, seletividade e toxicidade

Culturas de células e tecidos isolados



3

Repetição dos testes em modelos animais

Estabilidade, degradação, entrega, seletividade, etc



4

Testes em voluntário humano

Cinical Trials



Processo longo, podendo levar mais de 15 anos

Descoberta de fármacos



4

Testes em voluntário humano

Cinical Trials

Processo longo,
podendo levar
mais de 15
anos

3 Repetição dos testes em modelos animais

Estabilidade,
degradação,
entrega,
seletividade, etc



2 Testes de atividade, seletividade e toxicidade

Culturas de células e tecidos isolados



1

1 Purificação e isolamento do ingrediente ativo

Pode ser de fonte natural ou sintético



ADMET

Parâmetros farmacocinéticos para síntese de novos fármacos

A

Absoção:
aplicação ou tomada do medicamento até a entrada para a circulação sanguínea

D

Distribuição:
caminho que o medicamento percorre depois de atravessar a barreira do intestino para a corrente sanguínea

M

Metabolismo:
ocorre em grande parte no fígado, onde pode acontecer a inativação da substância

E

Excreção:
eliminação dos resíduos da medicação do organismo

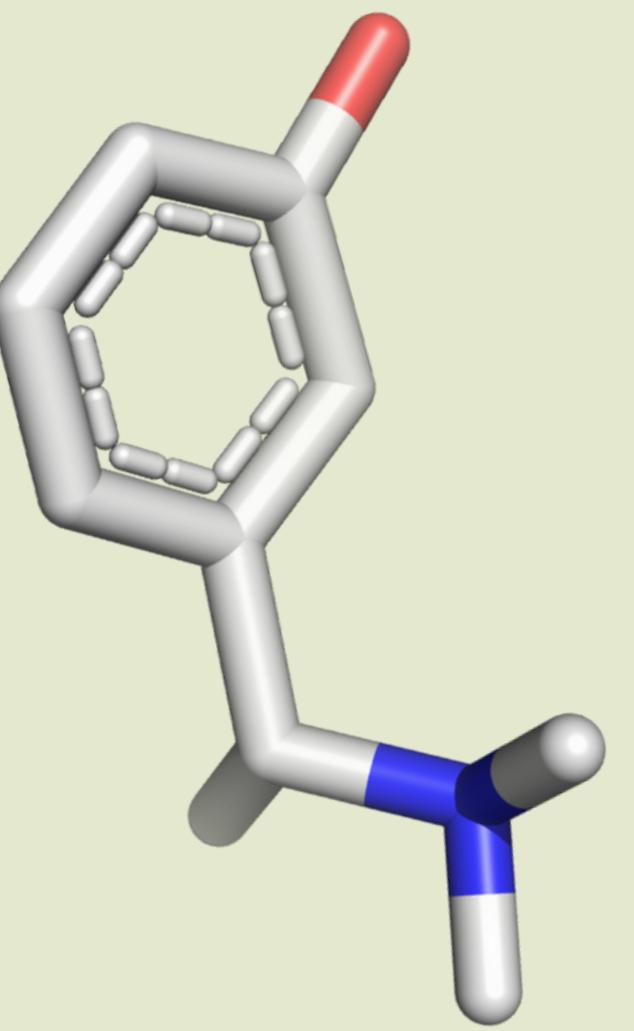
T

Toxicidade

Desenvolvimento racional de fármacos

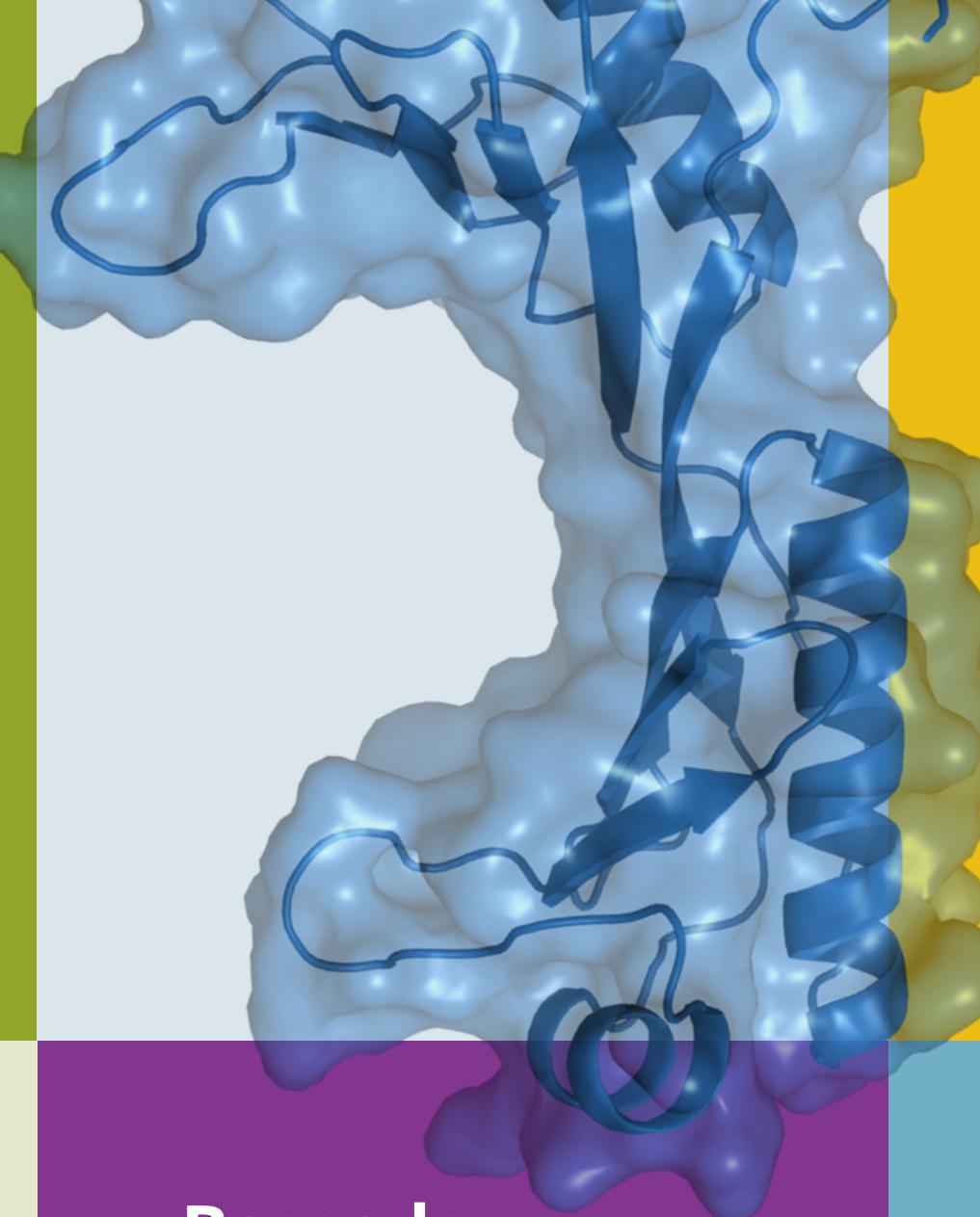
Baseado no ligante

quando as características são extraídas apenas de outros ligantes conhecidos para um determinado alvo



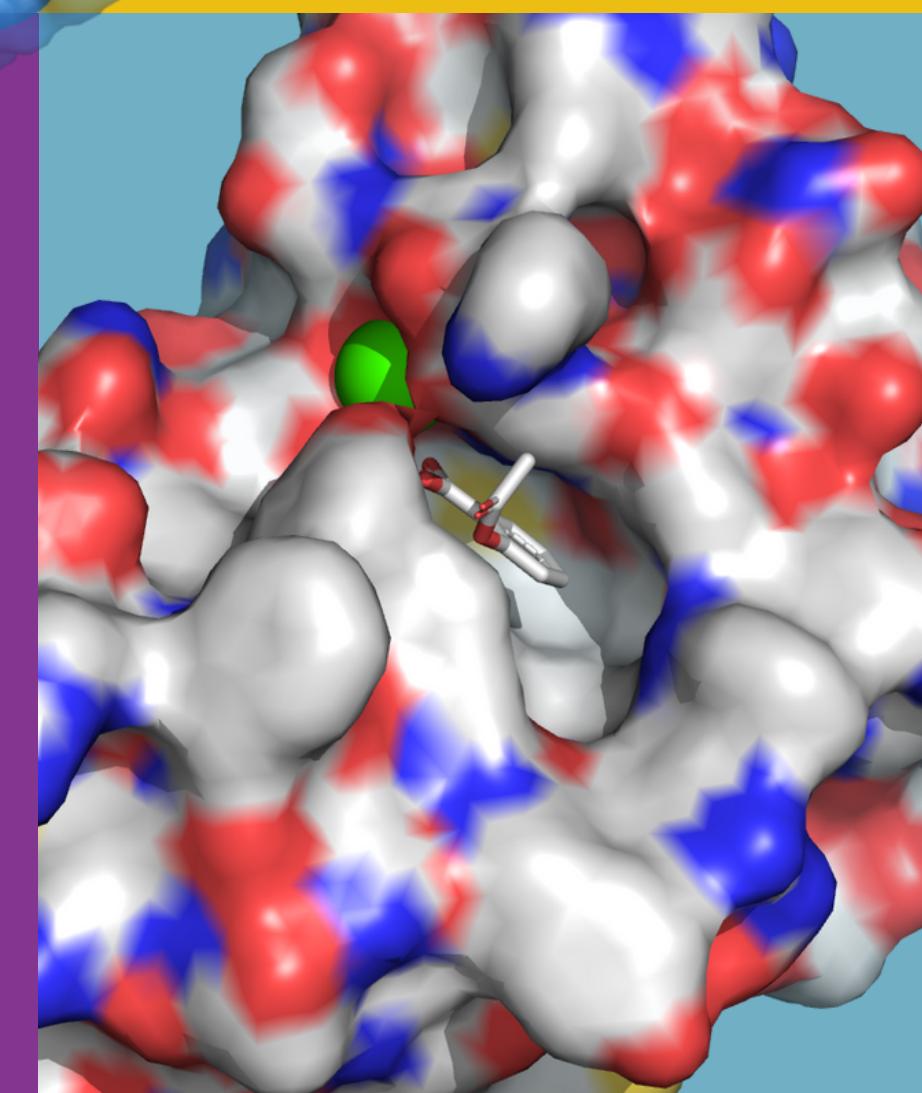
Baseado no receptor

quando não se tem ligante conhecido e apenas a estrutura do sítio de ligação do alvo



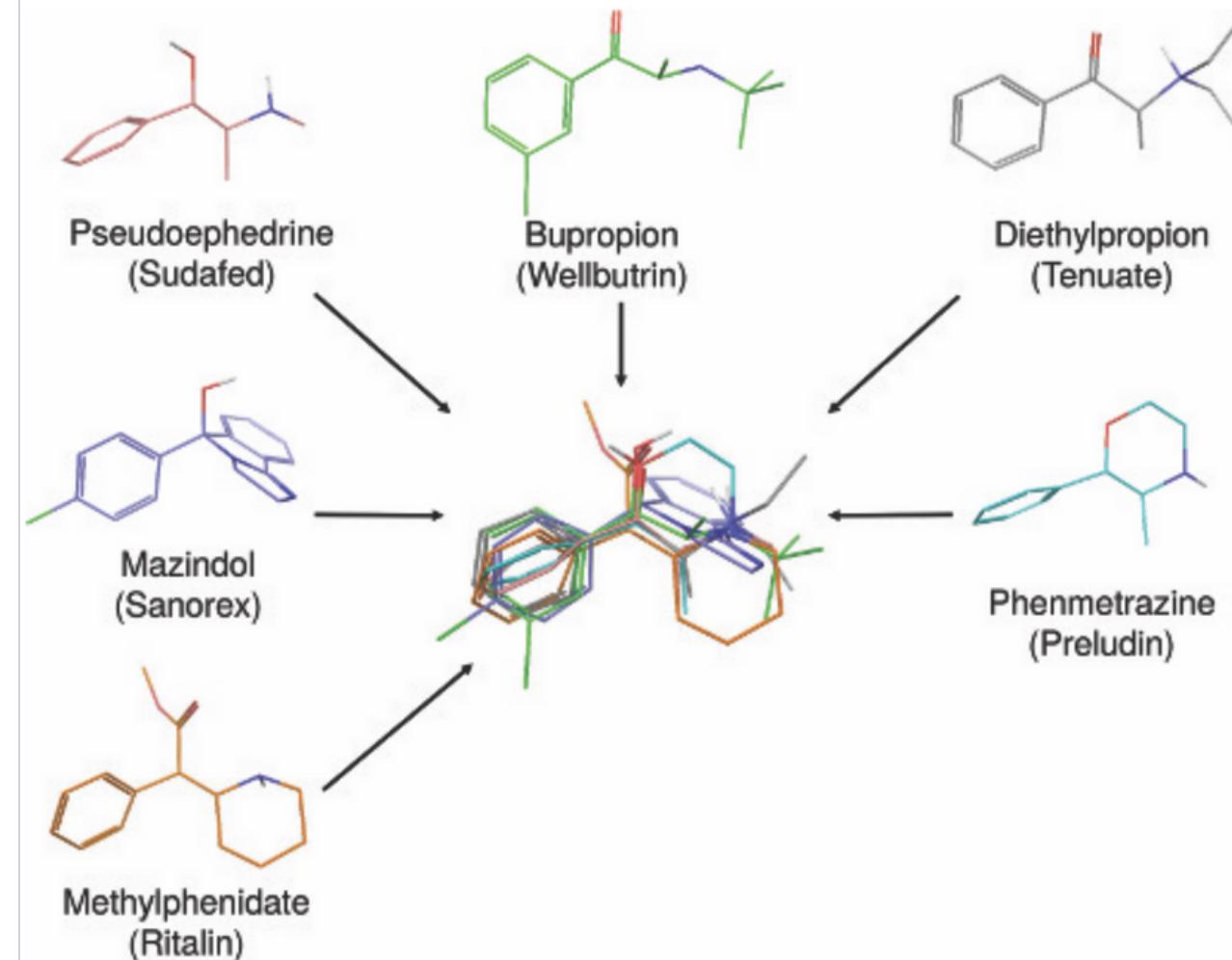
Híbrido

Quando se pode usar tanto a estrutura do sítio quanto de ligantes conhecidos



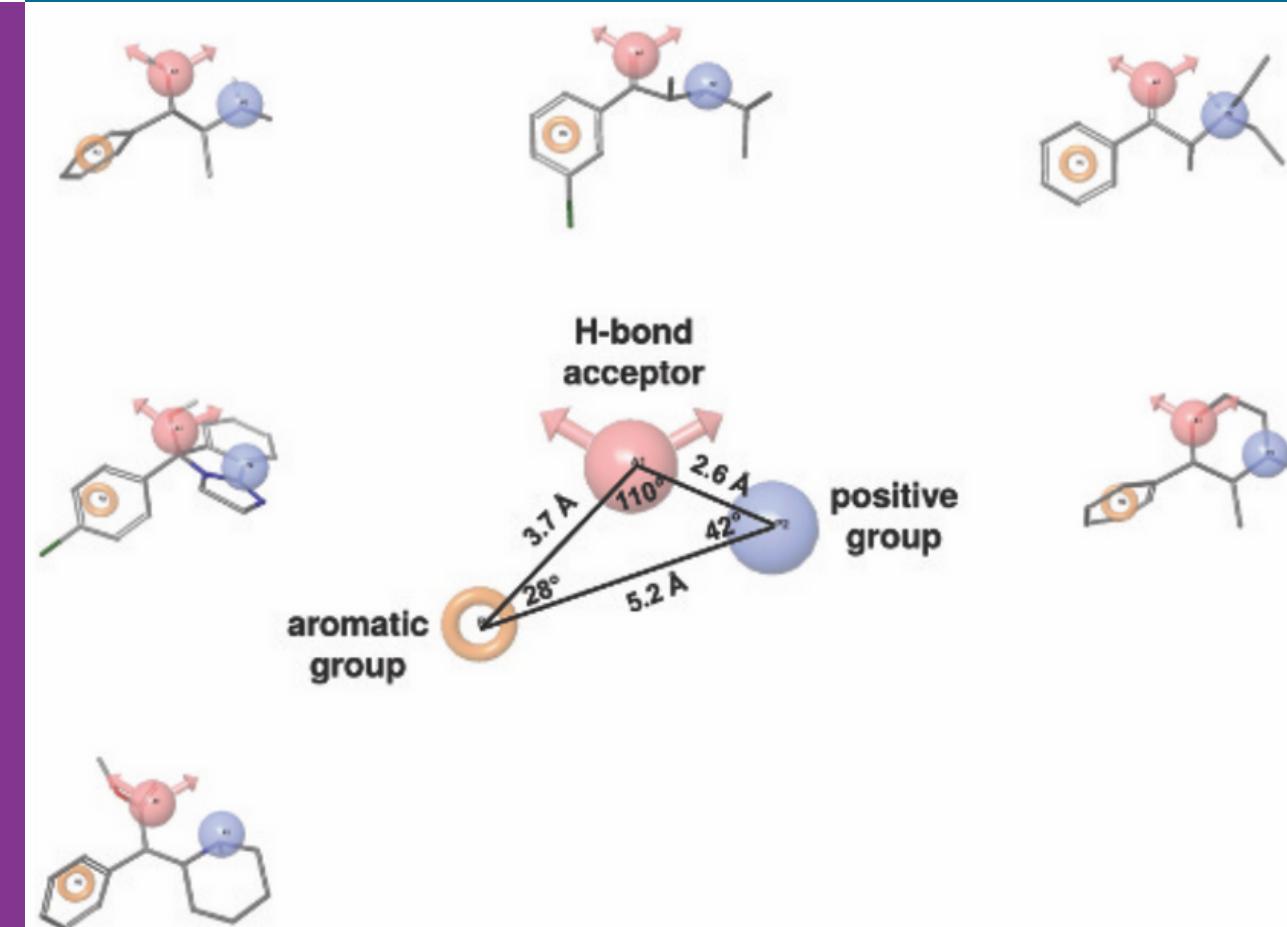
Triagem virtual baseada no ligante

Fonte: Kessel, Amit, and Nir Ben-Tal.
Introduction to proteins: structure, function
and motion. CRC Press, 2010.



1

Sobreposição de moléculas



2

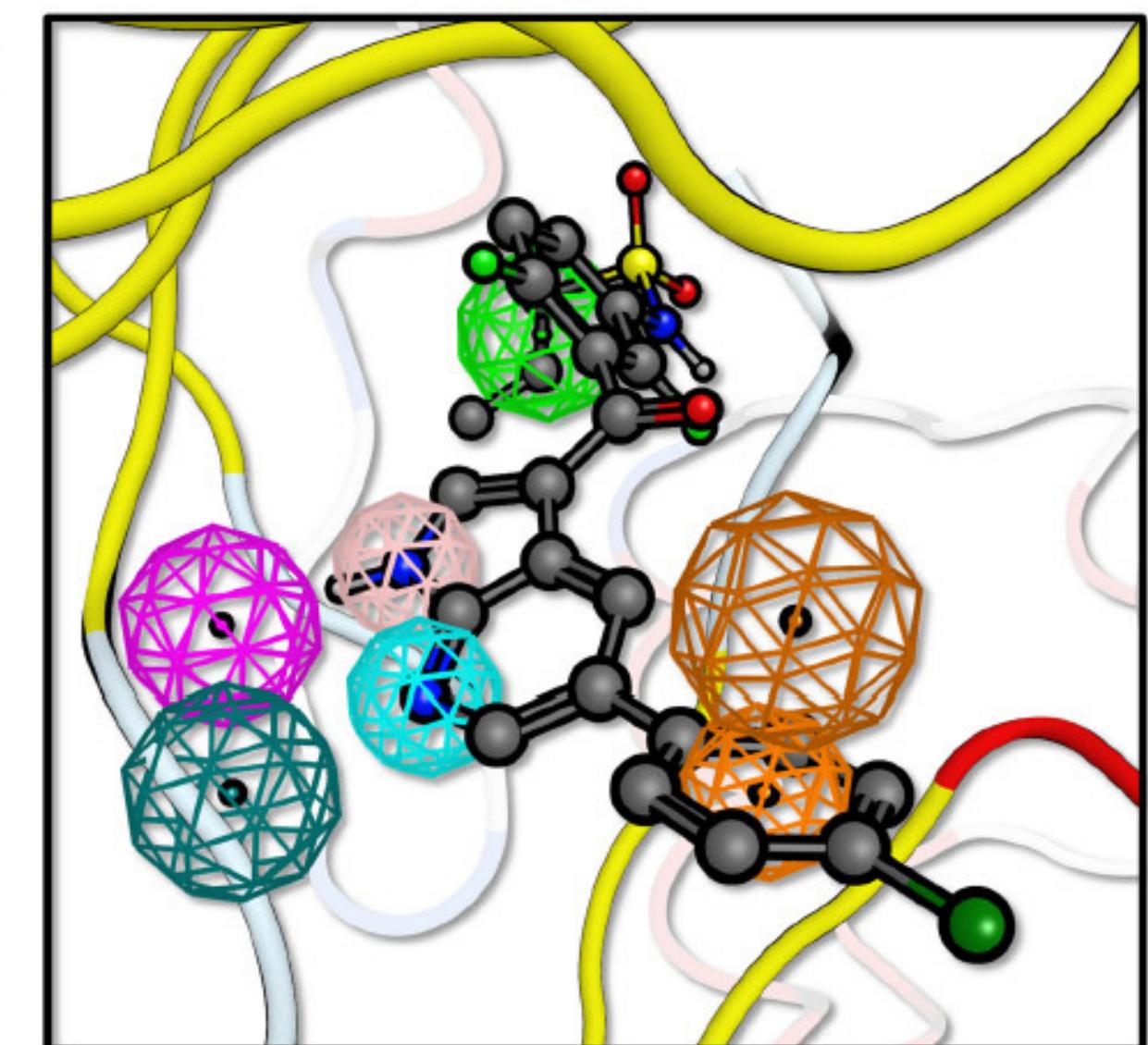
Cálculo de farmacóforos

Farmacóforos são
abstrações de
propriedades fisico-
químicas

Farmacóforo

um conjunto de características estéricas e eletrônicas que são necessárias para garantir as interações supramoleculares ideais com um alvo biológico específico e para acionar (ou bloquear) sua resposta biológica

IUPAC
International Union of Pure and Applied Chemistry



Fonte: Addaptado de Qing, Xiaoyu, et al. "Pharmacophore modeling: advances, limitations, and current utility in drug discovery." Journal of Receptor, Ligand and Channel Research 7 (2014): 81-92.

P.
James D. Watson

Francis Crick

Descritores moleculares (*fingerprints*)

1D

Frequências de
grupamentos
químicos ou de
fragmentos

2D

Frequências de
subgrafos ou
farmacóforos em
2D

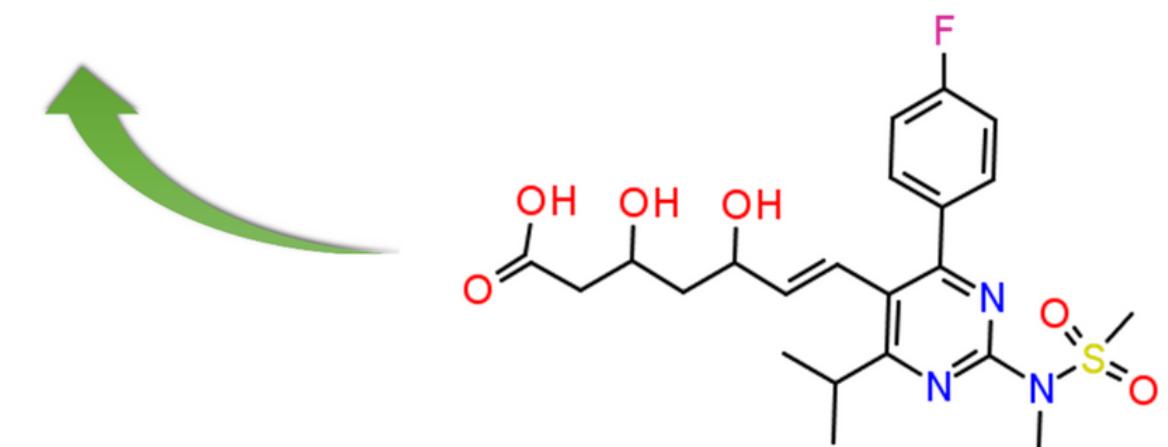
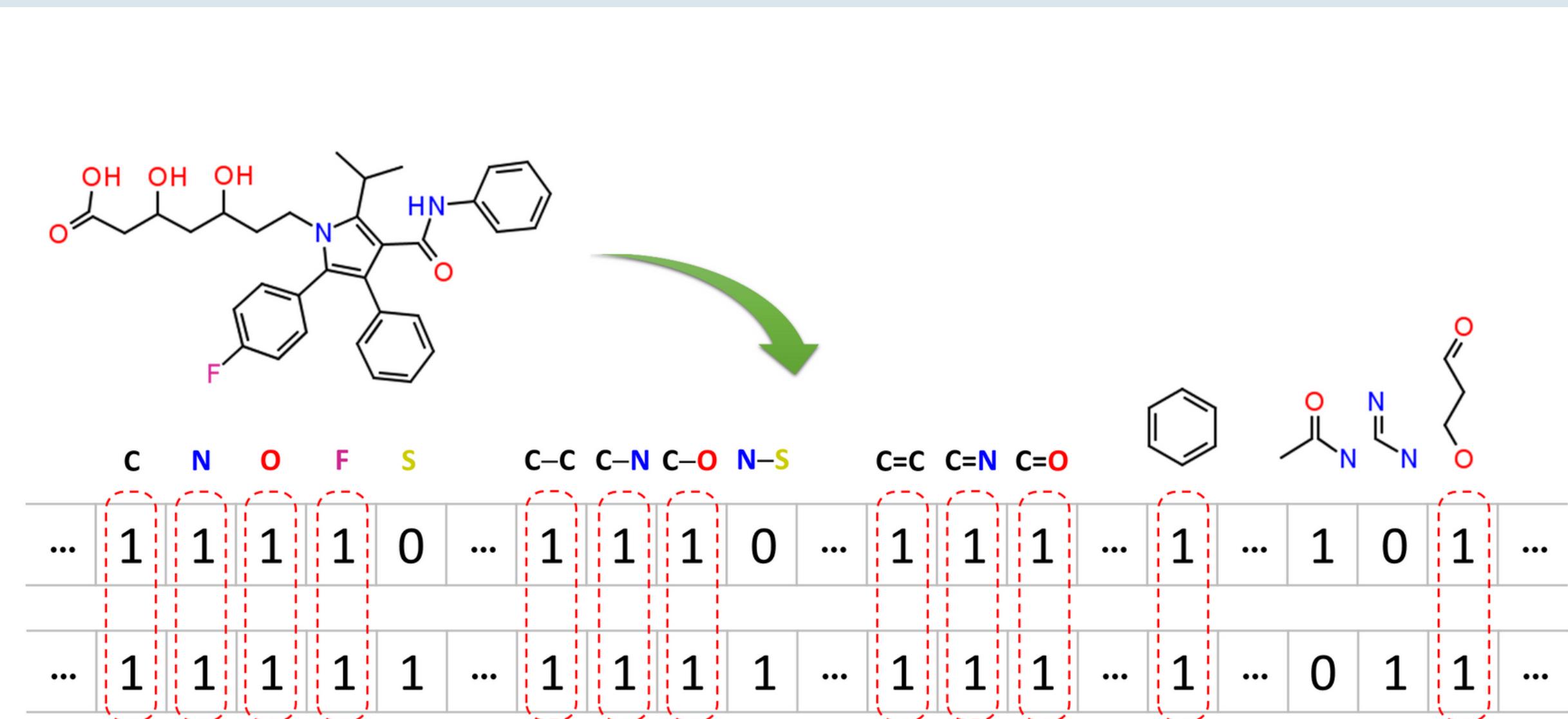
3D

Frequências de
farmacóforos em
3D, volume, etc

Exemplo de *fingerprint*

Subgrafos de fragmentos em 2D

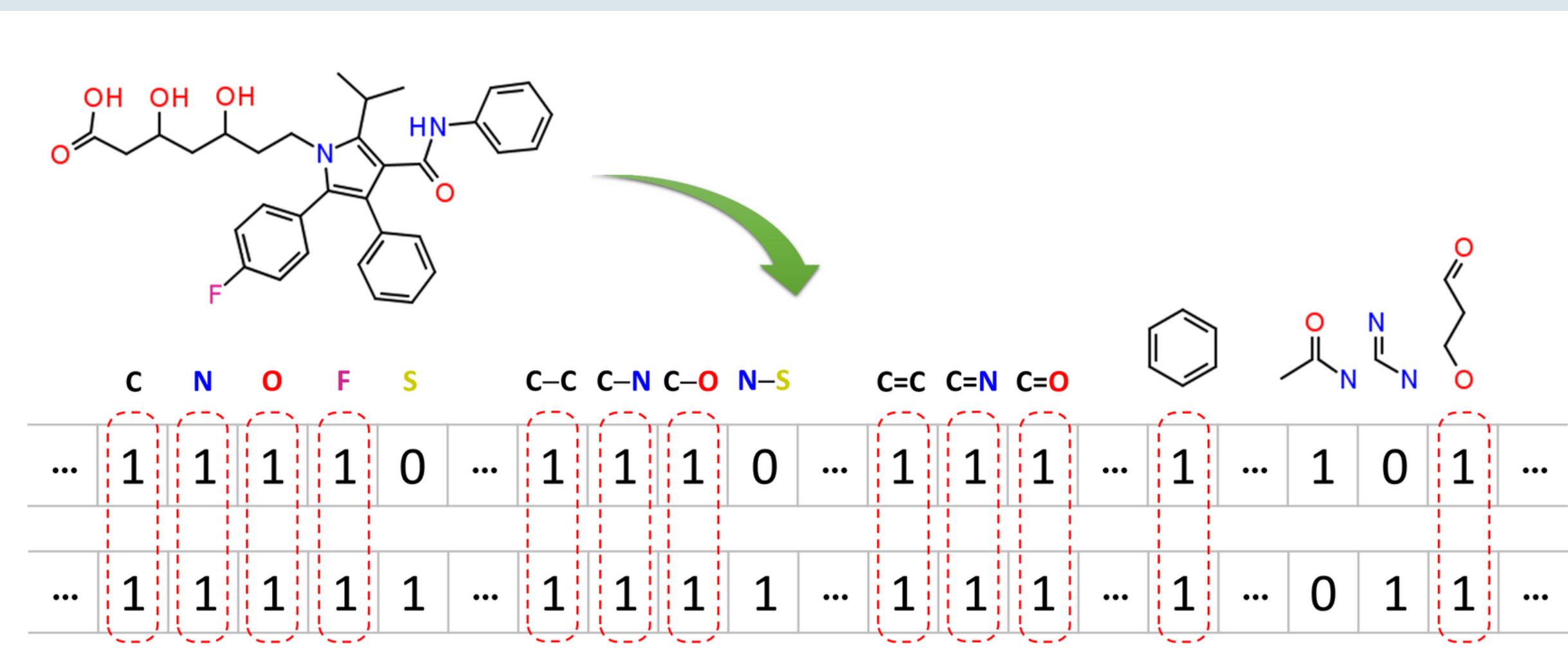
Fonte: PubChem



Exemplo de métrica de distância entre fingerprints

Coeficiente de Tanimoto

Fonte: PubChem



$$Tanimoto = \frac{N_{AB}}{N_A + N_B - N_{AB}}$$

Exemplo de métrica de distância entre fingerprints

Coeficiente de Tanimoto

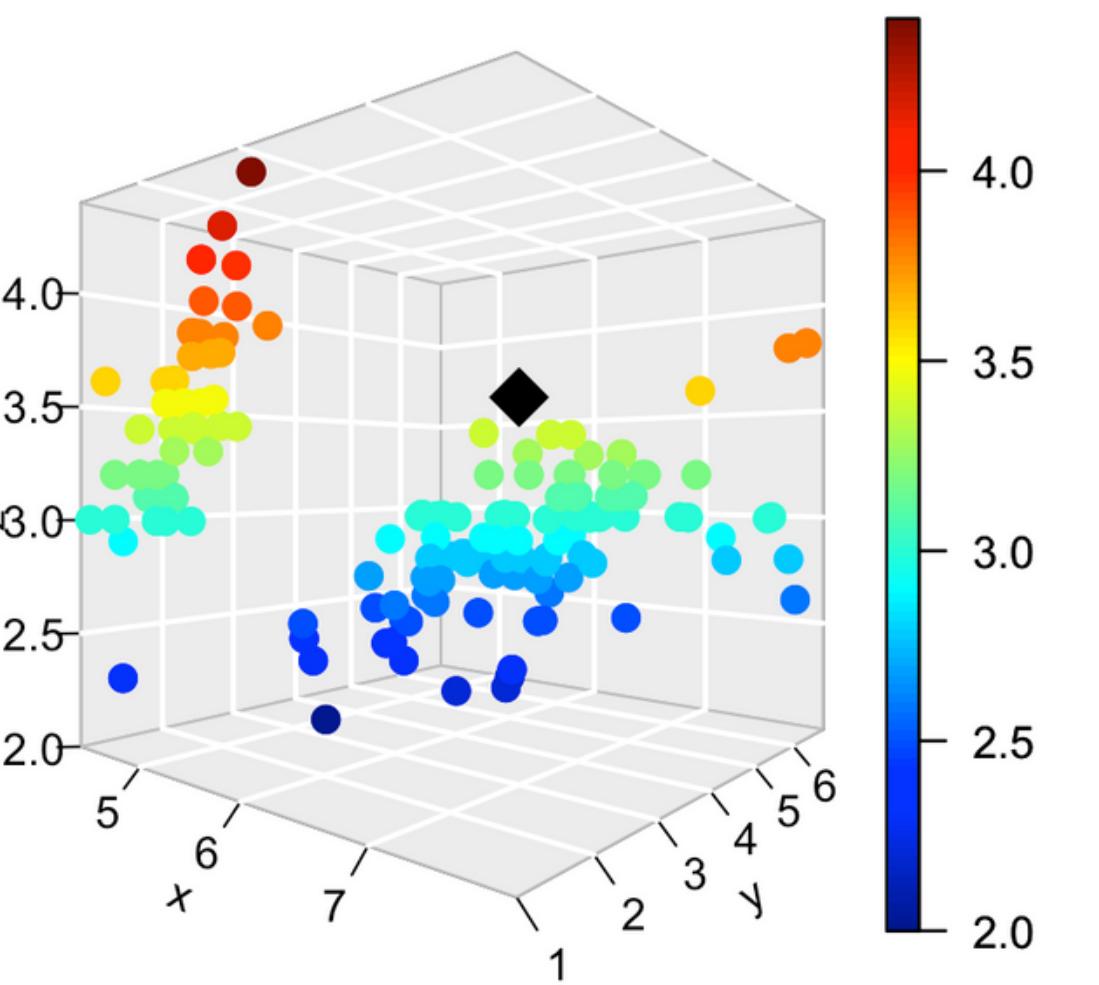
A	<table border="1"><tr><td>1</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr></table>	1	0	1	1	0	1	$ A = 4$
1	0	1	1	0	1			
B	<table border="1"><tr><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr></table>	1	1	0	1	0	0	$ B = 3$
1	1	0	1	0	0			
$A \wedge B$	<table border="1"><tr><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr></table>	1	0	0	1	0	0	$ A \wedge B = 2$
1	0	0	1	0	0			
$A \vee B$	<table border="1"><tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr></table>	1	1	1	1	0	1	$ A \vee B = 5$
1	1	1	1	0	1			

$$S_T(A, B) = \frac{2}{5}$$

Recuperação de moléculas



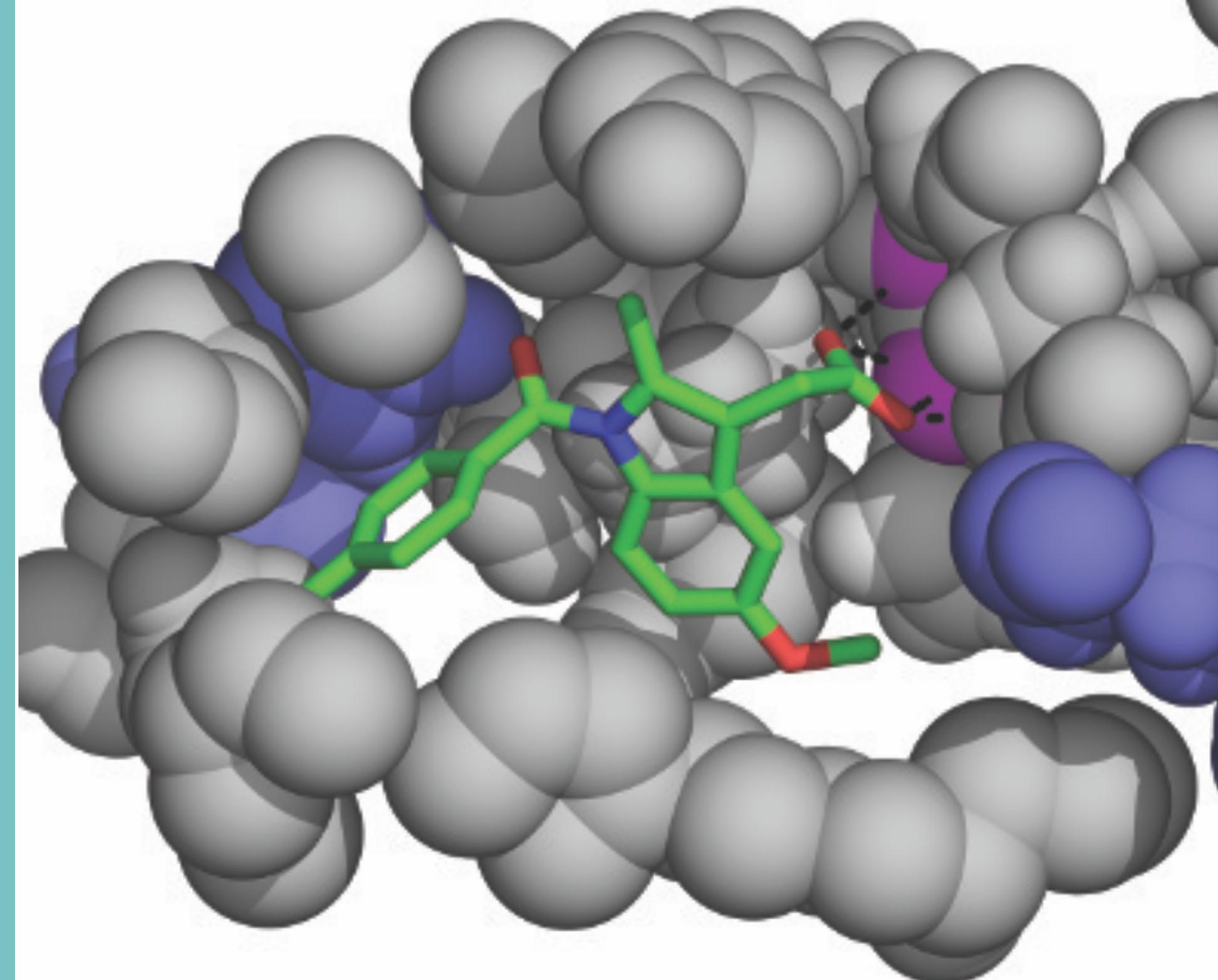
Com base em métricas de distância



Com base em modelos de aprendizagem de máquina

Triagem virtual baseada no receptor (ou híbrido)

- Pode-se ou não conhecer ligantes
- Uso do conceito de farmacóforo em 3D
 - Cinza: apolares
 - Azul: resíduos básicos que interagem com grupos eletronegativos
 - Magenta: ligações de hidrogênio



Fonte: Kessel, Amit, and Nir Ben-Tal. Introduction to proteins: structure, function, and motion. CRC Press, 2010.